

Artigo Original

## Sistemas de Infusão Contínua de Insulina Subcutânea: Experiência de um Centro Terciário



Margarida da Silva Vieira<sup>a</sup>, Carolina Faria<sup>b</sup>, Daniel Macedo<sup>b</sup>, Silvia Guerra<sup>a</sup>, Maria Raquel Carvalho<sup>b</sup>, Mário Mascarenhas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Endocrinologia de Lisboa, Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 31 de janeiro de 2017

Aceite a 12 de abril de 2017

Online a 21 de janeiro de 2018

#### Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1

Hemoglobina Glicada A

Infusões Subcutâneas

Insulina

Sistemas de Infusão de Insulina

### R E S U M O

**Introdução:** Os sistemas de infusão contínua de insulina subcutânea (SICIS) constituem uma opção no tratamento da diabetes mellitus tipo 1 (DM1), exigindo grande grau de motivação por parte do doente e acompanhamento permanente por uma equipa multidisciplinar. O objetivo foi avaliar o controlo metabólico e complicações agudas dos doentes com SICIS seguidos numa consulta de especialidade do HSM, colocados até 31 de Dezembro de 2013.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, não comparativo. Extração de dados a partir dos processos clínicos. Tratamento estatístico em Excel 2010 e SPSS 21.

**Resultados:** Incluíram-se 46 doentes, 33 (77,1%) do sexo feminino, média de idade  $38,5 \pm 9,9$  anos, média de idade de diagnóstico de DM1  $16,5 \pm 8,5$  anos e média de idade de colocação de SICIS  $35,5 \pm 9,5$  anos. O motivo de colocação do SICIS foi: preconceção/gravidez em 14 (30,4%), mau controlo metabólico em 12 (26,1%) doentes, hipoglicémias graves em sete (15,2%), variabilidade glicémica em cinco (10,9%), baixas doses de insulina em quatro (8,7%) e flexibilidade de estilo de vida em quatro (8,7%). A média da HbA1c e do colesterol total prévia/posterior à colocação do SICIS foi, respetivamente  $7,7\% (\pm 1,1\%) / 7,5\% (\pm 0,8\%)$ ,  $\rho = 0,187$ , e  $185,3 \text{ mg/dL} (\pm 29,5 \text{ mg/dL}) / 177,0 \text{ mg/dL} (\pm 39,9 \text{ mg/dL})$ ,  $\rho = 0,811$ . A média do peso antes/depois do início do tratamento com SICIS foi  $66,4 \pm 11,8 \text{ kg}$  e  $65,9 \pm 10,4 \text{ kg}$ ,  $\rho = 0,6$ , respetivamente. A média de consultas médicas/ano por doente foi 3,6. Verificou-se um caso de hipoglicemia grave e um caso de complicações cutâneas locais (infecção cutânea). Não se verificou nenhum caso de cetoacidose diabética.

**Conclusão:** Embora não significativa, verificou-se uma descida da HbA1c e dos triglicéridos após colocação de SICIS, sem um aumento significativo do peso e sem ocorrência de complicações agudas.

## Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Systems: The Experience of a Tertiary Center

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1

Glycated Hemoglobin A

Infusions, Subcutaneous

Insulin

Insulin Infusion Systems

**Introduction:** Continuous subcutaneous insulin infusion systems (CSII) are an option in the treatment of type 1 diabetes (DM1). They require an high degree of motivation by the patient and a close follow-up by a multidisciplinary team. The objective was to evaluate the metabolic control and acute complications of patients under CSII in our Hospital.

**Methods:** Non-comparative, retrospective study. Data extraction from clinical processes. Statistical analysis in Excel 2010 and SPSS 21.

**Results:** 46 patients were included, 33 (77.1%) females and 13 males (22.9%), mean age  $38.5 \pm 9.9$  years old, mean age at diagnosis of DM1  $16.5 \pm 8.5$  years old and mean age when the CSII was started

\* Autor Correspondente.

