

New options in insulin therapy

Novas opções na terapia insulínica

Helena Schmid*

Resumo

Objetivo: Revisar as novas opções nas terapêuticas insulínicas para controlar o diabetes melito de crianças e adolescentes.

Fontes dos dados: Foram revisados artigos indexados no PubMed buscados conforme as palavras insulin analogs in children and adolescents e incluídas informações contidas nos consensos da American Diabetes Association e Sociedade Brasileira de Diabetes.

Síntese dos dados: São apresentadas informações sobre os novos análogos da insulina e, para comparação, são também revisadas as outras diferentes modalidades de insulina que estão atualmente disponíveis, focalizando nas terapias insulínicas que tentam fornecer uma aproximação mais fisiológica das estratégias basal-bolos no tratamento. Com o objetivo de obter melhor controle metabólico, mais e mais crianças estão em regimes de múltiplas injeções diárias ou usando infusões subcutâneas contínuas de insulina. Atingir controle glicêmico ótimo nas crianças é difícil devido ao maior risco de hipoglicemia decorrente da grande variabilidade em hábitos de ingerir alimentos e em níveis de atividade física. Se aplicados em bolos, subcutâneos, no diabetes tipo 1, os análogos de ação rápida, comparados com insulina humana regular, geralmente reduzem os episódios de hipoglicemia e glicemia pós-prandial, enquanto os análogos basais tendem a reduzir particularmente a hipoglicemia noturna.

Conclusão: Embora os benefícios nos desfechos individuais metabólicos e clínicos pareçam modestos, a maioria dos estudos demonstra benefícios quando são usados análogos de insulina no tratamento do diabetes tipo 1 ou 2.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S146-154: Diabetes melito, análogos de insulina, bombas de infusão, monitorização.

Introdução

Em 1993, os resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)^{1,2} revolucionaram o tratamento do diabetes melito tipo 1 (DM1) demonstrando a importância de buscar níveis glicêmicos mais baixos que os geralmente obtidos e manter os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) o mais próximo possível do normal. O estudo provou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses de insulina de ações diferentes, é eficaz em diminuir a frequência de complicações crônicas do diabetes melito (DM), pois encontrou uma diminuição de 76% nos casos de retinopatia, 60%

Abstract

Objective: To review the new options in insulin therapy for controlling diabetes mellitus in children and adolescents.

Sources: Articles indexed in PubMed were located using the search terms insulin analogs in children and adolescents and reviewed. Information was also obtained from American Diabetes Association and Sociedade Brasileira de Diabetes consensus documents.

Summary of the findings: Information is presented on new analogs of insulin and, for purposes of comparison, the other insulin modalities currently available are also reviewed, focusing on insulin therapies which attempt to approximate basal-bolus treatment strategies to physiology. With the objective of obtaining improved metabolic control, more and more children are being put on multiple daily injection regimes or using continuous subcutaneous insulin infusion. It is difficult to achieve optimum glycemic control in children due to the increased risk of hypoglycemia resulting from the great variability in dietary intake habits and in physical activity levels. With diabetes type 1, if rapid-acting analogs are given subcutaneously in bolus, they generally reduce hypoglycemia episodes and postprandial glycemia levels, compared with regular human insulin, while basal analogs tend to reduce particularly the number of episodes of nocturnal hypoglycemia.

Conclusions: Although the benefits to individual metabolic and clinical outcomes appear modest, the majority of studies demonstrate benefits when insulin analogs are used in the treatment of diabetes type 1 or 2.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S146-154: Diabetes mellitus, insulin analogs, infusion pumps, monitoring.

nos de neuropatia e 39% nos de nefropatia naqueles pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente. Como houve essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM, isso foi interpretado como sendo causado por um melhor controle metabólico, já que a hemoglobina glicada daqueles pacientes foi estatisticamente menor no grupo tratado intensivamente (8,05%) do que no tratado convencionalmente (9,76%). Por isso, no término do DCCT, foi sugerido que todos os pacientes continuassem em outro estudo, o qual foi denominado *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). Nesse estudo, foi oferecido a todos os pacientes tratamento

* Doutora. Professora titular, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), Porto Alegre, RS.

