

LEONARDO GARCIA MIRANDA

**AVALIAÇÃO DE DIABÉTICOS APÓS TRÊS MESES DE USO DE SISTEMA DE
INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA, DISPENSADO DE FORMA PROTOCOLADA
PELO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DO HOSPITAL REGIONAL DE
TAGUATINGA**

Brasília

2013

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LEONARDO GARCIA MIRANDA

**AVALIAÇÃO DE DIABÉTICOS APÓS TRÊS MESES DE USO DE SISTEMA DE
INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA, DISPENSADO DE FORMA PROTOCOLADA
PELO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DO HOSPITAL REGIONAL DE
TAGUATINGA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Brasília
2013

LEONARDO GARCIA MIRANDA

**AVALIAÇÃO DE DIABÉTICOS APÓS TRÊS MESES DE USO DE SISTEMA DE
INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA, DISPENSADO DE FORMA PROTOCOLADA
PELO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DO HOSPITAL REGIONAL DE
TAGUATINGA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Aprovado em 28 de novembro de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta
Universidade de Brasília
Orientador / Presidente

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato
Universidade de Brasília
Examinadora / Membro Titular

Prof. Dr. Augusto Cezar Florêncio Costa
Universidade de Brasília
Examinador / Membro Titular

Profa. Dra. Luciana Anselmi Naves
Universidade de Brasília
Examinadora / Membro Suplente

À minha Mãe

*“São três letras apenas
As desse nome bendito:
Também o Céu tem três letras...
E nelas cabe o infinito.
Para louvar nossa mãe,
Todo o bem que se disse
Nunca há de ser tão grande
Como o bem que ela nos quer...
Palavra tão pequenina,
Bem sabem os lábios meus
Que és do tamanho do Céu
E apenas menor que Deus!”
(Mário Quintana)*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte de vida e amor, por todas as oportunidades e desafios.

Ao Professor Luiz Augusto Casulari pelo incentivo e apoio durante a realização deste trabalho, e por ter aceitado o desafio de me orientar.

A Dra. Hermelinda Cordeiro Pedrosa idealizadora deste projeto, pelo estímulo a produção científica e pelos ensinamentos e confiança em nosso trabalho.

A Universidade de Brasília - UnB, que por meio do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, acolheu a minha proposta de dissertação, possibilitando o desenvolvimento científico da mesma e o meu aprendizado como pesquisador.

Aos membros da banca pela disponibilidade em avaliarem este trabalho.

Aos colegas do ambulatório de sistema de infusão de insulina do HRT: Roberta Kelly Maciel, Renata Moraes de Oliveira e Nilza Batista Cesar, sem as quais não seria possível a realização deste projeto e a Monica Tolentino pelo apoio.

A todos os colegas da Unidade de Endocrinologia do HRT que, direta ou indiretamente, fizeram parte deste trabalho.

Aos meus ex-preceptores e staffs que tiveram participação fundamental durante a minha residência em Endocrinologia em Brasília (HBDF), Dra. Adriana Carvalho Furtado, Dra. Lídia Vania de Moura Duarte, Dr. Mário Sérgio S. Almeida, Dra. Greycane Lopes, Dr. Luiz Carlos Ferreira e Dra. Tatiana Chiara.

Agradeço a minha família pelo amor incondicional.

Ao Vicente de Paulo Cavalcante de Almeida por tornar a nossa caminhada pela vida menos tortuosa. Muito obrigado.

Ao meu grande amigo e irmão de coração Weber Soares Coelho pela presença constante em minha vida e a Tatiana Hasegawa por compartilharmos juntos todas as nossas conquistas.

A todos o meu muito obrigado.

“Eu tenho uma espécie de dever, dever de sonhar, de sonhar sempre, pois sendo mais do que um espetáculo de mim mesmo, eu tenho que ter o melhor espetáculo que posso. E, assim, me construo a ouro e sedas, em salas supostas, invento palco, cenário para viver o meu sonho entre luzes brandas e músicas invisíveis.”

Fernando Pessoa

RESUMO

Introdução / Objetivo: O presente estudo avaliou os efeitos do Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) na prática clínica do controle glicêmico, principalmente em pacientes diabéticos tipo 1 previamente tratados com múltiplas doses de insulina (MDI) comparando a hemoglobina glicada (A1C) e episódios de hipoglicemia antes e após o início terapia com o SICI.

Pacientes e Métodos: Oitenta diabéticos (49 feminino, 31 masculino), com idade [média \pm DP] $27,9 \pm 15,4$ anos, duração do diabetes de $13,6 \pm 9,1$ anos e índice de massa corporal (IMC) de $22,6 \pm 3,7$ kg / m²) participaram deste estudo de coorte clínica, observacional e prospectivo.

Resultados: A coorte que mostrou diminuição na A1C após transferência do tratamento anterior MDI ($8,1 \pm 1,4\%$) para o SICI ($7,3 \pm 0,9\%$, $P < 0,0001$), teve redução de 0,8%, favorecendo a terapia com o SICI. A coorte com diminuição (64% da coorte total) demonstrou redução na A1C ($P < 0,0001$) de $8,73 \pm 1,33\%$ para $7,35 \pm 0,99\%$, uma diferença de 1,4%. A média da A1C na coorte estável (9%) foi de 7,1%. A coorte com aumento (14%) teve piora da A1C de 6,87% para 7,54%. Hipoglicemia (eventos/paciente/mês) foi avaliada em 66 indivíduos antes e em uso do SICI. Na terapia com o SICI, as hipoglicemias graves diminuíram entre 61% na coorte total e 79% no grupo de A1c estável.

Conclusão: A terapia com o SICI alcançou redução significativa dos episódios de hipoglicemia e melhora do controle glicêmico em curto prazo de acompanhamento e de sua implementação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo sugere que a terapia com o SICI é segura e eficaz em pacientes com diabetes e, quando bem selecionados, podem se beneficiar substancialmente do uso, razão pela qual o acesso a este não deve ser negado.

Palavras-chave: Sistema de infusão contínua de insulina (SICI), controle glicêmico; hipoglicemia, diabetes tipo 1.

ABSTRAT

Introduction / Objective: This study examined effects of Continuous Subcutaneous Infusion (CSII) in clinical practice on glycemic control mainly in type 1 diabetic patients previously treated with multiple daily injection (MDI) comparing the glycosylated hemoglobin (A1c) and hypoglycemic episodes before and after initiation CSII therapy.

Patient and Methods: A total of 80 patients (49 female, 31 male, age [mean \pm SD] 27.9 \pm 15.4 years, duration of diabetes 13.6 \pm 9.1 years and body mass index (BMI) 22.6 \pm 3.7 kg/m²) participated in this observational prospective cohort study.

Results: The data were analyzed for the entire cohort and 3 subgroups (decreases, stable, or increased A1C) stratified according to a \geq 0.5% change in A1C. The total cohort demonstrated a decrease in A1C comparing previous MDI (8.1 \pm 1.4%) to CSII therapy (7.3 \pm 0.9% P < 0.0001), a difference of 0.8% favoring CSII therapy. The decreased cohort (64% of the total cohort) demonstrated a significant decrease in A1C (P < 0.0001) from 8.73 \pm 1.33% to 7.35 \pm 0.99%, a difference in A1C of 1.4%. The mean A1C of the stable cohort (9%) was 7.1%. The increased cohort (14%) had an increase in A1C from 6.87% to 7.54%. The rate of Hypoglycemia (events/patient/month) was verified in 66 subjects before and on CSII therapy. On CSII therapy, the rate of severe hypoglycemia decreased among 61% in the total cohort and 79% in the stable A1C group.

Conclusion: CSII therapy achieved significant hypoglycemia reduction and glucose control in the short term follow-up of its implementation in Unified Health System (UHS). This study suggests that CSII therapy is safe and effective in patients with diabetes and, when properly selected, can benefit substantially from the use of CSII, which is why access to this treatment should not be denied.

Keywords: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII); Glycemic control; Hypoglycemia; type 1 diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada durante uso de múltiplas doses de insulina (MDI) e pós três meses de uso do sistema de infusão contínua de insulina (SICI).	17
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos diabéticos incluídos no programa de sistema de infusão contínua de insulina.	14
Tabela 2 - Avaliações das concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada (A1C) em resposta ao tratamento com o sistema de infusão contínua de insulina.....	16
Tabela 3 - Episódios hipoglicêmicos por paciente por mês durante esquema de múltiplas doses de insulina (MDI) e sistema de infusão contínua de insulina (SIC).	18

LISTA DE ABREVIATURAS

A1C: Hemoglobina glicada

ADA: Associação Americana de Diabetes

AMG: Automonitorização glicêmica

CCD/DF: Coordenação Central de Diabetes do Distrito Federal

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diabetes melito

DM1: Diabetes melito tipo 1

DM2: Diabetes melito tipo 2

FEPECS: Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

HRT: Hospital Regional de Taguatinga

IMC: Índice de massa corporal

MDI: Terapia de múltiplas doses de Insulina

PA: Pressão arterial

PECD: Programa de Educação e Controle do Diabetes

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SED: Setor de Endocrinologia e Diabetes

SES/DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

SICI: Sistema de infusão contínua de insulina

SUS: Sistema Único de Saúde

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 IMPORTÂNCIA DO SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA .5	
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 OBJETIVO GERAL.....	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3 PACIENTES E MÉTODOS	9
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	10
3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA	10
3.2.1 Critérios de inclusão	11
3.2.2 Critérios de exclusão	11
3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS	11
3.4 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS	11
4 RESULTADOS	13
4.1 CONTROLE GLICÊMICO: HEMOGLOBINA GLICADA E HIPOGLICEMIAS	15
4.1.1 A1c igual ou maior de 8,0% antes da implantação do SICI.....	16
4.1.2 A1c menor 8,0 % antes da implantação do SICI.....	17
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÕES	24
7 REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	33
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO PARA O ESTUDO – VISITA 1 (V1).....	37
APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO PARA O ESTUDO – VISITA 2 (V2).....	39
APÊNDICE D – MANUSCRITO DO ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO...41	
ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO DO ARTIGO..57	
ANEXO B – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	58

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é doença crônica que requer cuidados médicos contínuos para evitar complicações agudas e reduzir complicações de longo prazo (1). O DM é associado a várias complicações graves, sendo a principal causa de insuficiência renal, amputação não traumática de membros inferiores e perda visual em adultos, além de contribuir significativamente para complicações cardiovasculares (2, 3). Vários estudos mostram que o bom controle metabólico para o portador de DM diminui as complicações agudas e crônicas da doença (4-8).

A classificação proposta pela Associação Americana de Diabetes (ADA), inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), resultante da destruição das células β , levando a deficiência absoluta de insulina, DM tipo 2 (DM2) resultado de defeito progressivo na secreção de insulina e resistência à insulina, outros tipos específicos devido a outras causas, como defeito genético da função da célula β , defeito genético da ação da insulina e doenças do pâncreas exócrino, onde se encaixa o diabetes secundário à pancreatite e à pancreatectomia e o DM gestacional (1).

A prevalência do DM estimada em 1985 era de 30 milhões de adultos no mundo todo, mas esse número aumentou para 135 milhões em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com projeção de que chegará a 300 milhões em 2030 (9). No Brasil, no final da década 1980 a prevalência de DM estimada na população adulta foi de 7,6% (10). Recentes avaliações realizadas no estado de São Paulo, nas cidades de Ribeirão Preto e São Carlos, mostram dados com taxas mais elevadas, 12,1% e 13,5% respectivamente (11, 12).

As complicações decorrentes do DM são graves, destacando-se a doença isquêmica do coração e doenças vasculares periféricas, que estão entre as maiores causas de morbidade e mortalidade nos portadores de diabetes em todo o mundo (13).