Correio eletrónico: [carolinafariaendocrinologia@gmail.com](mailto:carolinafariaendocrinologia@gmail.com) (Carolina Faria)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.038>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

of  $35.5 \pm 9.5$  years old. The reason for the initiation of the CSIS was: preconception/pregnancy in 14 (30.4%), poor metabolic control in 12 (26.1%) patients, severe hypoglycemic episodes in seven (15.2%), glycemic variability in five (10.9%), low doses of insulin in four (8.7%) and lifestyle flexibility in four (8.7%). The mean HbA1c and total cholesterol previous /posterior placement of CSIS was respectively  $7.7\% (\pm 1.1\%) / 7.5\% (\pm 0.8\%)$ ,  $\rho = 0.187$ , and  $185.3 \text{ mg/dL} (\pm 29.5 \text{ mg/dL}) / 177.0 \text{ mg/dL} (\pm 39.9 \text{ mg/dL})$ ,  $\rho = 0.811$ . The average weight before / after the start of treatment with CSIS was  $66.4 \pm 65.9 \pm 11.8 \text{ kg}$  and  $10.4 \text{ kg}$ ,  $\rho = 0.6$ , respectively. The average endocrine consultations / year per patient were 3.6. Regarding the complications of the CSIS treatment, we have registered one case of severe hypoglycemia, one case of local skin complications (skin infection) and zero cases of diabetic ketoacidosis.

**Conclusion:** Although not significant, there was a decrease in HbA1c and triglycerides after CSIS treatment, without a significant increase in weight neither occurrence of acute complications.

## Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica, associada a várias co-morbilidades e complicações, cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar a nível mundial e, também, em Portugal. Estima-se que a doença afete cerca de 13% da população nacional. A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) representa um desafio adicional. Em 2014, em Portugal, verificaram-se 303 novos casos de DM1 entre crianças e jovens com idades compreendidas entre os 0 e os 19 anos, correspondendo a uma incidência de 14,8 casos por 100 000 indivíduos (0-19 anos).<sup>1</sup>

O tratamento das pessoas com DM1 é complexo e difícil, tendo-se verificado ao longo dos últimos anos um importante desenvolvimento de novas armas terapêuticas e tecnológicas direcionadas ao tratamento destes doentes. Tais têm por objetivo melhorar a qualidade de vida, a adesão à terapêutica e o controlo metabólico da pessoa com DM1. Os sistemas de infusão contínua de insulina subcutânea (SICIS), popularmente conhecidos como “bombas de insulina”, surgiram pela primeira vez em 1970 e foram utilizados em crianças, numa experiência da Yale University nos EUA.<sup>2</sup> Em Portugal, a primeira experiência com estes sistemas ocorreu apenas em 1996, em Coimbra.

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) e com o Programa Nacional de Diabetes, a terapêutica com SICIS constitui o standard mais elevado no tratamento com insulina das pessoas com DM1, estando definidas, de acordo com esta sociedade, indicações precisas para sua utilização: controlo metabólico não aceitável em doentes a fazer insulino-terapia intensiva com múltiplas administrações de insulina (pelo menos 3 a 4 injeções/dia), traduzido por uma HbA1c > 7%, fenómeno de Dawn com níveis de glicemia > 140-160 mg/dL (8-9 mmol/L), acentuada variabilidade diária nos níveis de glicemia, história de hipoglicemia sem pródromos (insensibilidade à hipoglicemia) ou hipoglicemias severas frequentes, necessidade de flexibilidade no estilo de vida (ex. turnos, viagens frequentes entre vários fusos horários) e gravidez (ou planeamento da gravidez).<sup>3</sup> São múltiplas as vantagens apontadas aos SICIS, nomeadamente: elimina a necessidade de diversas injeções diárias, proporciona maior estabilidade da glicemia, permite variações mínimas da dose de insulina a administrar, é de fácil ajuste em situações como o exercício, stress ou doença, permite a existência múltiplos perfis, associa-se a menor frequência e gravidade de hipoglicemias bem como a maior flexibilidade e qualidade de vida. Todos estes fatores, aliados a uma melhor cinética da insulina (absorção mais constante e reprodutível, mais próxima do funcionamento fisiológico do pâncreas), permitem obter um melhor controlo metabólico e prevenir complicações da doença.<sup>4,5</sup> As desvantagens relacionam-se, sobretudo, com a componente mecânica/ eletrónica do aparelho, com as suas dimensões e com o facto de estes sistemas utilizarem apenas insulina de curta ação, merecendo destaque o risco de cetoacidose