Como citar este artigo: Schmid H. New options in insulin therapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S146-154.

doi 10.2223/JPED.1712

intensivo e, especificamente no subgrupo de adolescentes (13 a 17 anos), o grau de controle metabólico não variou estatisticamente, fazendo-se uma comparação entre aqueles que foram tratados já intensivamente no DCCT e os que receberam tratamento convencional naquele estudo (HbA1c de 8,38 versus 8,45%). Após avaliação da freqüência de progressão para retinopatia e nefropatia diabéticas, foi observado que o grupo já tratado intensivamente há mais tempo (desde o início do DCCT) permanecia com menor freqüência na progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas, sugerindo que as tentativas de alcançar um melhor controle glicêmico deveriam começar precocemente no curso do DM1². Além disso, 12 anos após o fechamento do DCCT, os resultados do EDIC demonstraram uma diminuição de 40-60% em eventos macrovasculares na coorte intensivamente tratada comparada com o grupo menos intensivamente tratado³. Os dois estudos mostram um nível de evidência 1, com grau de recomendação A, para o tratamento intensivo com insulina no DM1. A terapia intensiva com insulina é recomendada, conseqüentemente, para todas as crianças, mas sua execução bem sucedida permanece um desafio: a limitação para o alcance do controle glicêmico ideal, excluídos fatores de adesão ao tratamento e de inadequação familiar, permanece sendo a hipoglicemia^{4,5}.

Avanços mais recentes na terapia com insulina ajudam-nos a atingir os desafios de executar a terapia intensiva do DM recomendada pelos resultados do DCCT/EDIC e outros estudos similares. Nesta revisão, apresentamos os métodos de administração da insulina e tipos de insulina disponíveis para executar esta terapia intensiva, de acordo com as necessidades de cada criança ou adolescente.

Por outro lado, vários estudos têm mostrado consistentemente que a freqüência de automonitoração da glicemia está relacionada inversamente à HbA1c, ou seja, a um melhor controle glicêmico.

Os alvos glicêmicos e de HbA1c recomendados pela Associação Americana de Diabetes (ADA)⁴ devem ser estabelecidos em crianças e adolescentes conforme a faixa etária (Tabela 1). Quanto à hemoglobina glicada, a Sociedade Internacional para Diabetes Pediátrico e do Adolescente (ISPAD) recomenda que seja inferior a 7,6%³.

Como a monitorização da glicemia é um componente essencial da terapia intensiva com insulina, apresentaremos também novos avanços tecnológicos no campo da monitorização contínua da glicemia, os quais melhorarão a terapia intensiva do DM, bem como provavelmente darão suporte ao desenvolvimento de um sistema *closed-loop* de disponibilização de insulina.

Tipos de insulina e seus usos nas crianças em tratamento intensivo

Análogos de ação rápida e insulina regular

Insulinas de ação rápida (solúvel e regular), combinadas com insulinas de ação intermediária administradas em duas ou preferencialmente em três doses diárias são usadas ainda hoje como componentes essenciais da maioria dos regimes diários da reposição de insulina em muitas partes do mundo (Tabela 2).

A insulina de ação curta tem um pico mais lento de ação do que os novos análogos de ação rápida e necessita, para uma ação ótima, ser administrada ao menos 30 minutos antes das refeições. Sua utilização, é, conseqüentemente, pouco conveniente e flexível, especialmente nas crianças. Por outro lado, comparada com os novos análogos, tem uma duração mais prolongada da ação: esta permite ao paciente ingerir um lanche na metade da manhã ou da tarde, sem uma injeção adicional, tornando-se uma opção mais atrativa em algumas circunstâncias, quando se busca intensificação do tratamento. É importante lembrar, entretanto, que esta vantagem da insulina regular deve ser equilibrada com o encontro de um risco aumentado para hipoglicemia.

Os análogos de ação rápida – insulina lispro (ILis; Humalog1, Eli Lilly) e insulina aspart (IAsp; NovoRapid1, Novo Nordisk) – foram os primeiros utilizados. Mais recentemente, um terceiro análogo de ação rápida foi liberado para uso nos EUA – insulina glulisine (IGlu; ApidraTM, Sanofi-Aventis). Em relação à insulina humana, os análogos de ação rápida dissociam-se no subcutâneo imediatamente após a injeção, de modo que seu início de ação também é mais rápido, com um pico sérico maior (Tabela 2).

O primeiro análogo de insulina de ação rápida tornou-se disponível em 1996, e outros análogos de ação rápida vêm

Tabela 1 - Objetivos a serem atingidos para os níveis plasmáticos de glicose e de hemoglobina glicosilada para diabetes melito tipo 1 de acordo com a faixa etária

Valores por faixa etária	Glicose plasmática (mg/dL)		
	Antes das refeições	Antes de dormir	HbA1c
2ª infância e pré-escolares	100-180	110-200	< 8,5 e > 7,5%
Idade escolar	90-180	100-180	< 8%
Adolescentes e adultos jovens	90-130	90-150	< 7,5%

Adaptado de American Diabetes Association⁴.