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando os olhos, os rins, os nervos, os vasos grandes e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. As concentrações de glicemia, persistentemente elevadas, são tóxicas ao organismo, por três mecanismos diferentes: mediante a promoção da glicação de

proteínas, pela hiperosmolaridade e pelo aumento das concentrações de sorbitol dentro da célula (14).

A hemoglobina glicada (A1C) é um dos parâmetros utilizados para avaliação do controle glicêmico, sendo o resultado de reação irreversível entre a glicose sanguínea e a hemoglobina, por processo de glicação, que liga a glicose sanguínea a muitas proteínas do corpo. A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é proporcional à quantidade média de glicose no sangue. Uma vez que as hemácias têm tempo de vida aproximado de 120 dias, a dosagem da A1C pode fornecer avaliação do controle glicêmico durante os últimos dois a três meses (15). A dosagem da A1C passou a ser cada vez mais empregada após ter sido validada pelos dois estudos clínicos mais importantes sobre a avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do diabetes: DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial* (1993) (8) e o UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1998) (4). Estes dois estudos indicaram que as complicações crônicas do DM começam a se desenvolver quando as concentrações de A1C estão situadas permanentemente acima de 7% e, por isso, a manutenção da concentração de A1C abaixo de 7% uma das principais metas no controle do diabetes (4, 8).

Os estudos, DCCT (8), Kumamoto (16) e UKPDS (4) mostraram que à medida que o controle glicêmico melhora, o risco relativo de hipoglicemia aumenta (8, 16). As hipoglicemias iatrogênicas acometem até 90% das pessoas tratadas com insulina, sendo o fator limitante para a adequação da terapêutica; pode-se dizer que são uma barreira bastante difícil de transpor para a obtenção de controle glicêmico adequado (17). No entanto, o risco de hipoglicemia pode ser reduzido com insulinização adequada, como sugerem os dados do DCCT. Com efeito, durante o transcorrer desse estudo, a incidência dessa complicação diminuiu substancialmente (18, 19). Embora a recuperação da função cerebral, em geral, seja completa após coma hipoglicêmico, pode haver sequela permanente, com déficit neurológico significativo nas crianças em idade pré-escolar (20), podendo inclusive levar ao óbito.

Até recentemente, a avaliação do controle glicêmico de longo prazo no paciente diabético era feita exclusivamente com base nos resultados da A1C (21). Resultados de A1C abaixo de 7% são considerados como metas de controle adequado da glicemia, o que contribui para a redução do risco de complicações crônicas atribuídas ao DM (21). Em fevereiro de 2008, os pesquisadores franceses

Louis Monnier e Claude Colette mostraram evidências concretas dos efeitos perniciosos relacionados não apenas à hiperglicemia crônica sustentada, mas, também, à variabilidade glicêmica, a qual também contribuiria de maneira significativa para o aumento do risco de complicações crônicas do diabetes, uma vez que, as flutuações agudas das concentrações de glicemia, em torno de um valor médio, promoveriam ativação do estresse oxidativo (21).

O sistema de infusão contínua de insulina (SICI) de uso externo começou a ser usado amplamente a partir do final da década de 1970 (22) durante o estudo do DCCT, em que, no grupo experimental, 42% dos pacientes usaram o SICI durante o último ano do estudo (23).

Neste contexto, o SICI tem mostrado menor chance de induzir hipoglicemia do que a terapêutica com múltiplas doses de insulina (MDI), além de ocasionar melhora na qualidade de vida (24).

O SICI é um dispositivo pequeno que libera insulina de ação rápida ou ultrarápida durante as 24 horas do dia. O SICI é ligado a um tubo plástico fino que tem uma cânula flexível de teflon que é inserida sob a pele, geralmente no abdômen, mas podendo ser usada em outras regiões como região lombar coxas e até mesmo membros superiores. O kit de infusão (cânula e tubos) precisa ser substituído periodicamente (a cânula a cada 2 a 3 dias e o tubo a cada 6 dias), conforme instruções do fabricante. O SICI pode ser desconectado da cânula (por um período de até duas horas) quando o paciente quiser nadar ou tomar banho e também durante a atividade sexual. Como o SICI só utiliza insulina de curta duração, após este prazo observa-se elevação da glicemia, sendo necessária a conexão do SICI ou a administração de insulina via caneta de aplicação ou seringa (25).

Muitos estudos confirmam a diminuição da hipoglicemia grave com o SICI comparada à terapia de MDI, muitas vezes alcançando reduções de até 70% (26, 27). Vale ressaltar que a segurança e a eficácia do uso do SICI são altamente dependentes da seleção adequada do paciente, de seu nível de educação em DM, de sua adesão às recomendações terapêuticas e do nível técnico e da competência da equipe multidisciplinar responsável por seu atendimento (25).

A terapia com o SICI melhora o controle glicêmico e reduz a hipoglicemia. Achados de grandes ensaios clínicos randomizados mostram claramente que o manejo agressivo e precoce da glicemia diminui significativamente o

desenvolvimento e a progressão das complicações microvasculares e macrovasculares do DM (28).

Considerando-se as vantagens e desvantagens do uso do SICI, a maioria dos usuários ainda considera que as vantagens superam as desvantagens, mesmo considerando as restrições impostas pela disciplina necessária à correta utilização do SICI (25).

Estudos avaliando custo-benefício do SICI concluem que os pacientes que mais se beneficiam da sua utilização são aqueles que apresentavam hipoglicemias graves (29, 30).

Dentro dessa perspectiva, a grande responsabilidade das sociedades médicas é a de procurar definir normas e procedimentos adequados para disponibilização na rede pública de saúde, levando em consideração, fundamentalmente, suas reais indicações e aspectos de efetividade clínica e segurança de uso. Neste cenário, a Coordenação Central de Diabetes (CCD) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) desponta, nacionalmente, como pioneira em disponibilizar o SICI aos seus usuários de forma protocolada seguindo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2008) (31) e ADA (2004) (6).

1.1 IMPORTÂNCIA DO SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

O pilar do manejo do tratamento do DM1 é a “reposição fisiológica de insulina”, e o principal exemplo é a terapia com MDI (32). Várias organizações estabeleceram metas para o controle glicêmico. Por exemplo, a ADA recomenda A1C menor que 7%, embora se recomende metas menos rigorosas para alguns diabéticos (32). Por exemplo, na Escócia de 24.750 DM1 (33), apenas 7% tinham A1C menor que 7%, na Austrália somente 13% (34) e no Brasil resultado semelhante de 11,6% (35).

A *American Diabetes Association*, *European Society for Paediatric Endocrinology* (36), *The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (36), *The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (36), assim como a SBD (37) reconhecem que o SICI é uma opção terapêutica eficaz no tratamento do DM1 e em casos específicos de DM2.

O SICI pode melhorar o controle glicêmico por reduzir a variabilidade glicêmica que é visto na terapia com MDI. Esse efeito pode estar relacionado com o menor depósito subcutâneo durante essa terapia e baixo coeficiente de variação de absorção da taxa de infusão, cerca de mais ou menos 3%, em comparação com mais ou menos 50% de uma dose maior de insulina injetável (38).

A indicação mais importante da utilização do SICI é a presença de hipoglicemias graves caracterizada por perda de consciência, crise convulsiva ou auxílio de terceiros. As hipoglicemias despercebidas (disautonomia), ou seja, aquela situação clínica em que o paciente não percebe os sintomas de hipoglicemia pela ausência de resposta neuroadrenérgica, também são descritas como sendo indicação terapêutica (37).

Outra indicação é o controle glicêmico instável, presença de variabilidade glicêmica com oscilações extremas da glicemia, em indivíduos que realizam tratamento intensivo em esquema basal-bolus com múltiplas aplicações de insulina ao dia. A falha na obtenção de bom controle metabólico ($A1C \leq 7,0\%$) com tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina ou o mau controle secundário à presença de cetoacidoses recorrentes, também são outras indicações (37).

O SICI pode ser interrompido se não houver melhora sustentada das concentrações de A1C, melhora da frequência e gravidade das hipoglicemias, contraindicação psiquiátrica e infecções cutâneas recorrentes, ou caso haja desejo do diabético de retornar à terapia com MDI. No entanto, na maioria dos centros a taxa de descontinuação é em torno de 5% (32).

O SICI está em uso no Setor de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Regional de Taguatinga (SED/HRT) desde 2008, ano que foi implementado o ambulatório de SICI, uma iniciativa pioneira do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). Inicialmente para avaliação clínica dos pacientes que conseguiam o equipamento de SICI por meio de medidas judiciais.

Em 2009, durante oficina sobre uso do SICI em Brasília, a Coordenação do Programa de Educação e Controle do Diabetes da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (PECD/SES/DF), apresentou aos coordenadores regionais o Protocolo de SICI com sede no HRT da SES/DF (SICI/SED/HRT/SES) (39). O Protocolo, em sua fase inicial, mostrou resultado impactante: a redução das medidas judiciais com taxa de exclusão de 33% por indicação inadequada, dentre outras causas.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os dados do protocolo de dispensação de Sistema de Infusão Contínua de Insulina da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal dos diabéticos acompanhados no ambulatório de referência para esse Sistema no Hospital Regional de Taguatinga, visando os seguintes dados:

1. Tipo de solicitação: requerimento interno ou mandado judicial;
2. As características gerais como idade, sexo, índice de massa corporal e pressão arterial;
3. Tipo de diabetes e tempo de diagnóstico;
4. Frequência de automonitorização glicêmica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A resposta terapêutica após transferência de esquema de terapia de múltiplas doses de insulina para o sistema de infusão contínua de insulina visando:

1. Frequência dos episódios de hipoglicemias totais e graves durante a terapia com múltiplas doses de insulina e três meses após transferência para o sistema de infusão contínua de insulina.
2. Avaliar o controle metabólico com a análise da hemoglobina glicada, antes e após três meses de uso do sistema de infusão contínua de insulina.

PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo de coorte clínica, observacional, prospectivo, onde foram avaliados os dados de tratamento de pacientes portadores de diabetes antes e após transferência de esquema de MDI para o SICI.

3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídos no estudo todos os diabéticos em uso do SICI Accu-Chek Spirit® (Roche Diagnostics) acompanhados no ambulatório de referência para a Coordenação Central de Diabetes da SES-DF que atua no Hospital Regional Taguatinga.

Os dados antropométricos, laboratoriais e de glicemias capilares dos pacientes recrutados foram recolhidos das fichas de avaliação do protocolo de inclusão e/ou seguimento para uso de SICI, as quais continham dados de história clínica, data de nascimento, exames laboratoriais, peso, altura, IMC, PA, ou pela avaliação presencial em uma das fases de reavaliação propostas pelo protocolo, três meses após início de terapia com o SICI. Antes do início da terapia com o SICI, os diabéticos eram avaliados no ambulatório de SICI para as indicações preconizadas pelo protocolo para uso de SICI/SES, e eram colhidos dados como A1C, hipoglicemias totais e hipoglicemia grave, referentes à terapia com MDI.

As avaliações de A1C (método HPLC, Bio-Rad, Brasil) foram obtidas durante o acompanhamento, no sangue venoso, com valores de referência 4,0 a 6,5%. De acordo com as respostas de A1C após a implantação do SICI em relação aquela do MDI, foram analisados três grupos: a) diminuição em mais de 0,5%; b) estável aqueles em que houve variação de menos 0,5%; e c) aumentada quando ocorreu aumento da A1C.

O número de eventos hipoglicêmicos totais (< 70 mg/dL) e graves (< 50 mg/dL) e o número de testes na automonitorização glicêmica - AMG (aferições de glicemia capilar) foi obtido via *software* de gerenciamento do diabetes Accu-check

360[®] (Roche Diagnostics) ou por análise dos glicosímetros no caso dos não padronizados pela SES/DF.