metabólica se, por algum motivo, o fluxo de insulina for interrompido; as infeções cutâneas, relacionadas com a inserção do cateter; e o impacto estético e psicológico do aparelho.<sup>6</sup> Apesar do risco de cetoacidose ter constituído uma das principais preocupações associadas a esta modalidade terapêutica, vários estudos demonstram que a prevalência desta é sobreponível em doentes sob SICIS ou múltiplas injeções diárias de insulina.<sup>5</sup>

Apesar dos inequívocos benefícios desta opção terapêutica, em Portugal, menos de 5% das pessoas com DM1 têm SICIS, o que contrasta com a realidade da maioria dos países Europeus (> 15% na Noruega, Áustria, Alemanha e Suécia; < 15% no Reino Unido, Espanha e Portugal) e dos EUA, onde cerca de metade das pessoas com DM1 têm SICIS. O fator económico é o principal limitante, uma vez que os SICIS implicam custos muito superiores à insulino-terapia intensiva convencional, juntando-se a este a falta de equipas multidisciplinares devidamente treinadas.<sup>7</sup> Os objetivos deste trabalho são: i) avaliar o controlo metabólico e co-morbilidades de doentes com diabetes antes e após a colocação de SICIS; ii) caracterizar o motivo e indicações de colocação de SICIS; iii) caracterizar as complicações locais e sistémicas relacionadas com o SICIS; e intravenosa) comparar o controlo metabólico (HbA1c e perfil lipídico) e peso dos doentes antes a após a colocação do SICIS.

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo, unicêntrico, com base nos dados colhidos de processos clínicos eletrónicos. Selecionaram-se todos os doentes com SICIS colocado até 31 de Dezembro de 2013, a partir das bases de dados de duas consultas de especialidade do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM) do Hospital de Santa Maria (HSM). Colheram-se os parâmetros relativos aos dados demográficos, idade de diagnóstico de diabetes, idade e motivo de colocação de SICIS, hemoglobina glicada/ perfil lipídico/ peso à data da última consulta antes da colocação do SICIS e à data da última consulta presencial até 30 de Setembro de 2014, presença ou ausência de retinopatia diabética ou nefropatia diabética, número de consultas de endocrinologia e nutrição/ano, complicações locais e sistémicas agudas. Considerou-se retinopatia diabética a presença de qualquer uma das características presentes na Classificação da Retinopatia Diabética<sup>6</sup> e nefropatia diabética qualquer medição de albumina na urina de 24 horas superior a 30 mg.<sup>7</sup>

Os dados foram analisados com o *software* SPSS versão 21. Utilizou-se o teste de *t-Student* para amostras emparelhadas para a comparação de médias em amostras com distribuição normal e o teste de Wilcoxon para amostras com distribuição não normal.

## Resultados

Foram selecionados 46 doentes, 33 (71,7%) do sexo feminino,

Tabela 1. Caracterização da amostra (n = 46)

Género, n (%)	
▪ Feminino	33 (71,7)
▪ Masculino	13 (28,3)
Idade, média ± dp (anos)	38,6 ± 10,0
Idade de diagnóstico, média ± dp (anos)	16,5 ± 8,5
Idade de colocação de SICIS, média ± dp (anos)	35,8 ± 9,6
Tempo de tratamento com SICIS, média ± dp (anos)	2,8 ± 1,7
Retinopatia diabética, n (%)	
▪ Presente	14 (30,4)
▪ Ausente	22 (47,8)
▪ Dado indisponível	10 (21,8)
Nefropatia diabética n (%)	
▪ Presente	2 (1,7)
▪ Ausente	37 (80,4)
▪ Dado indisponível	7 (15,2)

com média de idade ± desvio padrão (dp) à data da última consulta de 38,6 ± 10,0 anos. Apenas um doente tinha diagnóstico de diabetes relacionada com fibrose quística. Os restantes tinham o diagnóstico de diabetes do tipo 1. Os dados relativos à caracterização da amostra apresentam-se sumarizados na Tabela 1. Os SICIS utilizados na amostra foram três Medtronic®, 20 Accu Check Combo® e 23 Accu Check Spirit.