Tabela 2 - Tipos de insulinas e atividades

Tipo de insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração total
Ação curta e rápida			
Regular	30-60 minutos	2-4 h	6-9 h
Aspart, lispro, glulisine	10-15 minutos	30-90 minutos	3-4 h
Ação Intermediária			
NPH	1-2 h	3-8 h	12-15 h
Insulina basal			
Glargina	1-2 h	nenhum pico	24 h
Detemir	1-2 h	nenhum pico	24 h
Pré-misturas de insulina			
70/30 NPH/regular	30-60 minutos	3-8 h	12-15 h
75/25 NPH/lispro	10-15 minutos	30 min-8 h	12-15 h

NPH = neutra protamina de Hagedorn. Chase⁶.

sendo desenvolvidos desde então. Estes foram produzidos por diferentes modificações da estrutura química da proteína humana insulina, substituindo vários aminoácidos em posições diferentes, a fim de encurtar o início e a duração da ação quando se compara com a insulina regular/solúvel. Os análogos têm este efeito porque, após a injeção no tecido subcutâneo, a sua agregação em dímeros e em hexâmeros é menor, o que permite que a molécula análoga monomérica seja absorvida do local da injeção mais rapidamente. Embora suas estruturas químicas sejam diferentes, nenhuma diferença significativa no tempo da ação ou duração foi relatada entre eles. A administração 5-15 minutos antes da refeição tem um impacto maior na ascensão pós-prandial da glicose (PPG), comparada com a insulina humana regular, com valores entre 0,6 e 2,0 mmol/L mais baixos nos pacientes que usaram análogos^{4,5}. Outra vantagem dos análogos de ação rápida encontrada em alguns estudos é a redução do número de episódios de hipoglicemia^{7,8}. Diversos estudos realizados em adultos mostram uma leve redução em HbA1c (20,1 a 20,2%) para todos os três análogos quando comparados com a insulina regular, mas estudos realizados com crianças não mostraram diferença significativa⁹.

Em crianças pequenas, frequentemente há grande imprevisibilidade na quantidade de alimento ingerido em cada refeição, o que torna o uso de insulinas de ação rápida no período pré-prandial motivo de preocupação sempre que a criança não consumir o que foi calculado para aquela dose de insulina. Dessa forma, em algumas situações é mais seguro administrar insulina ultra-rápida após a refeição, quando já sabemos efetivamente o quanto a criança ingeriu. Jovanovic estudou o perfil glicêmico quando a insulina aspart era dada antes ou logo após a refeição e concluiu que era melhor quando a administração era feita antes da refeição¹⁰. No entanto, cada caso deve ser avaliado individualmente e, muitas vezes, crianças

muito imprevisíveis na sua alimentação beneficiam-se do uso pós-prandial.

Embora uma meta-análise recente tenha sugerido que os análogos de ação curta oferecem somente pequenas vantagens em termos de HbA1c e não há vantagens quanto à hipoglicemia, é importante ser considerado que os estudos incluídos na meta-análise na maioria não foram projetados para demonstrar a superioridade dos análogos da insulina em relação à insulina humana, mas sim a equivalência e que, em alguns estudos, a HbA1c era um desfecho secundário. Além disso, há grande heterogeneidade entre os estudos com respeito às populações avaliadas, diferenças no seguimento dos pacientes e estratégias terapêuticas⁸.

Existem evidências fortes de que a ascensão PPG é um fator de risco direto e independente para a doença cardiovascular, independente da HbA1c e glicose plasmática de jejum. Em diabetes melito tipo 2 (DM2), um estudo prospectivo sugere que uma redução no aumento PPG é associada com redução do risco cardiovascular. Assim, as reduções PPG observadas com o uso dos análogos de ação rápida podem conferir benefícios significativos em termos de morbidade e mortalidade futuras¹⁰.

Insulinas de ação intermediária

Os perfis de ação das insulinas de ação intermediária tornam apropriadas para regimes nos quais insulina basal é fornecida uma a três vezes ao dia. A preparação principal usada atualmente para crianças é a insulina neutra protamina de Hagedorn (NPH) (Tabela 2). Tem sido usada à noite como insulina basal da noite. É mais eficaz no tratamento do DM2 do que para tratar crianças com DM1. Com seu pico de ação ocorrendo 3-8 h após a injeção, uma dose pela manhã pode permitir que as crianças não necessitem uma outra injeção de insulina no almoço. Entretanto, para sua utilização é

necessária uma programação alimentar diária rígida, incluindo um horário relativamente fixo para refeições e lanches com consistência dos índices de hidratos de carbono das refeições/lanches. As maiores desvantagens da NPH são as largas variações cotidianas no sincronismo e na duração dos picos, inter e entre indivíduos, os quais, quando comparados aos análogos de ação longa, podem resultar em controle metabólico subótimo e em um risco aumentado para a hipoglicemia noturna. A insulina lenta foi usada por muitos anos como uma insulina de ação intermediária, com um perfil de ação similar àquele da NPH.