3.2.1 Critérios de inclusão

Diabéticos em uso de SICI acompanhados no ambulatório de referência para o CCD/DF, no HRT.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes apresentando qualquer um dentre os seguintes critérios: 1) diabéticos que já faziam uso de SICI antes da inclusão no protocolo; 2) condição mental que tornasse o paciente incapaz de entender a natureza, escopo e possíveis consequências do estudo e / ou evidência de atitude não cooperativa; 3) qualquer condição que aumente o risco do paciente ou diminua a chance de obtenção de dados satisfatórios para atingir os objetivos do estudo, como no caso de usuários de drogas ou alergia ao cateter; 4) pacientes que não realizaram a dosagem da A1C no período estipulado para o estudo.

3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado de acordo com a resolução 196/96 das diretrizes e normas reguladoras de pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) sob o registro 431/10 – CEP/SES/DF, no dia 14 de fevereiro de 2011. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido do paciente ou do responsável legal no caso das crianças.

3.4 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

A análise estatística foi realizada com a versão 9.2 do SAS. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste t de Student pareado

para a comparação das variáveis: antes (MDI) e após transferência da terapia para o SICI. Para observar comportamentos pontuais aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon, como nos subgrupos estratificados como diminuição, estável ou aumento da A1C. Foi feita análise de variância (ANOVA) para comparação das médias das características basais entre os grupos estratificados (idade, tempo de diagnóstico e IMC) e entre os sexos (tempo de diagnóstico, pressão arterial e automonitorização) e foi aplicado o teste de Tukey. O nível de significância estabelecido foi p igual ou menor a 0,05.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Oitenta e oito pacientes foram avaliados, mas oito foram excluídos da análise por já estarem em uso de SICI antes da inclusão no protocolo.

Dos 80 que entraram no estudo, setenta (88%) obtiveram o SICI e os insumos via requerimento interno simples junto à assessoria jurídica da SES/DF e 10 (13%) via mandado judicial.

Conforme apresentado na tabela 1, a maioria (96%) eram diabéticos do tipo 1, dois (2,5%) eram diabéticos secundários a pancreatite e um (1,5%) com diabetes do tipo 2. Predominou o sexo feminino (61,2%), com idade entre 2 e 72 anos e o tempo de diagnóstico do diabetes variou de 2 a 43 anos, sem diferença estatística entre os sexos. Pelo IMC, os diabéticos em geral eram magros (16,9 a 33,2 kg/m²). A maioria dos pacientes tinha a pressão arterial normal e não ocorreu diferença entre os sexos. A frequência da AMG (média/dia/mês) no momento da análise era de 5,37±2,0, também semelhante entre os sexos.

Tabela 1 – Características dos diabéticos incluídos no programa de sistema de infusão contínua de insulina

Características	Feminino	Masculino	Total
Número de diabéticos	49	31	80
Diabetes tipo 1	47	30	77
Diabetes secundário	1	1	2
Diabetes tipo 2	1	0	1
Idade (anos)	29,7 ± 14	25,1 ± 17	27,9±15,4
Tempo de diagnóstico (anos)	14,8 ± 8,8	11,6 ± 9,1	13,6 ± 9,1
Índice de massa corporal (kg/m ²)	22,7±3,6	22±3,7	22,6±3,7
Pressão arterial sistólica (mmHg)	114,8 ± 16	117,9 ± 20	116,1 ± 18
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,6 ± 10	67,2 ± 14	69,3 ± 12
Automonitorização (média/dia/mês)	5,38 ± 1,6	5,34 ± 1,9	5,37 ± 2,0

Valores são média ± desvio-padrão. Características basais entre os sexos (tempo de diagnóstico, pressão arterial e automonitorização) não foram estatisticamente significantes.

4.1 CONTROLE GLICÊMICO: HEMOGLOBINA GLICADA E HIPOGLICEMIAS

Conforme apresentado na tabela 2, as análises de A1C foram realizadas em toda coorte e foi dividida em três grupos de acordo com a sua evolução com diminuição, estável, ou aumento após a implantação do SICI. Observa-se que ocorreu diminuição da A1C em 63,7%, estabilização em 18,7% e aumento em 17,5% dos diabéticos. Os grupos não mostraram diferença significativa na idade, duração do diabetes e IMC. A média de A1C da coorte diminuiu significativamente ($p < 0,0001$) de 0,8% após três meses da transferência da terapia de MDI para o SICI. No grupo que apresentou diminuição da A1C, a queda foi de 1,4% ($p < 0,0001$), no grupo estável a alteração de 0,2% foi não significativa ($p = 0,21$) e no grupo com aumento de 0,7% da A1C a diferença foi significativa ($p = 0,02$).

Na tabela 2 também está apresentada a frequência dos eventos hipoglicêmicos. Quatorze diabéticos (17,5%) foram excluídos por configuração inadequada do glicosímetro na avaliação inicial e/ou impossibilidade de análise pelo *software*. Observa-se que ocorreu redução de 37% com diferença significativa ($p = 0,001$) para as hipoglicemias totais e 61% para os eventos hipoglicêmicos graves ($p = 0,001$). No grupo com diminuição da A1C, houve redução não significativa das hipoglicemias totais de 12% ($p = 0,44$) e das hipoglicemias graves de 42% ($p = 0,08$). No grupo com A1C estável apresentou melhoras das hipoglicemias totais de 42% ($p = 0,04$) e das graves de 79% ($p = 0,03$), e no grupo com piora da A1C, houve redução das hipoglicemias totais de 66% ($p = 0,004$) e das graves de 74% ($p = 0,001$).

Tabela 2. Avaliações das concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada (A1C) em resposta ao tratamento com o sistema de infusão contínua de insulina

Características	Todos	A1C		
		Diminuição	Estável	Aumento
Número de diabéticos	80	51 (63,7%)	15 (18,7%)	14 (17,5%)
Idade (anos)	27,9±15,4	28,2±15,6	28,9±14	25,9±16,6
Sexo feminino/masculino	49/31	31/20	9/6	9/5
Tempo de diagnóstico (anos)	13,6±9,1	13,5±8,8	15±9,9	12,5±9,7
Índice de massa corporal (kg/m ²)	22,6±3,7	22,5±3,9	23,5±4,0	22,3±3,2
A1C (%) em MDI*	8,1±1,4	8,7±1,33	7,3±0,8	6,8±0,8
A1C (%) em SICI [†]	7,3±0,9 ^a	7,3±0,9 ^b	7,1±0,7 ^c	7,5±0,6 ^d
Número de diabéticos	66	39	14	13
Hipoglicemias [‡] - MDI*	18,7±16,4	13,4±12	24,6±16,9	28,6±21,7
Hipoglicemias [‡] - SICI [†]	11,9±7,9 ^e	11,8±8 ^f	14,3±7,3 ^g	9,8±7,6 ^h
Hipoglicemias graves [§] - MDI	5,3±8,8	4,1±5,8	7,6±15,4	6,5±6,6
Hipoglicemias graves [§] - SICI	2,1±3,0 ⁱ	2,4±3,5 ^j	1,57±1,6 ^k	1,7±2,7 ^l

Valores são média ± desvio padrão. Características basais entre os grupos (idade, tempo de diagnóstico e IMC) não foram estatisticamente significante. Valores de p representam a comparação dos valores de *MDI (múltiplas doses de insulina) em relação àqueles em [†]SICI (sistema de infusão contínua de insulina) para A1C: ^a p < 0,0001, ^b p < 0,0001, ^c p= 0,21, ^d p= 0,02; [‡] hipoglicemias (média/mês) totais (< 70 mg/dL): ^e p= 0,001, ^f p= 0,44, ^g p= 0,04, ^h p= 0,004 e [§] hipoglicemias graves (≤ 50 mg/dL): ⁱ p=0,001, ^j p= 0,008, ^k p= 0,03, ^l p= 0,001.

Os diabéticos também foram divididos em dois grupos de acordo com as concentrações de A1C antes de usar o SICI: grupo com A1C igual ou maior de 8,0% e outro grupo com A1C basal menor de 8,0%, para determinar os benefícios da terapia com o SICI. Esses resultados são apresentados na figura 1.

4.1.1 A1c igual ou maior de 8,0% antes da implantação do SICI

Trinta e nove (49% da coorte total) tinham A1C basal igual ou maior de 8,0 %, e apresentaram redução importante da A1C (1,4%) após três meses de uso de SICI, com redução de 9,0% para 7,6% (p= 0,0001).

4.1.2 A1c menor de 8,0% antes da implantação do SICI

Quarenta e um diabéticos (51% da coorte total) tinham A1C basal menor de 8,0%, apresentaram diminuição da A1C após três meses de SICI de 0,16%, com média de redução de 7,1% para 7,0%, que não foi estatisticamente significativa ($p=0,24$) (figura 1).

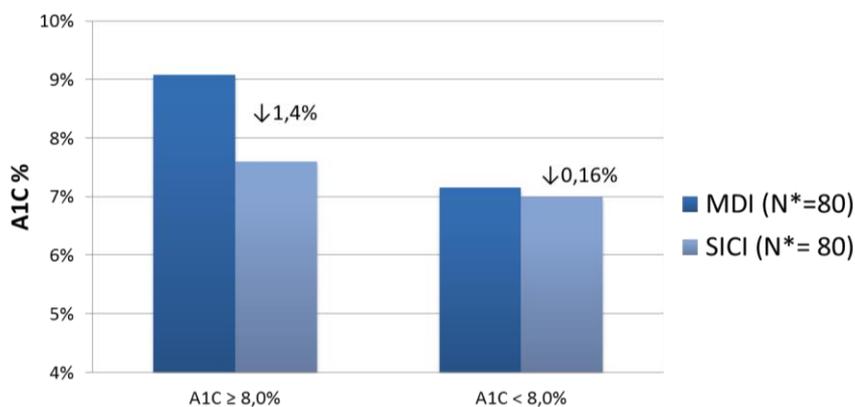


Figura 1. Concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada durante uso de múltiplas doses de insulina (MDI) e pós três meses de uso do sistema de infusão contínua de insulina (SICI)

*N= Número de diabéticos

Conforme apresentado na tabela 3, em relação aos eventos hipoglicêmicos, no grupo de diabéticos com A1C inicial igual ou maior de 8,0%, observou-se redução das hipoglicemias totais de 21% ($p=0,20$) e das hipoglicemias graves de 62% ($p=0,05$). Na população com A1C inicial menor de 8,0%, a redução das hipoglicemias totais foi maior, 47% ($p=0,001$) e das hipoglicemias graves de 60% ($p=0,001$).

Tabela 3. Episódios hipoglicêmicos por paciente por mês durante esquema de múltiplas doses de insulina (MDI) e sistema de infusão contínua de insulina (SICI)

Eventos	MDI	SICI	Significância
Hipoglicemias (< 70 mg/dL)			
A1C inicial < 8,0%	23±17,8	12,1±8,5	0,001
A1C inicial ≥ 8,0%	14,7±1	11,6±7,5	0,20
Hipoglicemias graves (≤ 50 mg/dL)			
A1C inicial < 8,0%	5,2±5,4	2,1±3,4	0,001
A1C inicial ≥ 8,0%	5,5±11,2	2,1±2,7	0,05

Valores são média ± desvio padrão.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Conforme apresentado nos resultados, a instituição do SICI ocasionou redução da A1C em 63,7% dos diabéticos e redução média da A1C de 0,8%, chegando a 1,4% no grupo estratificado para melhora em mais de 0,5%.

Os pacientes aqui apresentados atingiram a média de A1C de 7,3%, com queda de 0,8% comparada ao período com MDI. A queda foi mais significativa nos pacientes com pior controle prévio e foi melhor do que a obtida em meta-análise de SICI (0,5%) (40) e em outra que mostrou diferença na A1C favorecendo o SICI em 0,51% (27), ou de um estudo em crianças que não encontrou diferença no controle metabólico entre as terapias de MDI ou SICI (41). A média final de A1C também é inferior à obtida por metanálise com o SICI (8,9%) (40).