A indicação para colocação do SICIS foi: preconceção/ gravidez em 14 (30,4%), mau controlo metabólico em 12 (26,1%) doentes, hipoglicemias graves em sete (15,2%), variabilidade glicémica em cinco (10,9%), flexibilidade de estilo de vida em quatro (8,7%) e baixas doses de insulina em quatro (8,7%).

A média do número de consultas durante o ano estudado (outubro 2013 a setembro de 2014) foi de 3,7 ± 0,9, excluindo-se as doentes grávidas. A distribuição do número de consultas de endocrinologia apresenta-se ilustrada na Fig. 1. Durante o mesmo período de tempo 10 (21,7%) os doentes tiveram pelo menos uma consulta de oftalmologia e 16 (34,8%) de nutrição. Todos os doentes faziam contagem de hidratos de carbono.

Excluindo as doentes grávidas, a média do peso antes da

colocação do SICIS foi 66,4 ± 11,8 kg e à data da última consulta até setembro de 2014 foi 65,8 ± 11,0 kg ( $p = 0,634$ ).

Os dados relativos à avaliação laboratorial, antes e após a colocação do SICIS, apresentam-se sumarizados na Tabela 2 e a análise da variação da hemoglobina glicada nos subgrupos de pacientes tendo em conta o motivo de colocação do SICIS na Tabela 3.

Desde a data da colocação do SICIS até ao fim do presente estudo (setembro de 2014), não se registaram episódios de cetoacidose diabética. Verificou-se um caso de hipoglicémia grave num doente com “unawareness” prévia e um caso de complicações locais, celulite.

## Discussão e Conclusão

No presente estudo retrospectivo, verificou-se que o tratamento da diabetes com SICIS melhorou o controlo metabólico dos doentes, ainda que de forma não significativa, sem aumento do peso ou complicações (locais e sistémicas) graves.

Em Portugal, a prevalência global de diabetes é 13,1%. O número e novos casos de diabetes tipo 1 por 100 000 habitantes entre os 0 e os 19 anos é 14,8%. Em 2014 existiam 1150 SICIS registadas, número que corresponde a mais do dobro das existentes em 2010 e 56% (n = 644) são utilizadas por indivíduos com mais de 19 anos.<sup>1</sup> Assim, esta amostra corresponde a cerca de 4% dos utilizadores de SICIS em Portugal no ano de 2014.

A Direção Geral de Saúde preconiza a colocação de SICIS em casos selecionados nos quais se verifique motivação e prática de auto-monitorização da glicemia capilar, bem como competências na sua utilização de forma satisfatória.<sup>3</sup> Na nossa amostra, 100% dos doentes cumpriam este requisito e eram enquadrados numa das cinco indicações aprovadas pela DGS. Os grupos mais representativos foram a gravidez e o mau controlo metabólico (56,6% dos casos).

Quatro em cada cinco crianças nascidas de mulheres com diabetes tipo 1 irão desenvolver pelo menos uma complicação relacionada com a diabetes materna.<sup>8</sup> Embora o controlo intensivo da glicemia, particularmente na fase de conceção, diminua o risco destas complicações,<sup>9,10</sup> o benefício da utilização de SICIS versus múltiplas injeções diárias ainda não está estabelecido. Alguns autores reportaram melhoria na HbA1c,<sup>11,12</sup> sem melhoria dos