Análogos de insulina basal

Os análogos de insulina basal têm diferentes modos de ação quando comparados às insulinas em picos. Dois análogos de insulina basal, insulina glargina (IGlarg; Lantus1, Sanofi-Aventis) e insulina detemir (IDet; Levemir1, Novo Nordisk) estão disponíveis no comércio brasileiro e norte-americano. A insulina glargina (IG) é uma insulina clara que precipita no subcutâneo após a injeção, enquanto que a detemir é uma insulina acilada ligada à albumina (Tabela 1). Embora os dois análogos basais não tenham sido aprovados formalmente nos EUA para crianças menores do que 6 anos, muitos centros pediátricos de DM as têm usado com sucesso nesses casos^{9,11}. As reduções nas hipoglicemias, particularmente hipoglicemias noturnas, foram encontradas na maioria dos estudos que utilizaram IG e detemir^{9,12}. Os análogos basais mostram um efeito mais previsível da insulina, com menor variação da glicemia de um dia para o outro, quando comparada com a insulina NPH¹³. A IG tornou-se disponível em 2000. É um análogo de ação longa que tem o pico muito baixo de atividade, com uma duração de aproximadamente 24 h. O horário da administração de IG parece não ter qualquer impacto em sua eficácia¹⁴. Além disso, mostrou ser eficaz nas crianças e nos adolescentes com DM1 mal controlado e em reduzir episódios de hipoglicemia, assim como melhorar os valores de HbA1c¹⁵. A administração de IG deve ser feita aproximadamente no mesmo momento, a cada dia, para que seja mantida sua eficácia como uma insulina sem pico de ação, basal. Se uma dose for omitida, 50% da insulina diária estarão faltando naquele dia.

Devido ao pH e às propriedades de solubilização das preparações de IG, as recomendações atuais do fabricante para o uso requerem que a IG seja dada como uma injeção separada de toda outra preparação de insulina, embora haja uma evidência de que pode ser misturada com a lispro e aspart sem afetar o efeito sobre a glicemia ou HbA1c^{16,17}.

A insulina detemir é o análogo de ação longa mais novo, com uma duração de ação de aproximadamente 6-23 h nos estudos realizados em adultos¹⁸. A duração da ação é dose-dependente. Se usadas duas vezes por dia, as injeções parecem propiciar um controle ótimo, embora seja possível realizar uma injeção uma vez ao dia se forem utilizadas doses altas. A acilação da detemir determina ligação com albumina, o que permite uma ação prolongada. Depois da injeção, a insulina detemir forma um depósito líquido no tecido

subcutâneo e então liga-se à albumina¹⁹. Embora a insulina detemir seja solúvel em pH neutro, não pode ser misturada com os análogos rápidos. Diversos estudos com detemir mostraram benefícios potenciais no peso corporal, com perda de peso ou menos ganho do peso nos adultos¹⁹, bem como nas crianças e adolescentes²⁰.

Outras insulinas

Insulinas pré-mistura

As insulinas pré-mistura contêm uma relação fixa de insulinas rápidas/intermediárias (Tabela 1). As diferentes razões entre insulinas de ação rápida com NPH estão disponíveis em vários países com diferentes fabricantes. Embora o uso de insulinas pré-mistura possa reduzir erros potenciais em preparar a seringa de insulina a ser administrada, remove também a flexibilidade para ajustar cada insulina separadamente. As insulinas pré-mistura, conseqüentemente, não permitem fácil ajuste para a variabilidade da glicemia como decorrência da absorção de alimentos ou atividade física, fatores importantes no tratamento do DM1 de crianças. As insulinas pré-mistura podem ser úteis para pacientes com DM2, para os pacientes que são incapazes de aprender um regime mais intensivo de tratamento, ou quando a adesão ao tratamento com insulina é um problema²¹.

Insulinas lenta, ultralenta, e semilenta

Recentemente, os fabricantes principais das insulinas lenta, ultralenta e semilenta diminuíram a sua produção, antecipando total descontinuação do seu uso em futuro próximo. Elas não estão atualmente disponíveis na América do Norte e na maioria da Europa, com disponibilidade limitada no restante do mundo.

A insulina lenta tem uma ação intermediária, similar àquela da NPH, a semilenta é uma insulina de ação curta, e a ultralenta é uma insulina basal, mas não sem pico. A insulina ultralenta pode ter uma curva imprevisível de ação, tendo por resultado hipoglicemia não esperada, prolongada, e seu uso não pode ser incentivado como insulina basal²¹.