Nossos resultados também estão de acordo com estudos que mostraram diminuição na A1C de um valor inicial de 8,4% para 7,7% (seis meses) e 7,5% (um ano) após início do SICI (42) e outro grande estudo com 279 pacientes que mostrou uma resposta favorável da A1C principalmente nos adultos jovens (43). Esses resultados corroboram os encontrados na literatura, como no estudo realizado no Barbara Davis Center for Childhood Diabetes estratificado de forma semelhante, que mostrou redução de 1% no grupo estratificado como A1C decrescente (44). Esses dados são clinicamente significantes, visto que o DCCT relatou reduções de 21% a 49% no risco de complicações microvasculares com redução de 1% na A1C (45).

Dois estudos randomizados mostraram vantagem no SICI em comparação a MDI (46, 47). O SICI foi mais efetivo na redução da A1C com redução de 1,2% (46) e 0,8% (47), enquanto a MDI reduziu de 0,45% (46) e 0,4% (47). Em contraste, outros dois estudos mostraram redução de mesma magnitude na redução da A1c em pacientes tratados com MDI e SICI (48, 49). Alguns fatores podem explicar a discrepância entre esses estudos, tais como: heterogeneidade da população de DM2 e resistência insulínica provavelmente mais grave nos estudos com A1C mais elevada. O uso de insulina NPH e insulina regular em vez de análogos de insulina, também são fatores limitantes para estabelecimento de comparação entre os regimes de MDI e SICI (50).

A terapia com o SICI é promissora na intensificação da terapia com insulina no DM2. Apesar de dados limitados de estudos controlados e randomizados, dados longitudinais sugerem que o SICI possa ser preferido à MDI (51, 52). A seleção de

candidatos para o SICI deve integrar a capacidade do paciente para lidar com o dispositivo, ausência de grande incapacidade cognitiva ou operativa, adesão aceitável para automonitorização da glicemia e controle pessoal para utilização do SICI (50).

Estudos de longo prazo não mostraram diferença sustentada significativa na A1C antes e após a implantação do SICI em crianças menores de 11 anos (53, 54). Porém, mostrando melhora de 0,6% na A1C nos maiores de 11 anos após seis meses da transferência da terapia para o SICI (53, 54). Esses dados são diferentes da atual análise. Um diferencial da presente casuística é a melhor aderência a automonitorização e a necessidade de melhora clínica para que fossem beneficiados pela dispensação protocolada via SES/DF.

A hipoglicemia é causa de estresse e ansiedade, prejudicando o bem estar e piorando a qualidade de vida do diabético tipo 1, e 35 a 40% dos DM1 tem regularmente um episódio de hipoglicemia grave com necessidade de assistência (32). Embora a hipoglicemia ocorra durante o SICI, é muito menos frequente do que na terapia com MDI (55).

Os resultados aqui apresentados mostrou redução média de 37% das hipoglicemias totais e 61% nos eventos hipoglicêmicos graves, chegando a 79% e 74% no grupo estratificado para A1C estável e piora respectivamente. Assim, obtivemos excelentes resultados dentro das metas da Associação Americana de Diabetes que considera satisfatório redução de 10 a 20% das hipoglicemias graves (56).

Os resultados aqui apresentados estão de acordo com outros estudos que alcançaram reduções de até 70% (26, 27). Eles também estão de acordo com um estudo randomizado comparando SICI com MDI, que mostrou que o número de episódios de hipoglicemia leve a moderada era 60% menor com o SICI (41) e outro que mostrou redução de até 84% na incidência de hipoglicemia grave após um ano de SICI (26).

Os dados aqui apresentados, contudo, não estão de acordo com aqueles de uma meta-análise com revisão de 15 artigos, que não mostrou diferença significativa no risco de hipoglicemia em adolescentes e adultos diabéticos tipo 1 em relação ao MDI (57). Porém, as limitações desta revisão, referem-se à escassez de evidências de pacientes com alto risco de hipoglicemia, tais como aqueles com história de

hipoglicemia grave recorrente e hipoglicemia despercebida. Apenas um dos estudos se concentrou-se em diabéticos com hipoglicemia despercebida (57).

A grande maioria dos diabéticos assistidos pelo ambulatório de SICI do Hospital Regional Taguatinga, recebeu o equipamento e os insumos via requerimento interno simples via SES/DF, sem a necessidade de medidas judiciais. Esse fato preenche um dos atributos preconizados pelo posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes para o perfil do candidato ideal para a terapêutica (25). Em princípio, considera-se um bom candidato a terapia aqueles com motivação para atingir controle glicêmico rígido e com recursos financeiros disponíveis para a utilização desta tecnologia ou acesso a programas governamentais que proporcionem cobertura deste recurso, seria um bom candidato para a terapia. Outro requisito seria a motivação para aprender os princípios gerais do autocontrole do diabetes, bem como outras qualificações essenciais como a capacidade de trabalhar com contagem de carboidratos e ajustes proporcionais das doses de insulina como parte de um gerenciamento avançado da insulinoterapia. Além disso, os diabéticos precisam estar dispostos e habilitados a operar adequadamente o equipamento e aderir às rígidas recomendações sobre sua utilização (25).

Os diabéticos da presente casuística realizavam a média de AMG de $5,37 \pm 2,0$ vezes/dia. Esses resultados são superiores àqueles de Chantelau e colaboradores que realizavam AMG média de quatro vezes ao dia (58) e Knight e colaboradores que realizavam AMG média de 13 vezes por semana (59). As medições são importantes porque foi descrito que maior número de medições por dia é fortemente associado com menor concentração de A1C (60). Esse fato foi corroborado por outros autores (61, 62) que documentaram ser a AMG essencial para o sucesso do tratamento intensivo com insulina. Assim, a efetividade do tratamento intensivo, o que inclui o SICI, parece diminuir com a diminuição da frequência da AMG e ajuste de doses de insulina (58).

A normoglicemia está associada com risco reduzido de complicações microvascular e macrovasculares no diabetes tipo 1, mas é difícil de conseguir. Apesar do considerável esforço de pacientes e profissionais de saúde, apenas uma minoria de pacientes conseguem alcançar as concentrações de A1C dentro da faixa-alvo (63, 64). A utilização da terapia com o SICI reduz a A1C sem aumento dos eventos de hipoglicemia, em comparação com a MDI (3), e é recomendado para a melhora do controle metabólico (65).

Dados não publicados da nossa análise mostrou uma exclusão de 23,7% dos diabéticos para continuidade do tratamento por não aderência adequada à terapêutica, ausência de melhora clínica baseada na A1C ou na redução de eventos hipoglicêmicos. No entanto, na maioria dos centros a taxa de descontinuação é em torno de 5% ou menos (32), talvez por não haver uma análise protocolada rígida como é exigido pela SES/DF, que envolve recursos de alto custo, com melhor controle da dispensação .

Em resumo, o presente estudo confirma a informação de estudos prévios observacionais (63, 66) de que o SICI é efetivo na melhora do controle metabólico principalmente no diabetes tipo 1. Assim, o uso do SICI se mostra como modalidade importante para a implementação de terapia intensiva.

A terapia com o SICI foi associada com redução acentuada e sustentada da taxa de hipoglicemia grave sem afetar negativamente o nível de controle glicêmico alcançado durante a terapia de MDI. A administração mais flexível de insulina proporcionada pelo SICI foi considerada o principal fator a contribuir para a melhora nas taxas de hipoglicemia grave (64).

A terapia com o SICI também está associada com maior probabilidade de atingir o alvo da A1C (67), além de melhorar as concentrações de A1C, a terapia com o SICI diminuiu as complicações do diabetes, melhoraram o perfil lipoprotéico, o crescimento linear de crianças na fase de crescimento e prolongar a função das células da ilhota (8, 45, 68).

O protocolo instituído no SUS/DF visa superar essa dificuldade ora enfrentada no Brasil, cuja obtenção ainda se dá quase na totalidade com medidas judiciais, beneficiando a população com otimização dos recursos destinados para esta finalidade. Assim, este estudo, desenvolvido no ambulatório de SICI da SES/DF, mostrou redução robusta das concentrações sanguíneas de A1C e do número de hipoglicemias graves. Esses parâmetros são fundamentais e de maior relevância pelo protocolo vigente baseado em diretrizes nacionais e internacionais. Isso consolida a atividade pioneira desse ambulatório no país.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os resultados aqui apresentados mostram os benefícios da melhoria do controle glicêmico e dos episódios de hipoglicemia com o SICI comparados à terapia tradicional com múltiplas doses de insulina. Sugere, também, que a terapia com o SICI é segura e eficaz em diabéticos e, quando bem selecionados, podem se beneficiar substancialmente do seu uso. Por essas razões, o acesso ao SICI deveria ser incentivado pelos órgãos públicos de saúde.

Podemos, também, concluir que a maioria dos diabéticos eram do tipo 1, com tempo médio de diagnóstico da doença de 13,6 anos, mulheres, jovens, magros, normotensos e obtiveram o SICI via requerimento interno simples junto à SES/DF.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013;36:S11-66.
2. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997;14 (Suppl 5):1-85.
3. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complication: trends and implications for intervention. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76 (Suppl 1):S3-12.
4. U K Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. Turner, RC. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998(9131):837-53.
6. American Diabetes Association: continuous subcutaneous insulin infusion (Position Statement) *Diabetes Care*. 2004; (Suppl 1): S110.
7. Stratton, IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
8. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;14:977-86.
9. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;(5):1047-53.
10. Malerbi D, Franco LJ; the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter Study of the Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
11. Torquato MTCG, Montenegro Jr RN, Viana LAL, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.

12. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30-79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(6):726-32.
13. Laurenti R, Fonseca LAM, Costa Jr ML. Mortalidade por diabetes mellitus no Município de São Paulo (Brasil). Evolução em um período de 79 anos (1900–1978) e análise de alguns aspectos sobre associação de causas. *Rev Saúde Pública* 1982;16:77-91.
14. Lang F. Hormones - Late Complications of Prolonged Hyperglycemia (Diabetes Mellitus) – In: Silbernagl, S. and Lang, F.; *Color Atlas of Pathophysiology*. New York, Thieme Stuttgart, 2000 p. 291.
15. Grupo interdisciplinar de padronização da hemoglobina glicada - A1C. Hemoglobina glicada. Posicionamento Oficial (versão 2004). A importância da hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/profissional/noticia.diverso.php?id=5&tp=3>. Acesso em: 19 de novembro de 2011.
16. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000;23:B21-9.
17. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med.* 2001;18(9):690-705.
18. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, et al. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 1997;14(11):919-28.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1997;46(2):271-86.
20. Agardh CD, Rosén I, Ryding E. Persistent vegetative state with high cerebral blood flow following profound hypoglycemia. *Ann Neurol.* 1983;14(4):482-6.
21. Monnie, L. and Colette, C. Glycemic Variability – Should We And Can We Prevent It? *Diabetes Care.* 2008;31 (Suppl 2):S150-54.
22. Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:599-61.
23. Minicucci, W. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):340-8.

24. Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4^a ed. American Diabetes Association; 2004. P. 224-31.
25. Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR, et al. O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. Posicionamento Oficial SBD 2007 nº 6. Rev Bras Med. 2007;Suppl 6.
26. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia in long-term continuous subcutaneous infusion in type 1 diabetes. Diabetes Care. 1996;19:324-36.
27. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2002;324:1–6.
28. Skyler, JS. et al. Is There a Place for Insulin Pump Therapy in Your Practice? Clinical Diabetes. 2007;(25)2:50-6.
29. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. Diabetes Med. 2003;20:586-93.
30. Pickup J. Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? Yes. Diabetes Care 2006;29:1449-52.
31. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2008. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2008_MAR_12.pdf. Acesso em: 1 de março de 2012
32. Pickup JC, M B, Phil D. Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2012; 366:1616-24.
33. Govan L, Wu O, Briggs A, et al. Achieved levels of HbA1c and likelihood of admission in people with type 1 diabetes in the Scottish population. Diabetes Care 2011;34:1992-7.
34. Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ, et al. Diabetes guidelines: easier to preach than practice? Med J Aust. 2006;185:305-9.
35. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. Diabetes Res Clin Pract. 2012;97:63-70.
36. Phillip M, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the

Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.

37. Pinto MS, Calliari LE, Damiani D, et al. Diagnóstico e tratamento do Diabetes tipo 1. Posicionamento Oficial SBD 2012 nº 1. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/stories/pdf/diagnostico-e-tratamento-dm-posicionamento-da-sbd-2012.pdf>. Acesso em: 17 de março de 2013.

38. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, et al. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983;24:326-9.

39. Pedrosa HC, Miranda LG, Prado FA, et al. SICI – Sistema de infusão contínua de insulina (bomba) e a aplicabilidade de uma abordagem protocolada no SUS, DF: avaliação preliminar. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53 (Suppl 4): S461.

40. Weissberg -Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy — A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1079-87.

41. Ng Tang Fui S, Pickup JC, Bending JJ, et al. Hypoglycemia and counterregulation in insulin-dependent diabetic patients: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy. *Diabetes Care* 1986;9:221-7.

42. Boland E, Grey M, Oesterle A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type I diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1779-84.

43. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, et al. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. 2006;117:2126-31.

44. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover R, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care. *Pediatrics*. 2001;107:351-6.

45. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1996;45:1289-98.

46. Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res*.

2007;39:224-9.

47. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005;22:1037-46.

48. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26:2598–2603.

49. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1568-73.

50. Reznik Y, Cohen O. Insulin Pump for Type 2 Diabetes: Use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:S219-25.

51. Reznik Y, Morera J, Rod A, et al. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus: a survey on a cohort of 102 patients with prolonged follow-up. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:931-36.

52. Courrèges JP, Donnet JP, Gouet D, et al. Résultats métaboliques obtenus à 2 ans sous pompe à insuline ambulatoire chez des diabétiques de type 2 en échec d'insulinothérapie optimisée (Abstract). *Diabetes Metab*. 2012;38:A98 [in French].

53. Batajoo RJ, Messina CR, Wilson TA. Long-term efficacy of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr En doocrinol*. 2012;4(3):127-31.

54. Nabhan, ZM, Kreher NC, Greene DM, Eugster EA, Kronenberger W, DiMeglio LA. A randomized prospective study of insulin pump vs. insulin injection therapy in very young children with type 1 diabetes: 12-month glycemic, BMI, and neurocognitive outcomes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:202-8.

55. 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 (review). *Diabetes Care*. 2002;25:593-8.

56. American Diabetes Association Working Group on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-9.

57. Fatourech MM, Kudva YC, Murad MH, et al. 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;94(3):729-40.

58. Chantelau E, Spraul M, Miahhauser I, et al. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia*. 1989;32:421-6.
59. Knight G, Jennings AM, Ward DJ. Outcome of a 5-year programme of glycaemic control intensification using CSII. *Diabetes*. 1988;37 (Suppl 1):25 A (Abstract).
60. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1C levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013 Feb 1. [Epub ahead of print].
61. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care*. 1982;5:479-84.
62. Nathan DM. The importance of intensive supervision in determining the efficacy of insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 1983;6:295-7.
63. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 53:2643-53.
64. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155–62.
65. American Diabetes Association (2011) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 (Suppl 1):S11-61.
66. Calabrese G, Bueti A, Santeusano F, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patients: a comparison with conventional optimized treatment in a long-term study. *Diabetes Care*. 1982;5:457-65.
67. Pihoker C, Badaru A, Anderson A, et al. Insulin Regimens and Clinical Outcomes in a Type 1 Diabetes Cohort: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2013;36:27-33.
68. Soltesz G, Molnar D, Desci T, et al. The metabolic and hormonal effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in diabetic children. *Diabetologia*. 1988;31:30-4.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. NATUREZA E PROPOSTA DO ESTUDO

O (a) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa clínica no Hospital Regional de Taguatinga-HRT, no Setor de Endocrinologia e Diabetes da Unidade de Clínicas Médicas.

A proposta de estudo é avaliar a resposta do tratamento com o SICI (Sistema de Infusão Contínuo de Insulina) pela redução da hemoglobina glicada e dos eventos hiperglicêmicos (glicose alta), em pacientes com Diabetes Mellitus. O Diabetes está associado a várias complicações em todo o organismo e a hemoglobina glicada (A1C) é um exame importante para verificar o controle da doença, pois fornece uma avaliação da média das glicemias no período de 60 a 90 dias antes do exame. Auto-monitorização glicêmica através das glicemias capilares (ponta de dedo) também é importante, para eventuais correções e ajustes das doses de insulina. Sabe-se, através de vários estudos, que o uso do SICI favorece atingir a meta considerada ideal da A1C (abaixo de 7,0%) bem como diminuir as baixas de glicose no sangue (hipoglicemia). Estes procedimentos já fazem parte da rotina do Ambulatório de SICI do HRT.

Sua participação neste estudo é voluntária. A decisão de não participar ou de se retirar do estudo depois do mesmo já ter iniciado, não ocasionará nenhum problema no seu tratamento no HRT, ou em outras regionais da SES/DF, mas é importante avisar-nos caso você retire o consentimento ou interrompa sua participação neste estudo.

2. EXPLICAÇÕES DOS PROCEDIMENTOS A SEREM SEGUIDOS

2.1. PROCEDIMENTOS

2.1.1 Visitas do estudo

Serão feitas de 2 maneiras:

Visita única

Se você já completou 01 ano de uso do SICI:

Nesta visita será solicitado que assine o TCLE, e, somente após a sua assinatura, serão avaliados dados de prontuário ou eventuais exames já realizados de hemoglobina glicada (A1C) pelo método de HPLC e o controle glicêmico através do glicosímetro ou das anotações de glicemia, procedimentos já contemplados pela rotina do Ambulatório de SICI/SED/HRT/SES.

Nesta visita será realizada uma avaliação pela equipe, a fim de verificar se o paciente preenche todos os critérios de inclusão para participar do estudo. Os dados do protocolo de indicação do SICI e história médica serão coletados e o paciente será questionado sobre o uso de medicações, tempo e tipo de DM, presença de complicações crônicas, efeitos adversos com o uso do SICI, redução dos episódios de hipoglicemia, melhora do controle glicêmico, alteração ponderal.

Visitas programadas

Pacientes inclusos no Protocolo de SICI/HRT/SES durante o período do estudo, ou que não completaram o seguimento de 12 meses.

Visita 1 (V1)

Nesta visita será solicitado que você assine o TCLE, e, somente após a sua assinatura, serão avaliados dados de prontuário ou eventuais exames já realizados de hemoglobina glicada (A1C) pelo método de HPLC e o controle glicêmico através do glicosímetro ou das anotações de glicemia, procedimentos já contemplados pela rotina do Ambulatório de SICI/SED/HRT/SES. Esta visita será realizada para o pacientes seguidos no Ambulatório de SICI/HRT/SES após 03 meses de uso da terapêutica. Um membro da equipe o instruirá a retornar ao hospital após 12 meses de uso do SICI.

Nesta primeira visita será realizada uma avaliação pela equipe, a fim de verificar se o paciente preenche todos os critérios de inclusão para participar do estudo. Os dados do protocolo de indicação do SICI e história médica serão coletados e o paciente será questionado sobre o uso de medicações, tempo e tipo de DM, presença de complicações crônicas, efeitos adversos com o uso do SICI, redução dos episódios de hipoglicemia, melhora do controle glicêmico, alteração ponderal.

Visita 2 (V)

Ocorrerá quando os pacientes completarem 01 ano de uso do SICI.

Nesta visita serão avaliados dados de prontuário ou do protocolo de dispensação de SICI/HRT/SES, os eventuais exames laboratoriais realizados, como a hemoglobina glicada (A1C) pelo método de HPLC e o controle glicêmico através do glicosímetro ou das anotações de glicemia, procedimentos já contemplados pela rotina do Ambulatório de SICI/SED/HRT/SES.

Os pacientes serão questionados quanto a história médica, uso de medicações, tempo e tipo de DM, presença de complicações crônicas, efeitos adversos com o uso do SICI, redução dos episódios de hipoglicemia, melhora do controle glicêmico e alteração ponderal.

2.2 DURAÇÃO DO ESTUDO E NÚMERO DE PACIENTES

O Sr.(a) será um dos 80 participantes do estudo a ser realizado no HRT. A duração deste estudo será de 18 meses.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Este estudo não envolve riscos, visto que, serão avaliados apenas exames já realizados pelos pacientes da pesquisa, dados do glicosímetro ou das anotações das glicemias capilares (ponta de dedo) e eventualmente o médico do estudo poderá pedir que você faça testes de glicose (picada no dedo) para medir o açúcar no sangue.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO

O Sr. (a) e outros pacientes poderão se beneficiar das conclusões retiradas deste estudo.

5. CONFIDENCIALIDADE

Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas médicas nacionais e ou internacionais, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

Assinando este consentimento, você estará autorizando o acesso ao seu prontuário médico e protocolo de liberação do SICI, sem, no entanto, renunciar aos seus direitos.

6. RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS SOBRE O ESTUDO

Se durante o estudo houver necessidade de esclarecer alguma dúvida entre em contato com Dr. Leonardo Garcia Miranda pelos telefones: 3353 1247 e 3352 1949 (Fax). Outras informações, a respeito dos procedimentos ou questões éticas, o Senhor (a), poderá obter com o CEP (Comitê de Ética e Pesquisa) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, através do telefone 3325-4955, no endereço SMHM Quadra 03 – Conjunto A – Bloco 1 (W3 Norte – FEPECS), Brasília – DF.

7. DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu, _____,
autorizo a equipe ambulatorial do SICI a utilizar meus dados clínicos durante o período em que eu estiver vinculado (a) ao Ambulatório de SICI, com a exclusiva finalidade de futuros relatos científicos. Declaro ter lido e compreendido este TCLE, fui informado de todos os dados, pude fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizerem. Se eu não participar ou se eu decidir suspender minha participação neste estudo, não serei penalizado e não renunciarei a quaisquer direitos legais. Eu recebi uma copia deste TCLE

Local: _____ **Data:** □□-□□-□□

Assinatura do paciente

Assinatura do Responsável Legal (menores de 18 anos)

Assinatura da testemunha (se necessário)

Assinatura do Investigador

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO PARA O ESTUDO – VISITA 1 (V1)



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL REGIONAL DE TAGUATINGA
UNIDADE DE CLÍNICAS MÉDICAS
SETOR DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES



Avaliação de 03 e 12 Meses dos Pacientes com Diabetes Mellitus em Uso de Sistema de Infusão Contínua de Insulina – SICI, Dispensado de Forma Protocolada Através do Ambulatório de Referência do Hospital Regional de Taguatinga – SES/DF.