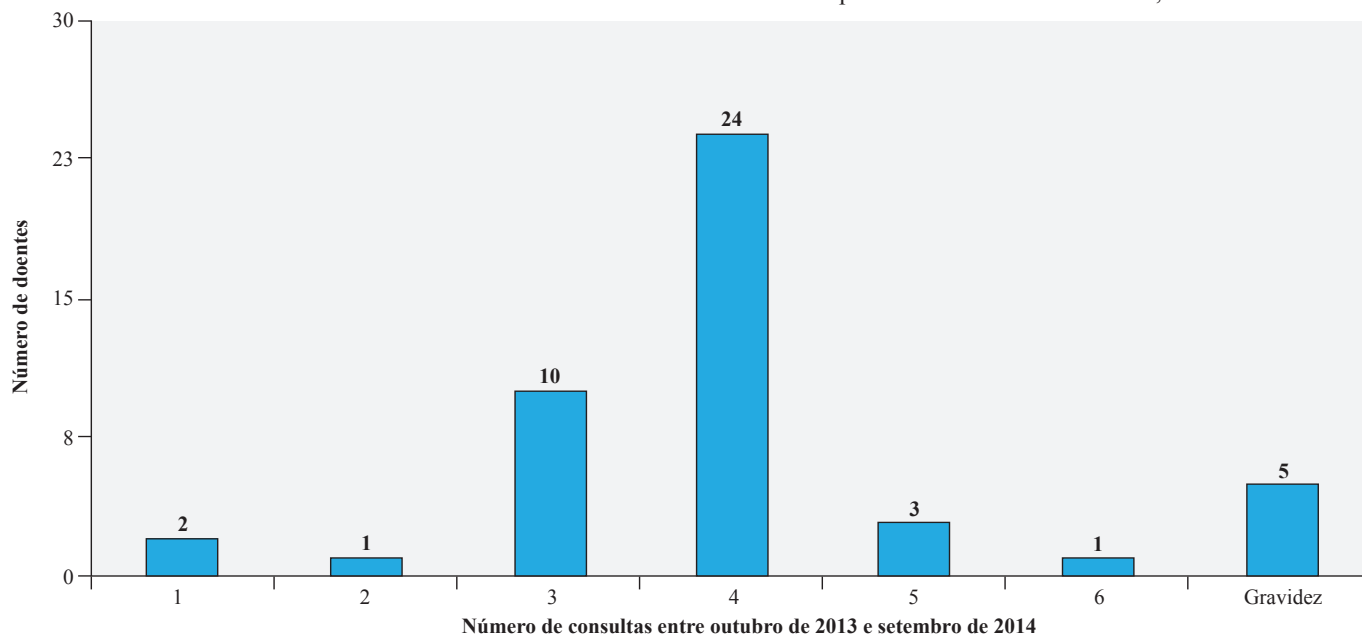


Figura 1. Distribuição do número de consultas por ano

Tabela 2. Variação da hemoglobina glicada e perfil lipídico com o início da terapêutica com SICIS

	Pré SICIS	Pós SICIS	Valores de referência	p-value
HbA1c Média ± desvio padrão (%)	7,7 ± 1,1	7,5 ± 0,8	4 – 6	0,187
Colesterol Total Média ± desvio padrão (mg/dL)	185,35 ± 29,5	187,1 ± 39,9	< 190	0,811
Colesterol HDL Média ± desvio padrão (mg/dL)	70,0 ± 17,9	65,5 ± 13,4	> 40	0,123
Colesterol LDL Média ± desvio padrão (mg/dL)	97,2 ± 20,3	101,2 ± 33,3	< 110	0,575
Triglicéridos Mediana (mín.-máx.) (mg/dL)	71,0 (45,0 – 164,0)	62,0 (33,0 – 169,0)	< 150	0,057

Tabela 3. Variação da hemoglobina glicada com o início da terapêutica com SICIS tendo em conta o motivo de início do tratamento

	Pré SICIS <sup>1</sup>	Pós SICIS <sup>1</sup>	Variação <sup>2</sup>	p-value
Mau controlo metabólico	8,3 ± 1,6	7,7 ± 1,1	0,5 ± 1,9	0,430
Baixas doses de insulina	7,9 ± 1,1	7,4 ± 1,2	0,4 ± 1,1	0,566
Pré- concepção e gravidez	7,4 ± 0,8	7,3 ± 0,2	0,07 ± 0,9	0,819
Variabilidade de estilo de vida	7,6 ± 0,8	7,5 ± 0,4	0,2 ± 0,8	0,559
Hipoglicemias graves	7,7 ± 1,2	7,4 ± 1,2	0,2 ± 0,9	0,517