Novos métodos de administração de insulina

A insulina pode ser encontrada em canetas descartáveis e canetas recarregáveis, com cartuchos de substituição. A dose é marcada girando ou apertando um botão, oferecendo um sistema mais conveniente de administração, bem como um sistema que permite que as doses de insulina sejam mais exatas nas crianças, mais especialmente quando a dose deve ser administrada por pessoas com pouco conhecimento sobre as dificuldades da administração de insulina. Alguns indivíduos relatam que, com o uso das canetas, a injeção é menos dolorosa, o que pode melhorar a adesão a um regime de múltiplas injeções. A exatidão e a conveniência de dispositivos do tipo caneta para a injeção da insulina melhoraram a qualidade de vida dos pacientes com DM1. As canetas de insulina oferecem as vantagens da simplicidade, conveniência e, para alguns pacientes, de independência aumentada. Algumas

canetas mais modernas são capazes de armazenar a informação sobre o momento da injeção e quantidade de cada dose de insulina. Fornecer um registro das doses de insulina torna útil estes dispositivos nos adolescentes, que raramente gravam esta informação²¹.

Insulina humana inalada

A insulina humana inalada foi recentemente aprovada para uso pré-prandial em pacientes adultos com DM, mas seu uso não é aprovado nas crianças. Esta formulação de insulina tem um início mais rápido, mas a duração é similar quanto aos níveis glicêmicos obtidos com a insulina regular aplicada por via subcutânea. Uma meta-análise realizada por Ceglia et al.²² mostrou uma diminuição pequena em HbA1c, que favoreceu a insulina subcutânea quando comparada com a inalada.

Os efeitos colaterais principais notáveis foram incidências aumentadas de tosse seca suave e não-progressiva e uma diminuição leve nos valores dos testes de função pulmonar – volume expiratório forçado sobre 1 segundo (FEV1) e difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLco) –, que não progrediram em 2 anos²³. Entretanto, nenhum dado de segurança a longo prazo está disponível nos adultos a respeito das alterações da função de pulmão. A aprovação nas crianças necessitará esperar esta informação. Sua disponibilidade como uma preparação seca, que não requer o refrigerador, pode oferecer grande vantagem em partes tropicais do mundo se preparações custo-efetivas puderem ser preparadas²¹.

Tratamento intensivo do diabetes

O manejo intensivo do DM inclui a administração de insulina projetada para atender às necessidades basais e das refeições e a medida freqüente da glicemia para ajustar as doses de insulina, também oferecendo a possibilidade de ajustar de acordo com o consumo de hidratos de carbono consumidos durante refeições e lanches e realização de exercícios físicos. Este tipo de gerência é denominada terapia do tipo basal-bolos, sendo a estratégia atualmente mais recomendada²¹.

Regime basal-bolos

Os regimes de terapia com bombas de infusão de insulina são os modelos que melhor permitem fornecer a entrega de insulina na forma de basal-bolos, mas regimes basal-bolos que usam a terapia com injeção podem também ser usados. São melhor realizados usando um análogo de ação longa agindo como a insulina basal e com insulina rápida ou curta agindo como a insulina da refeição (bolo). Outros regimes para a insulina basal incluem doses múltiplas de NPH/lenta ou de NPH/lenta administrada antes de dormir, acompanhados de bolos no dia, de insulina rápida ou de ação curta. O cálculo da dose de insulina em um regime de basal-bolos varia dependendo da idade, peso, e duração do DM. Em geral, a distribuição da dose diária de insulina é perto de 50% basal e de 50% prandial. A maneira mais flexível e mais fisiológica de cobrir as refeições é o uso das relações do hidrato de carbono *versus* insulina, cálculo baseado na sensibilidade à insulina

de cada indivíduo. A maioria dos indivíduos requer uma relação do hidrato de carbono para insulina, de 10-15 g por unidade de insulina, mas freqüentemente as crianças pré-puberis requerem menos e os adolescentes requerem um número maior de unidades por grama de carboidrato. A insulina prandial pode ser ajustada testando o nível de glicose no sangue 2-3 h após a refeição e comparando esse valor com o nível pré-prandial. A diferença entre a glicose pré-prandial e o valor PPG deve ser menor de 20-30 mg/dL (1-1,5 mmol/L) se a dose de insulina for adequada. A dose basal da insulina é ajustada melhor por freqüentes determinações da glicemia (cada 2 h) durante um período de jejum de pelo menos de 6 h.

Os regimes basal-bolos de injeção permitem mais flexibilidade nos horários das refeições, mas freqüentemente o esquema resulta em um número mais elevado de injeções por dia. Além disso, a terapia basal-bolos pode ser complicada para as crianças que ficam relutantes para fazer uma injeção diária de insulina na escola, porque o fato as afasta de seus pares²¹.