VISITA PROGRAMADA – V1

Nome: _____

Data de nascimento: □□-□□-□□□□

Endereço: _____

Telefone: □□□□-□□□□

1 - Tipo Requerimento para o uso do SICI:

Assessoria Jurídica – AJL/SES (Requerimento) Mandato Judicial

2- Diagnóstico:

DM1 DM2 Diabetes + Gestação LADA Outros

3 – Hemoglobina Glicada (Método HPLC):

Inicial: Valor = □□, □□;

Após 03 meses: Valor = □□, □□;

4- Hipoglicemias:

Inicial: Eventos/mês □□□ Eventos graves/mês (< 50mg/dL) □□□

Após 03 meses: Eventos/mês □□□ Eventos graves/mês (< 50mg/dL) □□□

5 - Automonitorização:

Número de aferições/dia □□□



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL REGIONAL DE TAGUATINGA
UNIDADE DE CLÍNICAS MÉDICAS
SETOR DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES



6- Variabilidade Glicêmica:

	Glicemia Máxima	Glicemia mínima	Desvio Padrão
Inicial:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL
	Glicemia Máxima	Glicemia mínima	Desvio Padrão
Após 03 meses:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL

7 - Exame físico:

Altura: cm; Peso: , Kg; IMC: , Kg/m²; CA: cm
PA: x mmHg

8 - Paciente preenche critérios de inclusão

Pacientes portadores de diabetes mellitus em uso de sistema de infusão de insulina contínua (SICI) avaliados pelo ambulatório de referência do Hospital Regional de Taguatinga.

NÃO SIM

9 - Paciente com algum critério de exclusão

- Portadores de diabetes mellitus que já faziam uso de SICI antes da inclusão no protocolo.
- Condição mental que torne o paciente incapaz de entender a natureza, escopo e possíveis conseqüências do estudo e / ou evidência de uma atitude não cooperativa.
- Qualquer condição que, aumente o risco do paciente ou diminua a chance de obtenção de dados satisfatórios para atingir os objetivos do estudo.
- Pacientes que não realizaram a dosagem da A1c no período estipulado para o estudo.

NÃO SIM

Médico (a) avaliador (a) - (assinatura e carimbo)

Local: _____ Data: --

APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO PARA O ESTUDO – VISITA 2 (V2)



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL REGIONAL DE TAGUATINGA
UNIDADE DE CLÍNICAS MÉDICAS
SETOR DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES



Avaliação de 03 e 12 meses dos pacientes com diabetes mellitus em uso de sistema de infusão contínua de insulina – SICI, dispensado de forma protocolada através do ambulatório de referência do Hospital Regional de Taguatinga – SES/DF.

VISITA PROGRAMADA V2

Nome: _____

Data de nascimento: - -

Endereço: _____

Telefone: -

1 - Tipo Requerimento para o uso do SICI:

Assessoria Jurídica – AJL/SES (Requerimento) Mandato Judicial

2- Diagnóstico:

DM1 DM2 Diabetes + Gestação LADA Outros

3 – Hemoglobina Glicada (Método HPLC):

Inicial: Valor = , ;

Após 03 meses: Valor = , ;

Após 12 meses: Valor = , ;

4- Hipoglicemias:

Inicial: Eventos/mês Eventos graves/mês (< 50mg/dL)

Após 03 meses: Eventos/mês Eventos graves/mês (< 50mg/dL)

Após 12 meses: Eventos/mês Eventos graves/mês (< 50mg/dL)

5 - Automonitorização:

Número de aferições/dia



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL REGIONAL DE TAGUATINGA
UNIDADE DE CLÍNICAS MÉDICAS
SETOR DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES



6 - Exame físico:

Altura: cm; Peso: Kg; IMC: , Kg/m²; CA: cm
PA: x mmHg

7 - Paciente preenche critérios de inclusão

Pacientes portadores de diabetes mellitus em uso de sistema de infusão de insulina contínua (SICI) avaliados pelo ambulatório de referência do Hospital Regional de Taguatinga.

NÃO SIM

8 - Paciente com algum critério de exclusão

- Portadores de diabetes mellitus que já faziam uso de SICI antes da inclusão no protocolo.
- Condição mental que torne o paciente incapaz de entender a natureza, escopo e possíveis conseqüências do estudo e / ou evidência de uma atitude não cooperativa.
- Qualquer condição que, aumente o risco do paciente ou diminua a chance de obtenção de dados satisfatórios para atingir os objetivos do estudo.
- Pacientes que não realizaram a dosagem da A1c no período estipulado para o estudo.

NÃO SIM

Médico (a) avaliador (a) - (assinatura e carimbo)

Local: _____ Data: --

APÊNDICE D – MANUSCRITO DO ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO**EVALUATION OF DIABETIC PATIENTS AFTER THREE MONTH USE OF
CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION, DISPENSED BY A
PROTOCOLLED FORM AT OUTPATIENT REFERENCE CLINIC OF
TAGUATINGA REGIONAL HOSPITAL**

Leonardo Garcia Miranda ¹

Hermelinda Cordeiro Pedrosa ¹

Roberta Kelly Menezes Maciel Falleiros ¹

Renata de Moraes Oliveira ¹

Monica Tolentino ¹

Luiz Augusto Casulari ²

¹ Endocrinology Unit, Research Centre, Taguatinga Regional Hospital, Brasília, DF, Brazil

² Section of Endocrinology, University Hospital of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Corresponding author:

Leonardo Garcia Miranda

Área Especial nº 24, Setor “C” Norte – Taguatinga – DF. CEP 72115-700

Tel.: (+55 0xx61) 3353.1247– Fax (0xx61) 3352.1949 - E-mail : lgarciam@ig.com.br

Abbreviated title: Diabetic patients after continuous subcutaneous insulin infusion

Key terms: type 1 diabetes mellitus; multiple daily injections; insulin pump; continuous subcutaneous insulin infusion; hypoglycemia, Unified Health System (UHS-SUS)

Word count: 2.808

Type of manuscript: original article

RESUMO

Objetivo: Este estudo avalia os efeitos do sistema de infusão contínua de insulina (SICI, bomba de insulina) no controle glicêmico de pacientes diabéticos previamente tratados com múltiplas doses de insulina (MDI). **Pacientes e Métodos:** Oitenta pacientes (49 mulheres) participaram deste estudo observacional e prospectivo. A idade e duração da doença foram 27,9 anos e 13 anos, respectivamente, 96% dos pacientes tinham diabetes mellitus tipo 1 (DM1). **Resultados:** A amostra inteira (AIN) e três subgrupos (grupo 1 - diminuição A1c, grupo 2 - A1c estável, e grupo 3 - aumento de A1c) estratificados de acordo com a mudança de $\geq 0,5\%$ na A1c, foram analisados. O grupo 1 continha 64% dos pacientes. A AIN mostrou uma diminuição significativa A1c: MDI $8,1 \pm 1,4\%$ vs SICI $7,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,0001$ (0,8% de diferença pro terapia SICI). Grupo 1 demonstrou uma diminuição de A1c de 8,7% para 7,3% (1,4% de diferença). Grupo 2 apresentou uma A1c média de 7,1%. Taxa de hipoglicemia (< 50 mg / dL) diminuiu 61% na AIN e 79% no Grupo 2. **Conclusão:** Este estudo reforça a segurança e eficácia do uso de SICI, pela forte redução de A1c e hipoglicemias. O SICI não é dispensado pelo Ministério da Saúde, contudo o atendimento pioneiro do ambulatório-referência de Secretaria de Saúde do Distrito Federal atesta ser a dispensação gratuita exequível no Sistema único de saúde (SUS) mediante protocolo. Essa abordagem resulta em menor desgaste para o paciente e representa uma política racional da terapia com SICI para o SUS.

ABSTRAT

Objective: This study evaluates the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII, insulin pump) on glycemic control of diabetic patients previously treated with multiple daily injections (MDI). **Patient and methods:** Eighty patients (49 female) took part in this observational and prospective study, mean age and disease duration were 27.9 years and 13 years, respectively; 96% patients had type 1 diabetes mellitus (DM1). **Results:** The entire cohort (ECO) and 3 subgroups (group 1 – A1c decrease, group 2 – A1c stable, and group 3 - A1c increase), stratified

according to a $\geq 0.5\%$ change in A1c, were analyzed. Group 1 involved 64% of the patients. The ECO showed a significant A1c decrease: MDI $8.1 \pm 1.4\%$ vs. CSII $7.3 \pm 0.9\%$, $p < 0,0001$ (0.8% difference pro CSII therapy). Group 1 demonstrated an A1c decrease from 8.7% to 7.3% (1.4% difference). Group 2 mean A1c was 7.1%. Rate of hypoglycemia (< 50 mg/dL) decreased 61% in the ECO and 79% in Group 2.

Conclusion: This study reinforces the safety and efficacy of CSII with a robust A1c reduction, hypoglycemia episodes and A1c increase in only 17.5% of ECO. The CSII has not been dispensed by the Ministry of Health yet, but the pioneer outpatient reference clinic implemented at Health of State Secretary of Distrito Federal assures the free delivery benefit possible to be achieved in the Unified Health System (UHS) by means of a standardized protocol. This approach results in less wastage for patients and represents a rational policy for CSII therapy in the UHS.

BACKGROUND

The need to maintain glucose as close to normal as possible in diabetic is a crucial condition to prevent chronic complications associated with the disease. Thus, the fundamental of treatment management of diabetes mellitus type 1 (DM1) is the "physiological replacement of insulin," and the main examples are therapy with multiple daily injections (MDI) and the continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). (1).

One parameter of the goals of glycemic control is glycosylated hemoglobin (A1c) less than 7% (1). However, this goal was not easy achieved in DM1 previous studies: only 7% of 4,750 patients in Scotland (2), 13% in Australia (3) and 11.6% in Brazil (4). Thus, several specialty societies recognize that CSII is an effective therapeutic option in the treatment of DM1 and particular cases of type 2 diabetes (DM2) (5, 6).

Besides the failure to obtain good control with MDI ($A1c \leq 7.0\%$) or poor secondary control to the presence of recurrent Ketoacidosis (6), other indications of CSII are severe hypoglycemia characterized by loss of consciousness, seizures or need assistance from others; unrecognized hypoglycemia (dysautonomia) in which the patient does not recognize the symptoms of hypoglycemia by lack of

noradrenergic response; unstable glycemic control, with extreme swings in blood glucose with MDI, for example, before autonomic gastroparesis (6).

The CSII can be discontinued if there were sustained improvement in A1c concentrations, improvement in the frequency and severity of hypoglycemia, psychiatric contraindications and recurrent skin infections or if the patient decides to return to MDI therapy. However, in most centers, the discontinuation rate is low, around 5% (1).

The CSII has been using at the Endocrinology Unit (Endo) of the Taguatinga Regional Hospital (HRT) since 2008, the year the CSII outpatient clinic was set up. This was a pioneering initiative of the public health system of Brazil - Unified Health System (UHS-SUS), initially for clinical evaluation of diabetics who managed the equipment CSII using legal action.

In 2009, during a workshop regarding the CSII implementation use in Brasilia, the Coordination of Education Program and Control of Diabetes (CEPCD) of the Health State Secretariat of Distrito Federal (HSSDF), currently the Coordination Center of Diabetes (CCD), presented to coordinators of regional CEPCD of HSSDF the Protocol CSII based on HRT experience (7). The Protocol, in its initial phase at that time, showed impressive results: the reduction of the legal actions with exclusion rate of 33% for medical indications inadequate, among other causes (7).

One of the duties of scientific and specialty societies is to establish standards and procedures for the proper use and guide the provision in public health as well, taking into account the real indications, safety and efficacy of devices and systems for therapy among diabetic people which include CSII. In this scenario, the CCD has emerged nationally as a pioneer in the CSII provision to its users in accordance to the guidelines of the Brazilian Diabetes Society - SBD (2008) (8) and American Diabetes Association - ADA (2004) (9).

The aim of this study was to evaluate protocol data of CSII dispensation for diabetics in HSSDF, in outpatients treated in Endo / HRT, and therapeutic responses three months after the transfer scheme from MDI to CSII, in relation to frequency of episodes of severe hypoglycemia and total, and metabolic control with the analysis of glycosylated hemoglobin.

