

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde

Juliana de Souza Rajão

AVALIAÇÃO DO USO DE INSULINA GLARGINA EM UM GRUPO DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

Belo Horizonte

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Juliana de Souza Rajão

AVALIAÇÃO DO USO DE INSULINA GLARGINA EM UM GRUPO DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

Monografia apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Endocrinologia
Pediátrica do Departamento de Pediatria da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais.

Orientador: Rafael Machado Mantovani

Belo Horizonte
2012

AGRADECIMENTOS

Ao Rafael pelos ensinamentos e paciência nesta minha descoberta pelo universo da pesquisa.

Aos preceptores da Equipe de Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo aprendizado, acolhida e carinho durante toda especialização. Especialmente a Dra Sarah pela disponibilidade e por fornecer seus contatos para a estatística deste estudo.

As meninas da Especialização de Endocrinologia Pediátrica: Gracielle, Patrícia, Tatiana, Christiany, Enda, Anaysa, Aline e Isabela, amigas fiéis que tornaram tão prazerosa esta especialização.

À Lud por me ajudar a desvendar o banco de dados do PACAD.

Ao Dr Eugênio que realizou a estatística deste trabalho. Sempre muito prestativo e solícito.

A toda minha família pelo apoio e pelo amor incondicional. À Dani irmã do coração que sempre esteve disponível para me ajudar com os mistérios da pesquisa científica. Ao Bruno, meu grande amor, pelo apoio em todos os momentos. Aos meus pais por sempre acreditarem em mim e me permitirem sonhar.

RESUMO

Objetivo: Avaliar mudanças no controle metabólico relacionadas à substituição da insulina NPH pelo análogo de insulina glargina em população pediátrica com diabetes *mellitus* tipo 1. **Metodologia:** Foram estudados 32 pacientes, dos quais 19 usavam insulina ultrarrápida e NPH e 13 usavam insulinas ultrarrápida e glargina. A ocorrência de hipoglicemias, sua gravidade e o valor de HbA1C foram avaliados nos tempos: 12 meses antes, 6 e 12 meses após introdução da insulina glargina. Estes dados foram comparados aos do grupo NPH (N) na última consulta no serviço. Avaliou-se também a necessidade da redução da dose de insulina basal com a introdução da insulina glargina. **Resultados:** A idade dos pacientes na última consulta era 15,08 (7,79 a 17,16) anos no grupo glargina e 11,19 (3,55 a 19,88) anos no grupo NPH. A média de HbA1C 12 meses antes da introdução da glargina foi 8,8% ($\pm 1,9$), após 6 meses 8,8% ($\pm 1,3$), após 12 meses 8,0% ($\pm 1,2$), sem associação estatística. Na última consulta foi 9,5% ($\pm 1,9$) e nos que usavam NPH 9,6% ($\pm 2,5$). Houve relato de 6 hipoglicemias leves 12 meses antes do início da glargina e 3 nos 3 meses que antecederam a última consulta; nesse período foram relatadas 9 episódios no grupo N. Não houve necessidade de redução da dose de insulina basal com a introdução da glargina. **Conclusão:** A análise deste grupo de diabéticos mostrou tendência à redução de hipoglicemias no grupo glargina. No entanto, não houve melhora da HbA1C ou necessidade de redução da NPH ao se introduzir este análogo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial.

DM – Diabetes *Mellitus*.

DM 1 – Diabetes *Mellitus* tipo 1.

HbA1C – Hemoglobina glicada A1C.

HC – Hospital das Clínicas.

HPLC – high performance liquid chromatography (cromatografia líquida de alta performance).

IGF 1 – Insulin Growth factor type 1.

MODY – Maturity onset diabetes of the young.

NPH – Neutral Protamine Hagedom.

SUS – Sistema Único de Saúde.

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Média de incidência do DM1 no mundo (casos por 100.000 habitantes) em indivíduos até 14 anos de idade.....	12
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação entre HbA1C 12 meses antes e 6 meses após introdução da insulina Glargina.....	18
Tabela 2: Comparação entre HbA1C 12 meses antes e 12 meses após introdução da insulina Glargina.....	19
Tabela 3: Comparação entre HbA1C 12 meses antes e na última consulta após introdução da insulina Glargina.....	19
Tabela 4: Comparação entre HbA1C nos grupos NPH e Glargina.....	19
Tabela 5: Relato de hipoglicemias leves e graves nos 4 tempos estudados.....	20
Tabela 6: Comparação entre o relato de hipoglicemia leve e grave nos grupos NPH e Glargina.....	20
Tabela 7: Revisão da literatura.....	24