Além dos bolos da refeição, os indivíduos em regimes de insulina basal-bolos podem também aplicar bolos de correção quando seu nível de glicose do sangue está acima do alvo recomendado por seu médico. A ADA e outras organizações internacionais publicaram diretrizes para os alvos da glicemia de acordo com as idades⁴. Os bolos da correção são baseados em quantas unidades (mmol/L ou mg/dL) a glicemia diminui após ter administrado uma unidade da insulina de ação rápida. Isso depende da sensibilidade à insulina. Um método de calcular a dose de correção de um indivíduo é chamado de régua de 1.500. De acordo com esta régua, a dose da correção de um indivíduo pode ser calculada dividindo 1.500 (ou 83 no sistema internacional - SI) pela dose diária de insulina total do indivíduo (TDD). Esta régua funciona melhor para indivíduos usando a insulina regular como sua insulina para os bolos. Mais recentemente, 1.800 (100 SI) foi proposto como o numerador ideal a ser usado com esta régua quando o indivíduo está em uso de um análogo de insulina de ação rápida (1.800/TDD ou 100/TDD). Os numeradores entre 1.600 (89 SI) e 2.200 (122 SI) foram propostos quando a relação do basal-bolos se iguala a mais ou menos 1. O uso de um numerador abaixo de 1.800 (100 SI) é recomendado quando a insulina basal corresponde a menos de 50% da dose diária total do indivíduo, e um numerador mais alto que 1.800 (100 SI) é recomendado quando a insulina basal corresponde a mais de 50% da dose diária total²⁴. Exceto durante uma doença, os bolos de correção devem ser feitos em intervalos não menores de 2-3 h para evitar o somatório das doses de insulina, o que pode resultar em hipoglicemia.

Os ajustes das doses de insulina e/ou doses impulsivas adicionais de hidrato de carbono são geralmente requeridos para o exercício físico, não obstante o regime de insulina. A dose de insulina e a entrada dos hidratos de carbono antes, durante, e após o exercício dependem pesadamente do tipo,

intensidade e duração da atividade física. Se o valor da glicose do sangue do período pré-exercício estiver abaixo de 130 mg/dL (7,2 mmol/L), um lanche de 15-30 g de carboidratos diminuirá o risco de hipoglicemia por um período de 1-2 h de exercício moderado²⁵. Para usuários da bomba de insulina, ao suspender a taxa basal durante o exercício por até 120 min, há diminuição do risco de hipoglicemia durante o exercício²⁶. Para os que usam regimes de injeção, a fim de diminuir o risco de hipoglicemia noturna, deve-se tratar um valor baixo da glicemia durante o exercício com 30 g de hidratos de carbono, diminuir a dose do bolo da refeição depois do exercício e aumentar o lanche da noite se o nível de glicemia de antes de dormir estiver abaixo de 130 mg/dL (7,2 mmol/L)²⁷. Ajustes maiores são necessários para atletas novos muito ativos, que podem precisar cortar de seu regime de insulina até 50% em dias de muitas atividades físicas.

Bomba contínua de infusão de insulina subcutânea

As bombas de insulina ou infusão contínua de insulina subcutânea (CSII) oferecem a entrega mais fisiológica de insulina porque, comparando com as outras opções atualmente disponíveis, simulam o mais próximo o teste padrão normal de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, com os bolos prandiais sobrepostos ao contínuo (Figura 1). Demonstrou-se que CSII melhora o controle glicêmico nas crianças e nos adolescentes com DM1, com redução concomitante dos episódios hipoglicêmicos graves^{28,29}.

O uso de análogos de ação rápida em CSII é superior ao de insulina regular, com uma taxa reduzida de hiperglicemia pós-prandial e de hipoglicemia noturna^{30,31}. A insulina lispro, a aspart e a glulisine são todas aprovadas para uso com CSII nos EUA e em muitos outros países³². Interromper a taxa basal de insulina (suspendendo ou desconectando da bomba) durante exercícios físicos mostrou ser eficaz em reduzir hipoglicemia nas crianças com DM1²⁶. Embora não haja nenhuma



Figura 1 - Bomba de infusão de insulina adaptada ao cinto de menina de 11 anos de idade. À esquerda, acima do cinto, pode ser observada a cânula subcutânea

evidência de que a terapia da bomba de insulina resulta em uma melhoria sustentada no controle glicêmico em crianças muito novas com menos de 6 anos de idade³⁰, os riscos são³³ baixos e a satisfação parental relacionada à flexibilidade aumentada parece ser elevada, fazendo a CSII uma opção útil nas crianças novas³⁴.

A geração mais nova de bombas espertas pode pré-programar os bolos das refeições ou de correção baseados nas relações da insulina ao consumo de hidratos de carbono, mantendo ainda utilizáveis outra dose de insulina de bolo, e sensibilidade à insulina. As bombas espertas oferecem também a opção de entregar o bolo da refeição em um quadrado, em uma onda estendida ou em bolo combinado para a melhor cobertura das refeições misturadas, que podem ter uma absorção mais prolongada, ou para os pacientes com DM que sofrem de gastroparesia. Isso aumenta a conveniência de perfis mais sofisticados de insulina em todos os usuários de CSII, bem como de segurança da terapia de CSII em crianças mais novas. Os perfis basais variáveis da taxa de infusão associados à possibilidade de incrementos muito pequenos (0,025-0,05 U/h de insulina) permitem reduzir as hipoglicemias, particularmente durante a noite. Os testes padrões da taxa basal de hora em hora e as exigências prandiais de insulina variam com idade e hora; as crianças novas requerem taxas basais mais baixas²¹. A relação da insulina a carboidratos (quantidade de insulina por grama de hidrato de carbono) é geralmente mais elevada na manhã e mais baixa para o almoço e o jantar. Os adolescentes têm diminuição da sensibilidade à insulina na madrugada (fenômeno do alvorecer), ao passo que crianças mais novas necessitam freqüentemente de insulina basal à noite, antes da meia-noite^{29,35}. A falta de administração de bolo às refeições parece ser a causa principal do controle glicêmico subótimo nas crianças e adolescentes com o DM1 que recebem a terapia de CSII³⁶.

Controle contínuo da glicose por monitorização subcutânea (CGMS)

O CGMS fornece uma ferramenta poderosa para melhorar o manejo intensivo do DM (Figura 2). Apesar dos resultados do DCCT, perto de 70% dos jovens com DM1 permanece incapaz de conseguir os alvos glicêmicos recomendados³⁷⁻³⁹. Hipoglicemia ocorre mais freqüentemente nas crianças do que nos adultos² e permanece sendo o impedimento principal para alcançar o controle glicêmico esperado. Os sensores contínuos podem ser do tipo que fornece os dados glicêmicos quando o paciente volta ao laboratório onde o monitor foi instalado ou do tipo *real-time*. Os sensores contínuos *real-time* de glicemia (ainda não disponíveis no Brasil) têm o potencial de revolucionar o tratamento de DM1, fornecendo aos pacientes a informação que se relaciona à ascensão PPG e aos perfis noturnos da glicemia, o que é raramente obtido com monitoração capilar convencional da glicemia. Há atualmente três instrumentos aprovados nos EUA pelo Food and Drug Administration (FDA) que fornecem centenas de valores diários da glicemia e apresentam a informação no tempo real.

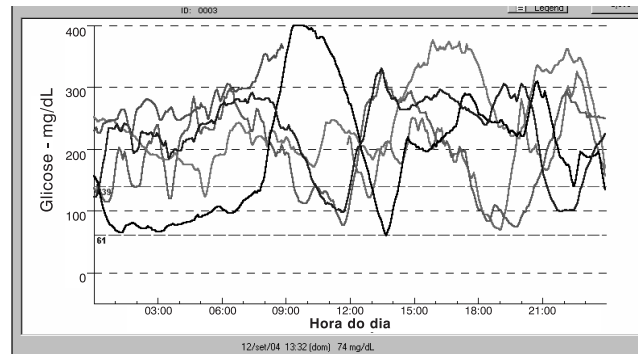


Figura 2 - Registros da glicose subcutânea continuamente monitorada por 4 dias (MINIMED) em criança de 11 anos. Hiperglicemia pós-prandial pode ser observada em vários momentos

Entretanto, somente um dispositivo é aprovado para o uso nas crianças menores de 18 anos⁴⁰. Os dispositivos são equipados com os alarmes adaptados para alertar sobre níveis glicêmicos fora da escala alvo, bem como de hipoglicemia e hiperglicemia. Os dispositivos de CGMS *real-time* fornecem para os pacientes o gabarito imediato em sua resposta ao alimento, ao exercício e às doses de insulina, freqüentemente tendo por resultado mudanças comportamentais⁴¹. Diversos modelos de geração de bombas de insulina mais recentes incorporam a programação compatível com a monitorização da glicemia continuamente, e antecipa-se que terão eventualmente algoritmos internos para ajustar automaticamente a taxa de infusão de insulina, baseados no valor da glicemia e nas taxas de mudança. Tais dispositivos *closed-loop* diminuirão provavelmente o erro do usuário, fazendo a terapia da bomba uma opção segura e viável a uma escala maior da população.

Além disso, a informação aprendida com o uso da monitorização contínua da glicemia em estudos de pesquisa pode ser aplicada à prática geral, mesmo que esta tecnologia não se torne extensamente disponível por muitos anos. Por exemplo, a experiência clínica de alguns autores com os sensores contínuos da glicose nas crianças mostrou que a hiperglicemia pós-prandial freqüentemente dura 2-3 h depois da refeição e que o pico de ação do análogo rápido de insulina pode ser melhor combinado à refeição quando a dose é administrada 20-30 minutos antes de comer. A experiência clínica com o CGMS conduziu também a recomendar um uso mais freqüente de bolos quadrados ou duplos com refeições mistas às crianças que usam CSII, a fim de diminuir mais a ascensão da glicemia²¹.

Terapias futuras com insulina

Outras vias de administração de insulina estão sendo investigadas, incluindo a insulina dérmica, bucal e oral. A insulina bucal, com pulverizador de absorção através da mucosa bucal, poderá ser uma rota alternativa à insulina subcutânea ou inalada para o controle da ascensão PPG²¹.

A insulina oral é um outro método alternativo de administração de insulina que está ainda nos estágios iniciais de desenvolvimento. A via oral da entrega de insulina tira vantagens da via de absorção pelo sistema portal-hepático. Em nosso conhecimento, somente as experimentações clínicas de prevenção (mas nenhuma experimentação terapêutica) nos seres humanos foram publicadas até o momento. O desafio será desenvolver uma formulação que seja estável para a entrega oral de insulina. Os portadores potenciais para a entrega de insulina através de uma rota oral estão sendo estudados nos animais, com resultados prometedores em ratos diabéticos²¹.

Conclusões

O DCCT demonstrou a eficácia do manejo intensivo do DM em diminuir as complicações microvasculares do DM1. Entretanto, o DCCT relatou também uma correlação inversa clara entre níveis de HbA1c e ocorrência de hipoglicemias graves. Atualmente, a recomendação da maioria das organizações internacionais e nacionais de DM é para o uso de regimes de insulina basal-bolos. O uso mais difundido da terapia da bomba de insulina e a introdução de análogos de insulina forneceram aproximações mais fisiológicas para a reposição de insulina nas crianças e nos adolescentes com DM1. Em janeiro 2005, o ADA publicou diretrizes idade-específicas de HbA1c e alvos glicêmicos novos para as crianças similares àqueles em outras diretrizes da associação e da sociedade do DM. Entretanto, estima-se que somente aproximadamente 30% das crianças com DM nos EUA atinjam estes objetivos novos do ADA. Hipoglicemia é o fator limitante principal à execução do controle glicêmico intensivo, especialmente nas crianças novas que estão sob risco do desenvolvimento do comprometimento da função cognitiva, com episódios repetitivos de hipoglicemia. A aplicação eficaz de tecnologias novas no DM, tais como a monitoração subcutânea contínua da glicemia e o sistema *closed-loop*, oferece a esperança para que os alvos glicêmicos mais baixos sejam atingidos sem aumento do número de episódios de hipoglicemia.

Referências

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr.* 1994;125:177-88.
3. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr.* 2001;139:804-12.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 1):S4-S36.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Uso da insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 1. In: Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>. Acesso: 20/08/2007.
6. Chase P. Understanding diabetes. 11th ed. Denver: Children's Diabetes Foundation at Denver; 2006.
7. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care.* 2001;24:1342-7.
8. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165:1337-44.
9. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Syst Rev*; 2006. Issue 2. Art. No.: CD003287.
10. Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:1-15.
11. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004;26:1492-7.
12. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes.* 2005;54:1-7.
13. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* 1999;354:617-21.
14. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
15. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Milla C, et al. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2003;4:64-9.
16. Fiallo-Scharer R, Horner B, McFann K, Walravens P, Chase HP. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2006;148:481-4.
17. Kaplan W, Rodriguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care.* 2004;27:2739-40.
18. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28:1107-12.
19. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:26-30.
20. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:27-34.
21. Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:49-56.
22. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2006;145:665-75.
23. Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J, Duggan W; Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:579-85.
24. Walsh J, Roberts R, Bailey T, Varma C. Using insulin. San Diego: Torrey Pines; 2003.
25. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:20-5.
26. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care.* 2006;29:2200-4.
27. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, Tamborlane WV, Janz KF, Chase HP, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2005;147:528-34.
28. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7:876-84.
29. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1779-84.
30. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr.* 2004;145:380-4.
31. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes.* 1997;46:440-3.

32. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2006;38:429-33.
33. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:15-9.
34. Eugster EA, Francis G; Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2006;118:e1244-e49.
35. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, Hanas R, Klinkert C, Ludvigson J, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes.* 2005;6:193-8.
36. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Kniewel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e221-4.
37. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendrault B, Carel JC, Couvaras O, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care.* 1998;21:1146-53.
38. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20:714-20.
39. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care.* 2001;24:239-44.
40. U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Summary of safety and effectiveness data. <http://www.fda.gov/cdrh/PDF/p980022s015b.pdf>. Acesso: 20/08/2007.
41. Garg S, Jovanovic L. Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values: safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care.* 2006;29:2644-9.

Correspondência:

Helena Schmid
Fundação Federal Faculdade de Ciências Médicas de
Porto Alegre
Departamento de Medicina Interna – Endocrinologia
Rua Sarmento Leite, 245
CEP 90050-170 – Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3214.8181
Fax: (51) 3226.7913
E-mail: neurodiabetes@terra.com.br