1: HbA1c média ± dp (%); 2: Pré SICIS – Pós SICIS

outcomes maternos e perinatais. No presente estudo, os doentes com DM1 sob SICIS por preconceção ou gravidez foram os que apresentaram uma menor diminuição da HbA1c. Este resultado pode ser explicado pelo controlo metabólico adequado na fase preconceção, o que reduz a margem de melhoria (HbA1c antes da colocação do SICIS 7,3%). Neste estudo não foram avaliados os outcomes maternos e perinatais, sendo necessários estudos prospectivos para avaliar estes fatores.

Relativamente ao grupo de doentes com mau controlo metabólico (n= 12 [26,1%], HbA1c inicial 8,3%) verificou-se que apresentaram a maior redução na HbA1c (0,5%). Esta redução foi semelhante ao descrito numa meta-análise de estudos controlados randomizados realizada por Pickup J *et al.*<sup>13</sup> Como demonstrado pelo estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) quanto mais elevada for a HbA1c maior o risco de desenvolvimento de complicações tardias da diabetes,<sup>14</sup> pelo que os doentes com pior controlo metabólico são os principais candidatos à intensificação terapêutica.<sup>15</sup> Como demonstrado por DeVries *et al* e Retnakaran R *et al*,<sup>15,16</sup> este grupo de doentes apresenta uma redução da HbA1c superior nos casos tratados com SICIS *versus* MID ( $p < 0,05$ ). Esta melhoria além de relacionada com a menor variabilidade de glicémia, menor ocorrência de fenómeno da madrugada e com valores pós prandiais mais estáveis, pode ainda ser explicada pela maior educação e responsabilização do doente relativamente à sua doença e terapêutica.<sup>15</sup>

Relativamente à classificação da diabetes, todos os doentes tinham diabetes tipo 1 (DM1), exceto um diagnosticado com diabetes relacionada com a fibrose quística (DRFQ). A DRFQ é a co-morbilidade mais comum nos doentes com fibrose quística, com uma frequência de cerca de 20% nos adolescentes e 40% - 50% nos adultos.<sup>17</sup> Apesar de partilhar algumas características fisiopatológicas com a DM1, não existem associações entre os genes de suscetibilidade da DM1 e a DRFQ, existindo, no entanto associações com genes pró-inflamatórios presentes em ambas as patologias – fator de necrose tumoral e proteína de choque tér-

mico. O gene calpain 10, marcador de secreção de insulina na diabetes tipo 2 também está descrito na DRFQ.<sup>18</sup> A etiologia desta doença relaciona-se com a diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas, desempenhando também um papel primordial as alterações da secreção de insulina relacionadas com a doença aguda e crónica e estado inflamatório.<sup>17</sup> A insulina é o único tratamento recomendado para a DRFQ. Os doentes são habitualmente tratados com os esquemas clássicos basal-bolus, através de múltiplas injeções diárias ou SICIS.<sup>19–22</sup> Relativamente ao seguimento em consultas de Endocrinologia, verificou-se que 93,5% (43 doentes) foram vistos três ou mais vezes entre outubro de 2013 e setembro de 2014. Estes dados vão ao encontro do que é recomendado em normas internacionais e nacionais.

Verificámos que o número de consultas de oftalmologia e nutrição estão abaixo do esperado, que justificamos pelas limitações de recursos humanos do Centro Hospitalar onde o estudo foi realizado.

No presente estudo verificou-se uma diminuição de HbA1c de 7,7% ± 1,1% para 7,5% ± 0,8% após colocação de SICIS, que apesar de não estatisticamente significativa está de acordo com o descrito por outros grupos (variações reportadas entre 0,3% e 0,9%).<sup>23–26</sup> Como demonstrado pelo UKPDS, a redução de 1% da HbA1c associa-se a uma diminuição do risco de complicações da diabetes, pelo que a diferença encontrada deve ser valorizada.<sup>27</sup> Também de acordo com outros estudos, não verificámos aumento significativo do peso após colocação do SICIS,<sup>24,26,28,29</sup> nem alterações significativas do perfil lipídico.<sup>24</sup>