PATIENTS AND METHODS

This is a prospective, observational, cohort study. Data was evaluated in the treatment of patients with DM before and after three months of change MDI scheme for CSII. All patients using the CSII which were treated at outpatients reference clinic for CCD / HSSDF, in Endo / HRT were included.

Anthropometric, laboratory, and capillary glucose data were collected from patient previous forms of inclusion and / or follow-up to use the CSII or by attendance at the assessment or reassessment three months after beginning therapy with CSII. The following data were collected: clinical history, age, laboratory tests, weight, height, body mass index (BMI), and blood pressure (BP). Before starting the CSII therapy, the diabetic was evaluated according to the protocol for the use of CSII/HSSDF, for A1c, total hypoglycemia and severe hypoglycemia with MDI therapy.

Evaluations of A1c (HPLC method, Bio-Rad, Brazil) after venous blood samples and following the reference values of 4.0% to 6.5%. The A1c results after the implementation of CSII were compared to those obtained with the MDI by analysis of three groups: group 1 – A1c decrease above 0.5%, group 2 – A1c stable, with a variation of less than 0.5%, and group 3 – A1c increase.

Diabetic patients were also divided into two groups according to A1c concentrations before using CSII: group A - A1c equal to or greater than 8.0% and group B with A1c basal low than 8.0%, to determine the benefits of CSII therapy.

The total number of hypoglycemic events (<70 mg / dL), severe events (<50 mg / dL), and the number of self-monitoring of blood glucose (SMBG) were obtained via software management with the diabetes Accu-Chek 360 ° ® (Roche Diagnostics) or by analysis of the glucose meters when the glucose meters in use was not been by standardized model for HSSDF.

The inclusion criteria were patients using the CSII who have been treated in outpatients reference clinic for CCD / HSSDF in Endo / HRT. Patients presenting with any one of the following criteria have been excluded: 1) CSII use before inclusion in the protocol; 2) inability to understand the nature, scope and possible consequences of the study and / or evidence of uncooperative attitude; 3) any condition that increases the risk of the patient or decrease the chance of obtaining satisfactory data

to achieve the objectives of the study; and 4) not performing the measurement of A1c in the study period.

Statistical analysis has been performed with SAS version 9.2. Data has been expressed as mean \pm standard deviation (SD). We used the paired Student t test for comparison of variables before (MDI) and after CSII therapy. To observe specific behaviors, the Wilcoxon nonparametric test has been applied in stratified subgroups (A1c decreased, stable or increased). The analysis of variance (ANOVA) was performed to compare the mean baseline characteristics between groups stratified (age, time since diagnosis, and BMI) and gender (time of diagnosis, BP and SMBG) and the Tukey test was applied too. The level of significance has been set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

Eighty-eight patients were evaluated; however, eight were excluded because they have been already using CSII before inclusion in the protocol. Regarding the 80 included patients, seventy (88%) received CSII treatment by simple internal application by the counsel of HSSDF and 10 (13%) via legal actions through court orders.

As shown in Table 1, the majority of patients (96%) had DM1, two (2.5%) had DM secondary to pancreatitis and one (1.5%) had DM2. Females predominated (61.2%), aged between 2 and 72 years and the time of diagnosis of DM ranged from 2 to 43 years, with no statistical difference between genders. The BMI ranged from underweight and class 1 obesity (16.9 to 33.2 kg / m²). The majority of patients had normal blood pressure and the frequency of SMBG (average / month / day) at the analysis moment was 2.0 ± 5.37 , similar between genders for both parameters.

The average of A1c decreased significantly: 0.8% after three months of change to CSII therapy. As shown in Table 2, the three groups shows the following behavior in the analysis of A1c after CSII use: Group 1 - significant decrease ($p < 0.0001$), on average 1.4% in 63.7% ($n = 51$) of patients; group 2 - has not changed significantly, 0.2% ($p = 0.21$) in 18.7% ($n = 15$) and group 3 increased significantly,

0.7% ($p = 0,02$) in 17.5% ($n = 14$). The groups showed no significant difference in age, DM duration and BMI.

Table 2 also presents the frequency of hypoglycemic events. Fourteen individuals (17.5%) were excluded due to improperly configured glucometer at baseline and / or inability of the analysis by the software. A reduction of 37% was observed with a significant difference ($p = 0.001$) for total hypoglycemia and 61% for severe hypoglycemia ($p = 0.001$). In group 1, there was no significant reduction of overall hypoglycemia (12%, $p = 0.44$) and severe hypoglycemia (42%, $p = .08$). In group 2, besides the stable A1c, there was an improvement of overall hypoglycemia (42%, $p = 0.04$) and severe (79%, $p = 0.03$), and in the group 3, there was a robust reduction of total hypoglycemic (66%, $p = 0.004$) and severe (74%, $p = 0.001$).

Figure 1 presents the analysis of groups according to A1c above or below 8.0% before CSII. Thirty-nine (49%) patients had baseline A1c greater than or equal to 8.0% (group A) and showed a significant reduction of A1c (1.4%) after three months of use of CSII, decreased from 9.0% to 7.6% ($p = 0.0001$). The forty-one patients (51%) who had baseline A1c lower of 8.0% (group B) showed a decrease in A1c after three months of CSII, from 0.16% with an average reduction from 7.1% to 7.0% with no statistical significance ($p = 0.24$) (figure 1).

As shown in Table 3, regarding to hypoglycemic events in group A, there was no significant reduction in total number of hypoglycemia (21% - $p = 0.20$) and significant reduction for severe hypoglycemia (62% - $p = 0.05$). In group B, the total reduction of hypoglycemia was higher (47% - $p = 0.001$) as well as severe hypoglycemia (60% - $p = 0.001$).

DISCUSSION

As it can be seen in the present results, starting the CSII use and keeping it for three months had large beneficial effects in relation to previous use of MDI. The most important benefit were the significant mean reduction in A1c of 0.8% ($p < 0.0001$). That probably occurs because A1c decreased or remained stable in 82.4% of patients and increased only in 17.6% of them. The decrease in A1c was more significant in patients with reduced control prior, in other words, patients with A1c

equal to or greater than 8.0%. In addition, total events and serious hypoglycemic events decreased significantly with the use of CSII with respect to the time of MDI.

These CSII results are consistent with those observed in meta-analysis (10, 11) and prior comparing studies with multiple daily injections (12,13). However, in a literature review, it was found that A1c and average glucose levels are slightly lower or similar between CSII and MDI (14).

A meta-analysis that included 52 studies involving 1,547 patients showed improvements in glycemic control with reduced A1c and blood glucose levels with the CSII, compared with the traditional conventional insulin therapy or MDI (10). In another meta-analysis of RCTs regarding DM1 (11), 301 patients were selected for use CSII and 299 for insulin injections. The difference in A1c was 0.51%, and the mean glucose was more favorable for diabetics with CSII. Although the difference was small, the authors concluded that this could help to reduce the risk of vascular complications (11).

In the present study, we compared the assessment of A1c between previous use of MDI and CSII. A previous case-control study showed that the average A1c was lower with CSII use as described herein and that the sustained improvement after one year of treatment was more difficult to be achieved with the MDI (12). The results of the present study were similar to result of another previous study (13). There was a decrease of -0.51% in A1c for the total cohort comparing to the previous use of MDI, but this result was more evident in prepuberal (-0.48%) and young adults (-0.76%) than in adolescents (-0.26%) (13).

We observe that the response of A1c is more pronounced in those with CSII than in those diabetics patients with poor prior control of their disease. That is, most DM patients with A1c of 8.0% had a significant reduction ($p = 0.0001$), but those with lower A1c had not had a significant effect ($p = 0.24$) on A1c. This is in agreement with other studies that showed better control of A1c in diabetic patients with a history of poor glycemic control (13, 15).

The effectiveness of intensive treatment, which includes the CSII, seems to decrease with the lowest frequency of SMBG and dose adjustments (16). In this sense, in a multicenter, randomized, controlled crossover, it was found that the continuous monitoring of glucose was associated with a decrease of A1c in DM1 that are using CSII. This is probably due to the adjustment of insulin therapy (17). Diabetic patients in this study underwent an average of 2.0 ± 5.37 times / day. This

was similar to some authors (16) but higher than others that only used the measure of 13 times per week (18).

Hypoglycemia is a cause of stress and anxiety which can affect wellbeing and worsen the quality of life of patients with DM1: 35-40% who have a regular episode of severe hypoglycemia requiring others' assistance (1). Hypoglycemia limits the effectiveness of intensive insulin therapy (19). The results of this study showed an average reduction of 37% of total hypoglycemia and 61% in severe hypoglycemic events. This reduction was more evident in group 2 (79%) that had A1c stable and group 3 (74%) who had worsening of A1c. These results can be considered excellent since the American Diabetes Association considered satisfactory reduction of 10 to 20% of severe hypoglycemia (20).

Hypoglycemia is less common with CSII compared to MDI (10, 14). The reduction of hypoglycemic events was significantly ($p = 0.01$) in nearly 50% in the patients using the CSII compared to MDI (12). It was reported that the frequency of severe hypoglycemic events decreased with CSII compared to MDI from 138 to 22 events per 100 patient-years during the first year and remained significantly lower during the four-year follow-up (15).

However, other studies showed no difference between the frequencies of hypoglycemic episodes. In a meta-analysis evaluating the frequency of hypoglycemia between CSII and MDI authors found no significant difference in severe or night hypoglycemia, in adolescents and adults, but in children there was a higher frequency of hypoglycemia (19). Glycemia below the amount considered hypoglycemic collected by control glucometers and symptomatic hypoglycemia were not different between the two methods (21). However, five patients who had frequent episodic hypoglycemic improved with CSII (21).

In studies with DM2, the use of CSII was associated with better metabolic control, and the rate of hypoglycemia was similar to the use of three daily injections of lispro and NPH (22). The improvement in A1c was also observed with greater intensity in type 2 diabetics with poor control and persisted during the six years of use CSII (23). However, other studies have shown that the use of MDI over the CSII no significant difference A1c and episodes of hypoglycemia in type 2 diabetes (18, 24).

The normoglycemia is associated with reduced risk of macrovascular and microvascular complications in DM1 (25). However, despite the considerable efforts

of patients and health professionals, only a minority of patients can achieve A1c concentrations within the target range (2, 3, 4). The use of the CSII therapy reduces A1c without an increase in hypoglycemic events compared with the MDI (26), and is recommended for the improved metabolic control (27).

The vast majority of diabetic patients treated at the CSII clinic of Endo / HRT received equipment and inputs via simple internal application directly on the HSSDF without the need for legal action. This latter is usually accompanied without adequate specialized assessments (28, 29). This fact fills one with the official guidelines recommended by SBD, for the profile of the ideal candidate for therapy (30). In principle, it is considered a good candidate for therapy with that motivation to achieve tight glycemic control and financial resources available for the use of this technology or access to government programs that provide coverage for this feature. Other requirements would be motivation to learn the general principles of self-control of diabetes, ability to perform carbohydrate counting and proportional adjustments of insulin doses, and willingness and ability to operate correctly the equipment and adhere to strict recommendations on its use (30).

It appears that the HSSDF filed the assessment, benefited the local population, and optimized the use of resources allocated for this purpose. The results of this study obtained at the CSII outpatient reference clinic of HSSDF, highlighted by the robust reduction of A1c concentrations and the number of severe hypoglycemia cases assure these facts. These parameters are critical and of great relevance to consolidate the current protocol based on national and international guidelines. They also confirm the success of the pioneering activity of first CSII outpatient clinic in the country which, by means of a proper protocol and selection, has proved the access to therapy with CSII in the Brazilian UHS be possible to achieved with positive results and benefits to the population.