SUMÁRIO

1- Introdução.....	10
Incidência.....	10
O serviço do Hospital das Clínicas.....	12
O Tratamento.....	13
Análogos de ação lenta.....	13
2- Objetivo.....	15
3- Materiais e Métodos.....	16
4- Resultados.....	18
5- Discussão.....	21
6- Conclusão.....	25
7- Referências Bibliográficas.....	26

1-INTRODUÇÃO:

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), a desordem endocrinometabólica mais comum na infância e adolescência [1], é uma doença crônica que requer tratamento médico e seguimento com educação e suporte para prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações no longo prazo [2].

O DM1 é melhor definido como uma síndrome caracterizada por hiperglicemia crônica, cujas alterações metabólicas incluem distúrbios no metabolismo de proteínas e lípidos. Resulta da deficiência absoluta ou relativa de insulina. Como sinais clínicos principais, citam-se poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso [1].

É causado em sua maioria por destruição autoimune das ilhotas pancreáticas em pacientes geneticamente predispostos, o que leva a falência das células beta pancreáticas. Nesses casos há uma associação entre a presença de certos loci de histocompatibilidade antigênica (HLA), principalmente DR3 e DR4, e presença de outros marcadores genéticos, os anticorpos circulantes, contra citoplasma e componentes da superfície celular das células da ilhota. Alguns pacientes com DM1 não têm nenhuma evidência de auto imunidade. Neles a doença pode resultar de defeitos mitocondriais ou de genes que interfiram na geração de energia dentro da ilhota, necessária para a secreção de insulina. E, mais raramente, por agenesia pancreática [1].

Nos países ocidentais, mais de 90% das crianças e adolescentes diabéticas apresentam o tipo 1. Dessas, a maioria tem seu diagnóstico após os 15 anos. Nos últimos anos, devido ao aumento da obesidade, o diabetes tipo 2 tem se tornado mais prevalente em adolescentes [3].

A morbimortalidade do DM1 se deve principalmente a desarranjos metabólicos agudos e a complicações no longo prazo, estas secundárias às alterações micro e macrovasculares, que levam a consequências em vários órgãos e sistemas [1].

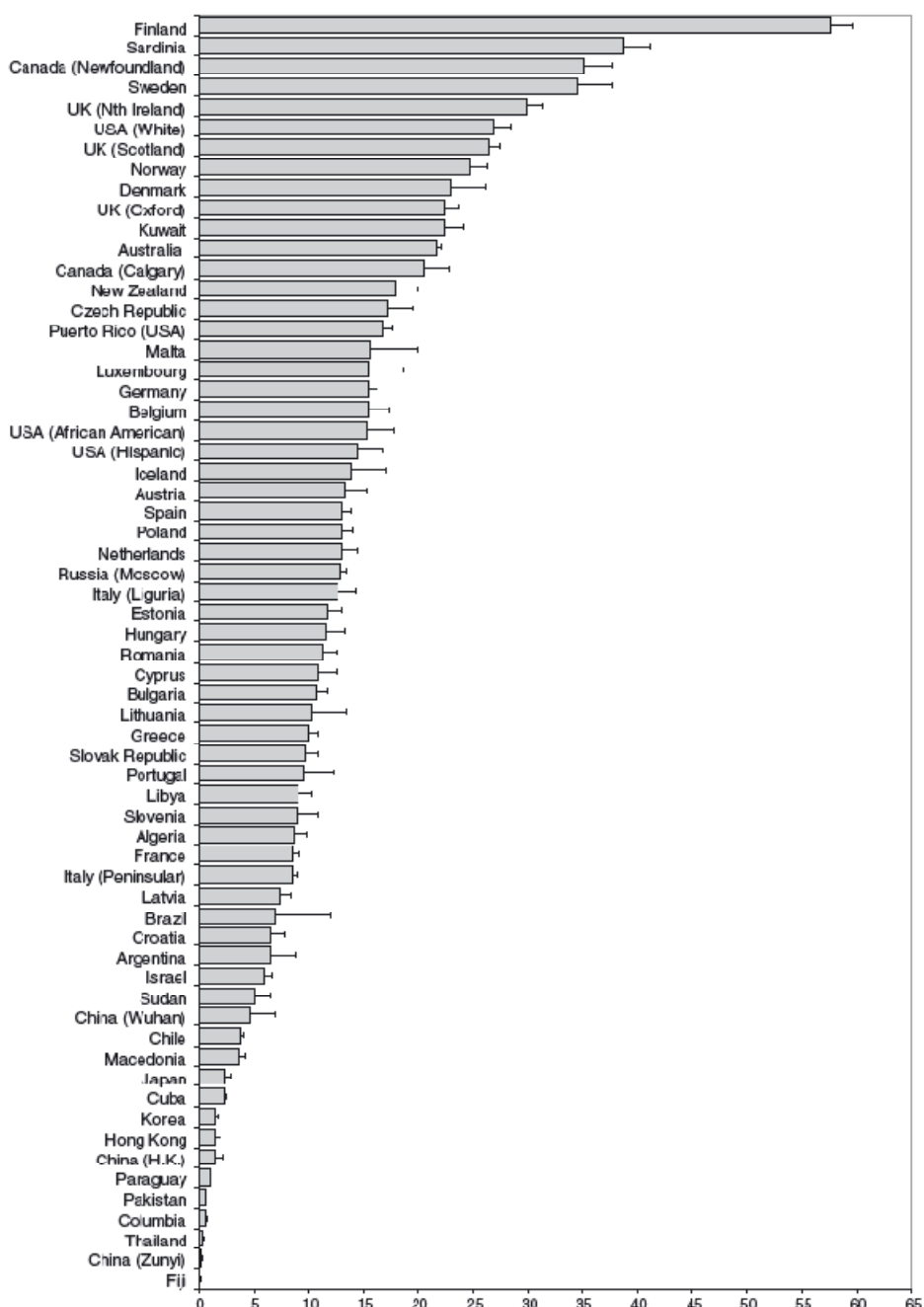
Dados brasileiros de 2006 mostram aumento na taxa de mortalidade por DM com o progredir da idade (0,46 mortes por 100 mil habitantes na faixa de 0 a 29 anos versus 223,3 para 60 anos ou mais), sem distinção entre os tipos [4].

Incidência

Em 1985 estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo; em 1995, 130 milhões; e em 2002, 173 milhões. Estima-se que em 2030, 300 milhões de pessoas terão diabetes no mundo. Cerca de dois terços destes indivíduos vivem em países em desenvolvimento [4]. E não há distinção por sexo e nem correlação com nível socioeconômico [1]. O número de pacientes com DM vem aumentando devido ao crescimento e envelhecimento populacional, à maior urbanização, ao aumento da obesidade e do sedentarismo e à maior sobrevida das pessoas [4].

A incidência de DM 1 varia entre os países, dentro dos países e entre as diferentes etnias [3]. A incidência anual varia muito: a mais alta taxa encontrada na Finlândia (64 por 100.000/ano) contrasta com baixas incidências de países como China e Venezuela (0,1 por 100.000/ano). Um aumento na incidência bem documentado tem sido visto em diversos países. E alguns estudos têm mostrado crescimento desproporcional na faixa etária de menores de 5 anos [3,5], apesar de sabidamente haver 2 picos de apresentação, o primeiro de 5 a 7 anos e o segundo na puberdade [1]. Uma variação sazonal mostra picos de novos casos nos meses de inverno [3] – **figura 1**.

Figura 1: Média de incidência do DM1 no mundo (casos por 100.000 habitantes) em indivíduos até 14 anos de idade.



Fonte: Diamond Project Group 2006 [6].

O serviço do Hospital das Clínicas

Os ambulatórios de especialidades pediátricas do Hospital das Clínicas da UFMG atendem a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, a maioria dos pacientes é de baixa renda e grande parte depende do fornecimento de medicamentos e insumos do governo. O serviço de Endocrinologia Pediátrica está

inserido nesse contexto, e é uma referência na especialidade dentro do estado de Minas Gerais. Atualmente o serviço atende a aproximadamente 274 diabéticos, sendo 269 do tipo 1, 2 do tipo 2, 1 medicamentoso, 1 sem etiologia definida e 1 provável MODY.

O Tratamento

O tratamento do DM1 se baseia fundamentalmente na insulinização, monitorização da glicose e educação em diabetes. Também inclui alimentação equilibrada, a atividade física regular e a informação contínua sobre os cuidados do tratamento [7]. O uso de insulina no tratamento do DM1 tem por objetivo mimetizar a secreção de insulina pancreática. Desde a publicação do estudo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), o tratamento com insulina no DM1 é realizado de forma intensiva, ou seja, com múltiplas doses de insulina. Em geral, utiliza-se o regime “basal-bolus”, mas recursos mais avançados, como a infusão contínua de insulina (“bomba de insulina”) têm sido cada vez mais empregados. O DCCT, publicado em 1993, provou que em pacientes adolescentes o tratamento intensivo com múltiplas injeções diárias ou com infusão contínua de insulina, associado à assistência multidisciplinar, resulta em menor taxa de complicação no longo prazo [8].

A condução do DM1 na faixa etária pediátrica é reconhecidamente um desafio aos profissionais de saúde e aos pais. O tratamento intensivo leva frequentemente a hipoglicemias nessa faixa etária [8]. Dados recentes revelam que a prevalência de hipoglicemia noturna relatadas é de até 70% em crianças e 50% em adolescentes [9,10]. A ocorrência de eventos hipoglicêmicos gera nos pacientes e em seus cuidadores desconforto e insegurança, o que dificulta o controle metabólico.

Análogos de ação lenta

Prolongar a absorção subcutânea da insulina foi objetivo de pesquisa por muito tempo. Primeiramente o material escolhido para este feito foi a proteína protamina, e em 1940 surgiu a insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*). Desde então, as únicas mudanças em sua formulação foram na técnica de purificação e na espécie da qual se origina. A importância da insulina basal, desde a introdução da NPH, no controle glicêmico de pacientes diabéticos é indiscutível. No entanto, durante todo o tempo em que foi usada como insulina basal percebeu-se sua falha em manter a

reposição insulínica adequada durante a noite, em geral devido ao seu pico de ação entre 4 a 8 horas após a aplicação. Essa característica pode levar à ocorrência de hipoglicemias noturnas, com limitações para o ajuste de dose. Além disso, possui até 70% de variabilidade de ação [11]. Surgiu então a necessidade de uma insulina que corrigisse tais dificuldades.

As pesquisas levaram então aos análogos de insulina de longa duração, a insulina glargina e a insulina detemir. Uma importante característica dos análogos de insulina de ação lenta é que apresentam efeitos mais previsíveis, com menos variação diária quando comparadas à NPH [8].

A insulina glargina difere-se da insulina humana natural por uma substituição da glicina por asparagina na posição A21 da cadeia A e da adição de dois resíduos de arginina na posição B31 e 32 da cadeia B. Isso modifica o ponto isoelétrico de 5,4 da insulina natural para 6,7 da insulina glargina, resultando em diminuição da sua solubilidade em pH fisiológico. Sendo assim, após sua administração, a insulina glargina precipita no pH neutro do tecido subcutâneo, com absorção lenta e duradoura, com platô de atividade estável [11,12] e duração por 18 a 24 horas, segundo o fabricante [13].

Entretanto, existem algumas desvantagens ao seu uso. Possui nível subótimo próximo à dose seguinte; não pode ser misturada a outras insulinas, pois altera seu pH e sua solubilidade. E também possui afinidade 6 a 8 vezes maior na ligação ao receptor IGF-1 (insulin growth fator type 1) e é 8 vezes mais potente em estimular síntese de DNA em células humanas de osteossarcoma, *in vitro*, mas não *in vivo* [14].

2-OBJETIVO:

O objetivo principal deste trabalho é avaliar as modificações na hipoglicemia e na hemoglobina glicada causadas pela substituição da insulina NPH pelo análogo de insulina glargina na população pediátrica diabética tipo 1 do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC UFMG. E os secundários são: avaliar se houve necessidade de mudança de dose na troca de insulina NPH por glargina e as dificuldades da equipe no manejo desses pacientes.

3-MATERIAIS E MÉTODOS:

Pacientes

Foram selecionados pacientes, crianças e adolescentes, com diagnóstico de DM1 do serviço ambulatorial de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

Esses pacientes eram atendidos por Endocrinologistas Pediátricos, seus residentes e alunos da graduação em medicina. Usualmente a consulta era trimestral, salvo necessidade de maior intervenção.

Critérios de inclusão: menores de 20 anos; diagnóstico de DM1 há pelo menos 1 ano; uso de insulina ultrarrápida como *bolus*; uso de insulina NPH ou glargina como basal em esquema intensivo.

Critérios de exclusão: não preenchimento dos critérios de inclusão; baixa frequência às consultas (menos que 3 visitas ao ano); monitorização insuficiente das glicemias (menos de 2 medidas de glicemia capilar ao dia); uso de dose de insulina basal maior ou igual a 70% da dose total em pacientes que não estejam em fase de remissão parcial (lua de mel).

O presente estudo é um coorte histórico com levantamento das informações através de prontuário e banco de dados do serviço. Os dados levantados foram: valores de hemoglobina glicada, relato de hipoglicemia, dose de insulina em uso e a relação entre basal e *bolus*, peso, altura, desenvolvimento puberal em cada consulta e se houve redução da dose de insulina basal ao se introduzir insulina glargina.

A metodologia para o exame de hemoglobina glicada variou de acordo com o laboratório em que essa era realizada. A maioria utilizada foi HPLC e imunoturbidimetria (método utilizado pelo laboratório do serviço). Não foram estipulados valores para a inclusão no estudo.

Para hipoglicemia, o serviço adota valores de glicemia capilar menor que 70 mg/dL. A hipoglicemia foi então classificada como leve e grave. Leve eram as glicemias entre 40 e 70 mg/dL assintomáticas e graves as glicemias menores que 40 mg/dL e/ou entre 40 e 70 mg/dL sintomáticas, e/ou episódios que necessitavam de tratamento médico e/ou ajuda de terceiros.

Foi levantado do prontuário o relato de hipoglicemia nos 3 meses que antecederam cada consulta, uma vez que estas não eram bem quantificadas.

Os dados foram levantados para os pacientes que usavam glargina em 4 tempos: 12 meses antes da sua introdução, 6 meses e 12 meses após a sua introdução e na última consulta no serviço. Para o grupo NPH avaliou-se somente a última consulta.

Avaliou-se também a necessidade de redução da dose da insulina basal quando a insulina glargina era introduzida.

Análise estatística:

Para a comparação entre proporções foi empregado o teste do qui quadrado. Para a comparação entre médias obtidas de um mesmo paciente, em momentos distintos, foi empregado o teste t de Student pareado. Foi considerado o valor p menor que 0,05 como limiar de significância estatística.

4-RESULTADOS

Dos 269 pacientes DM1 do serviço, 71 usavam insulina ultrarrápida e foram selecionados para este estudo. Destes, 49 utilizavam insulina NPH e 22 a insulina glargina como basal.

Dos 49 pacientes do grupo NPH, 30 foram excluídos: 9 eram maiores de 20 anos; 7 usaram glargina previamente; 9 não frequentavam as consultas por mais de 6 meses; 2 usam insulina ultrarrápida há menos de 1 ano; 2 não monitoram adequadamente a glicemia; 1 não monitora a glicemia e falta às consultas marcadas.

Dos 22 pacientes do grupo glargina, 9 foram excluídos: 3 por terem dose basal maior que 70% da dose total; 2 são maiores de 20 anos; 1 o prontuário estava inacessível; 1 usou insulina regular recentemente e tinha dose basal superior a 70% da dose total.

O grupo NPH era formado por 19 pacientes, 10 do sexo masculino (52,6%) e 9 do sexo feminino (47,4%). Mediana de idade de 11,19 anos (3,55 a 19,88) e de tempo de diagnóstico de 5,92 anos (1,92 a 11,62).

O grupo glargina era formado por 13 pacientes, 7 do sexo masculino (53,8%) e 6 do sexo feminino (46,2%). A mediana de idade era de 15,08 anos (7,79 a 17,16) e de tempo de diagnóstico de 7,90 anos (4,29 a 14,46)

Foi realizada uma comparação das médias de hemoglobina glicada no grupo glargina 12 meses antes do seu início em relação a 3 momentos após sua introdução: 6 meses após, 12 meses após e na última consulta. Os resultados podem ser vistos nas **tabelas 1, 2 e 3** – nota-se discreta melhora com 12 meses de uso (sem significado estatístico) e piora na última consulta.

Tabela 1: Comparação entre HbA1C 12 meses antes e 6 meses após introdução da insulina Glargina

12 meses antes x 6 meses após	
12 meses antes	8,8 +/- 1,9
6 meses após	8,8 +/- 1,3
Diferença	-0,2 +/- 1,7
Teste t pareado 0,24 e p = 0,81	

Tabela 2: Comparação entre HbA1C 12 meses antes e 12 meses após introdução da insulina Glargina

12 meses antes x 12 meses após	
12 meses antes	8,8 +/- 1,9
12 meses após	8,0 +/- 1,2
Diferença	-0,8 +/- 2,3
Teste t pareado 1,05 e p = 0,32	

Tabela 3: Comparação entre HbA1C 12 meses antes e na última consulta após introdução da insulina Glargina

12 meses antes x última consulta	
12 meses antes	8,8 +/- 1,9
Última consulta	9,5 +/- 1,9
Diferença	1,0 +/- 2,5
Teste t pareado 1,19 e p = 0,27	

As médias de hemoglobina glicada dos grupos NPH e glargina na última consulta foram comparadas e não houve diferença significativa entre os dois grupos, como pode ser visto na **tabela 4**.

Tabela 4: Comparação entre HbA1C nos grupos NPH e Glargina

NPH X Glargina	
Glargina	9,5 +/- 1,9
NPH	9,6 +/- 2,5
p = 0,91	

O relato de hipoglicemia leve e grave foi comparado no grupo glargina em 4 momentos: 12 meses antes, 6 meses após, 12 meses após seu uso e na última consulta. Essa comparação pode ser vista na **tabela 5**, a qual mostra a diminuição do número de hipoglicemias com o uso da insulina glargina (p não significativo).

Tabela 5: Relato de hipoglicemias leves e graves nos 4 tempos estudados

Hipoglicemia	12 meses antes	6 meses após	12 meses após	Última consulta
Leve	6	8	2	3
Grave	6	0	1	1

A ocorrência de hipoglicemia leve e grave na última consulta foi comparada entre os dois grupos, glargina e NPH, e mostrou redução importante desse evento no grupo glargina em comparação ao grupo NPH, sem significado estatístico – **tabela 6**. É importante salientar que no grupo glargina houve um episódio de hipoglicemia grave devido ao uso abusivo de insulina.

Tabela 6: Comparação entre o relato de hipoglicemia leve e grave nos grupos NPH e Glargina

Hipoglicemia	Glargina	NPH	Total
Leve	3	9	12
Grave	1	0	1
Qui quadrado 3,03 p = 0,22			

Dos 13 pacientes do grupo glargina, 7 não reduziram a dose da insulina basal na introdução da insulina glargina e não houve necessidade de redução em consultas subsequentes. Em 1 paciente a dose foi reduzida e houve necessidade de aumento na consulta seguinte. Em 5 pacientes nos quais a dose inicial de glargina foi reduzida, 2 apresentaram cetoacidose diabética e 3 apresentaram boa evolução.

5-DISCUSSÃO:

Desde o DCCT em 1993 sabe-se que o esquema intensivo é o mais adequado para o tratamento do diabetes, evitando as complicações em órgãos alvos no longo prazo da doença [15]. O esquema intensivo consiste no uso de insulina basal associado a múltiplas aplicações de insulina de ação rápida. Atualmente usa-se a insulina NPH ou os análogos de longa ação para o basal e para os *bolus* a insulina regular ou ultrarrápida.

No entanto, o efeito adverso da terapia intensiva são a hipoglicemia e o ganho de peso [15]. Há uma incidência de 3 vezes mais hipoglicemias graves com o tratamento intensivo, o que às vezes pode dificultar o controle dos níveis glicêmicos [15,16].

Com a descoberta dos análogos de longa duração e a descrição de seus efeitos, diversos estudos foram realizados em pacientes DM 1 e também DM 2 comparando-os em relação aos efeitos da insulina NPH [17]. A partir de então procurou-se identificar benefícios no uso da insulina glargina que pudessem justificar sua substituição, além do já comprovado efeito mais duradouro. Os diversos estudos já realizados comparam de forma geral o controle metabólico, a incidência de hipoglicemia e a qualidade de vida.

Não há na literatura médica um consenso quanto a estes benefícios. A **tabela 7** abaixo mostra um levantamento dos estudos publicados e seus resultados.

No presente estudo, não houve melhora do controle metabólico (HbA1C), após a introdução da insulina glargina e não houve diferença quando comparada ao grupo NPH. Alguns estudos obtiveram o mesmo resultado [9,16,17-22], já outros mostram melhora significativa da hemoglobina glicada nos pacientes em uso de insulina glargina [5, 23-32]. Interpretou-se a manutenção da hemoglobina glicada nos primeiros 6 meses de introdução de insulina glargina como um possível medo de hipoglicemia gerado pela introdução da nova droga ou até mesmo ausência de real benefício desta medicação. Este trabalho mostrou discreta melhora, não significativa, após 12 meses de uso de insulina glargina, que provavelmente se deveu ao melhor ajuste das doses de insulina ou à melhor adesão ao tratamento ou até mesmo ao estímulo gerado pela introdução de uma nova medicação. Já a piora do controle metabólico evidenciada na última consulta nos pacientes em uso de insulina glargina em comparação a 12 meses antes de seu início, provavelmente

ocorreu pelo tempo prolongado da doença, pelo grande número de pacientes púberes, pela possibilidade de não haver benefício na hemoglobina glicada com o uso prolongado da insulina glargina ou este não ser um benefício desta insulina.

Quanto à comparação do controle metabólico nos 2 grupos, NPH e Glargina, na última consulta no serviço, a semelhança da HbA1C encontrada possivelmente se deve ao maior número de pacientes púberes no grupo glargina ou à possibilidade de não haver benefício sobre a hemoglobina glicada na troca de insulina.

Em se tratando da hipoglicemia, na literatura, há um pouco mais de conformidade quanto ao seu benefício, principalmente em relação à hipoglicemia noturna [5, 9, 17, 18, 20-22, 25, 26, 29-31].

O presente estudo mostrou redução de hipoglicemias leves no grupo glargina, sem diferença, no entanto, em relação à ocorrência de hipoglicemias graves. Neste trabalho, como a hipoglicemia nem sempre era bem descrita nos prontuários, usou-se como parâmetro a presença ou ausência de hipoglicemia relatadas nas consultas, que se referiam aos últimos 3 meses. Infelizmente, a hipoglicemia noturna também não foi bem registrada, não podendo ser incluída no trabalho. Parece que a ausência de picos e a maior estabilidade da insulina glargina propiciam menor número de hipoglicemia nos pacientes, mesmo no tratamento intensivo.

O esquema de transição de insulina NPH para insulina glargina ainda não está bem definido. É sugerida na literatura a redução de 20% da dose da insulina basal ao se introduzir a insulina glargina para evitar hipoglicemias [16, 21, 24]. No entanto a não redução de dose no nosso estudo não implicou em hipoglicemias. Dois dos pacientes estudados em que a dose de insulina basal foi reduzida ao se introduzir a insulina glargina apresentaram cetoacidose diabética, não exclusivamente e necessariamente ligada à dose de insulina glargina. Atualmente existem estudos em que há recomendações para não reduzir a dose de insulina basal ao se iniciar insulina glargina [23]. Acreditamos que cada caso deve ser avaliado separadamente para essa decisão.

Este estudo não avaliou a redução da dose total ou da relação entre dose basal e *bolus* de insulina – esse foi apenas um critério para exclusão do trabalho; no entanto, 2 de 3 dos nossos pacientes excluídos devido a este critério apresentaram crises convulsivas pós hipoglicemias. Esse achado reforça o resultado encontrado por Tan *et al.* [21], cujos pacientes que usavam dose basal de insulina glargina

maior que 70% da dose total de insulina apresentaram crise convulsiva pós hipoglicemia.

Infelizmente o número reduzido de participantes deste estudo inviabilizou uma melhor análise estatística. No entanto, o estudo foi importante para levantar questionamentos para melhoria do controle dos pacientes deste serviço.

Tabela 7: Revisão da literatura

Estudo	n	Tempo	hipoglicemia	HbA1C	Glicemia	Qualidade de vida
Alemzadeh et al, 2005[5]	35	1a	Grave↓	↓ no magro	/	/
Deiss et al 2007[9] p não significativo	30	6-8s	Assintomática, ↓	=	=	/
Päivärinta et al, 2008[16]	62	12m	Grave =	=	/	melhora
Rollin et al, 2009[17]	30	12m	Noturna e grave ↓	=	/	/
Ratner et al, 2000[18]	534	28s	↓	=	Jejum ↓	/
Raskin et al, 2000[19]	310G +309N	16s	=	=	Jejum ↓	/
Pérez et al, 2008[20]	29	3a	Noturna ↓	=	Jejum ↓	/
Tan et al, 2004[21]	71	6m	Noturna ↓	=	=	/
Murphy et al, 2003[22]	28	16s	Noturna ↓	=	↓ pré/pós café e almoço	/
Mianowska et al, 2007[23]	14	6m	/	↓	Jejum ↓	/
Dündar et al, 2009[24]	34	6m	=	↓	=	/
Rosseti et al, 2003[25]	51	3m	↓	↓	/	/
Hathout et al, 2003[26]	72	9m	↓	↓	/	/
Salemyr et al, 2011[27]	49 +49	12m	/	↓	/	/
Porcellati et al, 2004[28]	121	12m	Leve ↓, melhor resposta	↓	↓ variação	/
Ashwell et al, 2006[29]	56	32s	Noturna ↓	↓	↓ variação	/
Jackson et al, 2003[30]	37	6m	Assintomática ↓	↓ mais > 12%	/	/
Maia et al, 2007[31]	49	3m	↓	↓	/	Melhora
Adhikari et al, 2009[32]	212G+ 247N	12m	/	↓	/	/

Legenda: N-insulina NPH G-insulina glargina m-meses s-semanas = sem mudanças / não mensurado ↓ redução

6-CONCLUSÃO:

Não se evidenciou neste estudo melhora da hemoglobina glicada com a introdução da insulina glargina ou em comparação à insulina NPH.

Houve uma tendência à redução de hipoglicemias leves relatadas pelos pacientes em uso de insulina glargina. Nos pacientes que fizeram a transição de NPH para insulina glargina, não houve necessidade de redução da dose de insulina basal.

O estudo foi importante para reflexão da equipe quanto a aspectos relacionados à prescrição, preenchimento de prontuário, uniformidade em condutas, ação da equipe multidisciplinar e formas para se incentivar pacientes ao melhor tratamento.

O presente trabalho não nos permitiu chegar a conclusões definitivas sobre o uso da insulina glargina. No entanto, perceberam-se algumas tendências e identificaram-se mudanças a serem introduzidas no serviço.

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Sperling MA, Weinzimer AS, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier ; 2008. p.374-421, 3th ed.
- 2- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(suppl 1): S11-63.
- 3- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2011.
- 4- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009. Itapevi (São Paulo), 3ª ed.
- 5- Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr*. 2005; 115: 1320-1324.
- 6- Diamond Project Group. Incidence of trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine*. 2006; 23: 857-866.
- 7- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e tratamento do Diabetes tipo 1, 2012. São Paulo (São Paulo).
- 8- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (suppl 12): 1-210
- 9- Deiss D, Kordonouri O, Hartmann R, Hopfenmüller W, Lüpke K, Danne T. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 157-162.
- 10- Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EOB, Donaldson S, McGirk TS, et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(12): 2881-2886.
- 11- Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin Glargine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002; 18: S57-63.
- 12- Thisted H, Paaske J, Rungby J. An Update on the Long-Acting Insulina Analogue Glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 99: 1-11.
- 13- Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical Experience with Glargine in Type1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010; v.12 n.11 p.835-846.
- 14- Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus. *Paediatr Drugs*. 2008; 10(3): 163-176.
- 15- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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. *J Pediatr*. 1994; 125(2): 177-188.
- 16-Päivärinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9 (part II) 83-90.
 - 17-Rollin G, Punaes M, Geremia C, Ce GV, Tschiedel B. Utilização da insulina glargina em crianças menores de oito anos de idade. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(6): 721-725.
 - 18-Ratner RE, Hirrch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson GA, et al. Less Hypoglycemia with Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(5) 639-643.
 - 19-Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16 week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 (11):1666-1671.
 - 20-Pérez CR, Escuder AL, García LMJ, Cholbi LE, Lacruz RA, Pérez RA. Estudios de la variabilidad glicémica em niños y adolescentes com diabetes tipo 1 em tratamiento com insulina glargina. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5):426-31.
 - 21-Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2004; 5: 80-86.
 - 22-Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Dunger DB. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus Lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care*. 2003; 26(3) 799-804.
 - 23-Mianowska B, Szadkowska A, Czerniawska E, Pietrzak I, Bodalski J. Insulin glargine improves fasting blood glucose levels in prepubertal children with unsatisfactorily controlled type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2007; 13(4): 189-193.
 - 24- DüNDAR BN, DüNDAR N, EREN E. Comparison of the efficacy and safety of insulin Glargine and insulin Detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus Receiving intensive insulin Therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(14): 181-187.
 - 25-18-Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 Diabetes given Rapid-acting insulin analog at mealtime. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1490-1496.
 - 26- Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (Lantus®) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2003; 5(5): 801-806.
 - 27-Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12: 501-505.

- 28-Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med.* 2004; 21: 1213-1220.
- 29-Aswell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Herburn DA, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006; 23: 285-292.
- 30-Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Milla C, et al. Insulin glargin improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4: 64-69.
- 31-Maia FFR, Melo FJ, Araújo IM, Araújo LR. Substituição da insulina NPH por insulina Glargina em uma coorte de pacientes diabéticos: estudo observacional. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(3): 426-430.
- 32-Adhikari S, Adams-Huet B, Wang YCA, Marks JF, White PC. Institution of basal-bolus therapy at diagnosis for children with type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr.* 2009; 123: e673