Destacamos a baixa frequência de complicações graves na nossa amostra, nomeadamente hipoglicemias graves (n = 1) e cetoacidose (n = 0). Embora alguns estudos reportem um ligeiro aumento da frequência de hipoglicemias graves logo após a colocação do SICIS,<sup>23,24</sup> tal não se verificou na nossa população. Além disto a maioria dos estudos demonstram uma redução dos episódios de hipoglicemia grave ao longo prazo.<sup>23,24</sup> As principais limitações do presente estudo são o reduzido número da amostra,



apesar de corresponder a 4% dos SICIS em Portugal, tratar-se de um estudo retrospectivo em que os dados foram colhidos a partir de processos clínicos e a heterogeneidade dos grupos de tratamento. Apesar disto, verificámos uma melhoria do controlo metabólico, que ainda que não estatisticamente significativa, poderá estar associada a uma diminuição das complicações tardias da diabetes e neonatais. Salientamos ainda a ausência de aumento de peso após a colocação do dispositivo bem como a ocorrência de apenas um caso de complicações graves relacionadas com a terapêutica.

São necessários estudos prospetivos e fármaco económicos para avaliar a eficácia dos SICIS na nossa população, bem como utilização padronizada de inquéritos de qualidade de vida de forma a que a satisfação dos doentes seja aferida.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Referências

1. Observatório da Diabetes. Diabetes Factos e Números: O ano de 2014. Lisboa:OD; 2015.
2. Selam J. Evolution of diabetes insulin delivery devices. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4:505–13.
3. Direção-Geral da Saúde. Gestão Integrada da Diabetes - Elegibilidade dos doentes para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina. Lisboa: DGS; 2008.
4. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1079–87.
5. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:593–8.
6. Pizzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab*

- Res Rev. 2016;32:21–39.
7. Pickup J. Insulin Pumps. *Int J Clin Pr Suppl.* 2011;150:16–9.
8. Evers I, Valk H De, Visser G. Nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 2004;328:915–9.
9. Pearson D, Kernaghan D, Lee R. The relationship between pre-pregnancy care and early pregnancy loss, major congenital anomaly or perinatal death in type 1 diabetes mellitus. *BJOG.* 2007;114:104–7.
10. Tripathi A, Rankin J, Aarvold J. Preconception counseling in women with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:586–8.
11. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab.* 2011;37:426–31.
12. Kallas-Koeman M, Kong J, Butalia S, Lodha A, Lim K. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57:681–9.
13. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin controlled trials. *BMJ.* 2002;324:1–6.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 1993;329:977–86.
15. DeVries J, Snoek F, Kostense P, Masurel N. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2004;27:2074–80.
16. Retnakaran R, Hochman J, DeVries J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple day injections. the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004;27:2590–4.
17. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33:2697–708.
18. O’Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10 Suppl 1(Part 1):43–50.
19. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009;32:1626–31.
20. Hardin D, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2009;8:174–8.
21. Franzese A, Spagnuolo M, Sepe A, Valerio G, Mozzillo E, Raia V. Can glargine reduce the number of lung infections in patients with cystic fibrosis-related diabetes? *Diabetes Care.* 2005;28:1519–22.
22. Grove P, Thomas W, Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2016;7:134–6.
23. Papargyri P, Rodríguez S, José J, Hernández C, Teresa M, Álvarez M. An observational 7-year study of continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2016;61:141–6.
24. Linkeschova R, Raoul M, Bolt U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med.* 2002;19:746–41.
25. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro. *Diabetes Care.* 2001;24:1722–7.
26. Hayek A, Robert A. Efficacy of insulin pump therapy on diabetes treatment satisfaction and glycemic control among patients with type 1 diabetes mellitus in Saudi Arabia: A Prospective Study. *Diabetes Ther.* 2015;6:227–36.
27. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:643–8.
28. Maniatis A, Klingensmith G, Slover R, Mowry C, Chase H. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy for Children and Adolescents: An Option for Routine Diabetes Care. *Pediatrics.* 2001;107:351–6.
29. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Je C, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:472–9.