CONFLICT OF INTEREST: None

FINANCIAL SOURCE: None

ACKNOWLEDGEMENTS: We would like to thank all participating patients and health care team at the Taguatinga Regional Hospital for their ongoing commitment to quality care for our patients.

TABLES AND FIGURES

Table 1 - Characteristics of diabetic patients included in the program of continuous subcutaneous insulin infusion

Characteristics	Female (%)	Male (%)	Total (%)
Diabetics n(%)	49 (62)	31 (38)	80 (100)
Type 1 Diabetes n(%)	47	30	77 (96)
Secondary diabetes n(%)	1	1	2 (2,5)
Type 2 Diabetes n(%)	1	0	1 (1,5)
Age – years (mean ± SD)	29.7 ± 14	25.1 ± 17	27.9±15.4
Time since diagnostic – years (mean ± SD)	14.8 ± 8.8	11.6 ± 9.1	13.6 ± 9.1
Body mass index - kg/m ² (mean ± SD)	22.7±3.6	22±3.7	22.6±3.7
Systolic blood pressure – mmHg (mean ± SD)	114.8 ± 16	117.9 ± 20	116.1 ± 18
Diastolic blood pressure – mmHg (mean ± SD)	70.6 ± 10	67.2 ± 14	69.3 ± 12
Self-monitoring - mean/day/month (mean ± SD)	5.38 ± 1.6	5.34 ± 1.9	5.37 ± 2.0

Basal characteristics between the genders (time since diagnosis, blood pressure and self-monitoring) were not statistically significant.

* Data obtained from the Central coordination of diabetes – HSSDF - Program of therapy and monitoring

Table 2. Reviews of blood concentrations of glycosylated hemoglobin (A1c) in response to treatment with the continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

Características	A1c	Decrease A1c	Stable A1c	Increase A1c
	Total Coorte	Group 1	Group 2	Group 3
Diabetics n(%)	80	51 (63,7%)	15 (18,7%)	14 (17,5%)
Age – years (mean ± SD)	27.9±15.4	28.2±15.6	28.9±14	25.9±16.6
Gender female/male (n)	49/31	31/20	9/6	9/5
Time since diagnostic – years (mean ± SD)	13.6±9.1	13.5±8.8	15±9.9	12.5±9.7
Body mass index - kg/m ² (mean ± SD)	22.6±3.7	22.5±3.9	23.5±4.0	22.3±3.2
A1c (%) in MDI* (mean ± SD)	8.1±1.4	8.7±1.33	7.3±0.8	6.8±0.8
A1c (%) in CSII [†] (mean ± SD)	7.3±0.9 ^a	7.3±0.9 ^b	7.1±0.7 ^c	7.5±0.6 ^d
Diabetics with hypoglycemia (n)	66	39	14	13
Hypoglycemia [‡] - MDI* (mean ± SD)	18.7±16.4	13.4±12	24.6±16.9	28.6±21.7
Hypoglycemia [‡] - CSII [†] (mean ± SD)	11.9±7.9 ^e	11.8±8 ^f	14.3±7.3 ^g	9.8±7.6 ^h
Severe hypoglycemia [§] - MDI (mean ± SD)	5.3±8.8	4.1±5.8	7.6±15.4	6.5±6.6
Severe hypoglycemia [§] - CSII (mean ± SD)	2.1±3.0 ⁱ	2.4±3.5 ^j	1.57±1.6 ^k	1.7±2.7 ^l

Baseline characteristics (age, time since diagnostic and BMI) were no statistically significant between groups. P values representing the comparison between MDI and CSII to A1c: ^a p < 0.0001, ^b p < 0.0001, ^c p= 0.21, ^d p= 0.02; [‡] total hypoglycemia (mean/month) (< 70 mg/dL): ^e p= 0.001, ^f p= 0.44, ^g p= 0.04, ^h p= 0.004 [§] sever hypoglycemia (≤ 50 mg/dL): ⁱ p=0.001, ^j p= 0.008, ^k p= 0.03, ^l p= 0.001.

Table 3. Hypoglycemic episodes per month during multiple daily injections (MDI) regimen and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

Events	MDI	CSII	Significance (p)
Hypoglycemia (< 70 mg/dL)			
Group A - A1c initial < 8.0%	23±17.8	12.1±8.5	0.001
Group B - A1c initial ≥ 8.0%	14.7±1	11.6±7.5	0.20
Severe hypoglycemia (≤ 50 mg/dL)			
Group A - A1c initial < 8.0%	5.2±5.4	2.1±3.4	0.001
Group B - A1c initial ≥ 8.0%	5.5±11.2	2.1±2.7	0.05

Data presented as mean ± SD

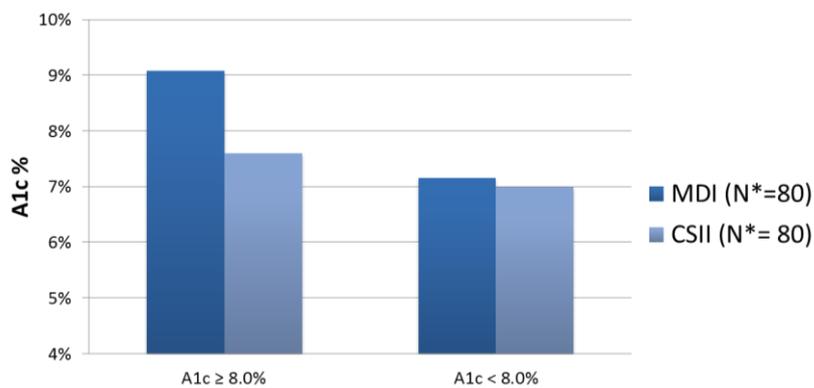


Figure 1. Blood concentrations of glycosylated hemoglobin (A1c) during the use of multiple daily injections (MDI) and after three months of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

N*= number of diabetics

REFERENCES

1. Pickup JC, M B, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366:1616-24.
2. Govan L, Wu O, Briggs A, et al. Achieved levels of HbA1c and likelihood of admission in people with type 1 diabetes in the Scottish population. *Diabetes Care.* 2011;34:1992-7.
3. Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ, et al. Diabetes guidelines: easier to preach than practice? *Med J Aust.* 2006;185:305-9.
4. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97:63-70.
5. Phillip M, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1653-62.
6. Pinto MS, Calliari LE, Damiani D, et al. Diagnóstico e tratamento do diabetes tipo 1. Posicionamento Oficial SBD 2012 nº 1. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/stories/pdf/diagnostico-e-tratamento-dm-posicionamento-da-sbd-2012.pdf>. Acesso em: 17 de março de 2013.
7. Pedrosa HC, Miranda LG, Prado FA, et al. SICI – Sistema de infusão contínua de insulina (bomba) e a aplicabilidade de uma abordagem protocolada no SUS, DF: avaliação preliminar. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(Suppl 4): S461.
8. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2008. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2008_MAR_12.pdf. Acesso em: 1 de março de 2012.
9. American Diabetes Association: continuous subcutaneous insulin infusion (position statement) *Diabetes Care* 2004;(Suppl 1): S110.
10. Weissberg -Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy — A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1079-87.
11. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2002;324:1-6.

12. Boland E, Grey M, Oesterle A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type I diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1779-84.
13. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, et al. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. 2006;117:2126-31.
14. 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 (review). *Diabetes Care*. 2002;25:593-8.
15. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005;22:1037-46.
16. Chantelau E, Spraul M, Miahhauser I, et al. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one center experience. *Diabetologia*. 1989;32:421-6.
17. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-62.
18. Reznik Y, Cohen O. Insulin pump for type 2 diabetes: Use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:S219-25.
19. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. 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;94(3):729-40.
20. Courrèges JP, Donnet JP, Gouet D, et al. Résultats métaboliques obtenus à 2 ans sous pompe à insuline ambulatoire chez des diabétiques de type 2 en échec d'insulinothérapie optimisée (Abstract). *Diabetes Metab*. 2012;38:A98 [in French].
21. Ng Tang Fui S, Pickup JC, Bending JJ, et al. Hypoglycemia and counterregulation in insulin-dependent diabetic patients: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy. *Diabetes Care*. 1986;9:221-7.
22. Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res*.

2007;39:224-9.

23. Reznik Y, Morera J, Rod A, et al. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus: a survey on a cohort of 102 patients with prolonged follow-up. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:931-6.

24. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care.* 2003;26:2598-603.

25. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;53:2643-53.

26. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complication: trends and implications for intervention. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(Suppl 1):S3-12.

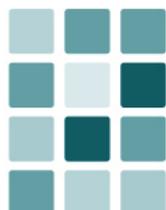
27. American Diabetes Association (2011) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 1):S11-61.

28. Cannon LCR. Ações judiciais impetradas para a obtenção de medicamentos e tratamentos especiais: a judicialização da saúde. *Brasília Med.* 2012;49(3):147-9.

29. Karnikowski MGO, Silva KM, Salgado FXC, Novaes MRCG. Aspectos farmacoeconômicos das ações judiciais impetradas na Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. *Brasília Med.* 2012;49(3):170-9.

30. Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR, et al. O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. Posicionamento Oficial SBD 2007 nº 6. *Rev Bras Med.* 2007;Suppl 6.

ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO DO ARTIGO



ARQUIVOS
BRASILEIROS DE
ENDOCRINOLOGIA
& METABOLOGIA

BRAZILIAN ARCHIVES OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

[PÁGINA INICIAL](#) [SOBRE](#) [PÁGINA DO USUÁRIO](#) [ABE&M - SITE OFICIAL](#)

[Página inicial](#) > [Usuário](#) > [Autor](#) > [Submissões](#) > [#124482](#) > [Resumo](#)

#ABEM-3038 EVALUATION OF DIABETIC PATIENTS AFTER THREE MONTH USE OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION, DISPENSED BY A PROTOCOLLED FORM AT OUTPATIENT REFERENCE CLINIC OF TAGUATINGA REGIONAL HOSPITAL

[RESUMO](#) [AVALIAÇÃO](#) [EDIÇÃO](#)

Submissão

Autores	LEONARDO GARCIA MIRANDA, Hermelinda Cordeiro Pedrosa, Roberta Kelly Menezes Maciel Falleiros, Renata De Moraes Oliveira, Monica Tolentino, Luiz Augusto Casulari
Título	EVALUATION OF DIABETIC PATIENTS AFTER THREE MONTH USE OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION, DISPENSED BY A PROTOCOLLED FORM AT OUTPATIENT REFERENCE CLINIC OF TAGUATINGA REGIONAL HOSPITAL
Documento original	ABEM-3038-124482-623235-1-SM.DOCX 2013-10-01
Docs. sup.	Nenhum(a) INCLUIR DOCUMENTO SUPLEMENTAR
Submetido por	Dr. LEONARDO GARCIA MIRANDA
Data de submissão	outubro 1, 2013 - 03:15
Seção	Artigos Originais
Editor	Nenhum(a) designado(a)

USUÁRIO

Logado como:
lgarciam

[Meus periódicos](#)
[Perfil](#)
[Sair do sistema](#)

AUTOR

Submissões

[Ativo \(2\)](#)
[Arquivo \(0\)](#)
[Nova submissão](#)

IDIOMA

Português (Brasil) ▼

NOTIFICAÇÕES

[Visualizar](#)
[Gerenciar](#)

ANEXO B – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação do Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 0030/2011

PROCOLO Nº DO PROJETO: 431/2010 – AVALIAÇÃO DE 03 E 12 MESES DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS EM USO DE SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA (SICI), DISPENSADO DE FORMA PROTOCOLADA ATRAVÉS DO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DO HOSPITAL REGIONAL DE TAGUATINGA – SES/DF.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 14/02/2013

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 14 de fevereiro de 2011.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AL/CEP/SES-DF

Fundação do Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4455 - Fax: 325-6114 - e-mail: cep@ses.df.gov.br
SMW - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.719-607

BRASILIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE