

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL MEDICINA

AMANDA MARIA BARRADAS MONTEIRO DE SANTANA

**Perfil clínico e laboratorial das crianças e adolescentes
com *diabetes mellitus*: experiência de um centro terciário**

RIBEIRÃO PRETO

2022

AMANDA MARIA BARRADAS MONTEIRO DE SANTANA

**Perfil clínico e laboratorial das crianças e adolescentes
com *diabetes mellitus*: experiência de um centro terciário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HC-FMRP-USP – para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Junior

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Santana, Amanda Maria Barradas Monteiro de

Perfil clínico e laboratorial das crianças e adolescentes com *diabetes mellitus*: experiência de um centro terciário. Ribeirão Preto, 2022.

46 p: il,; 30 cm:

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Pediatria.

Orientador: Junior, Raphael Del Roio Liberatore.

1. *Diabetes mellitus*. 2. Hemoglobina glicada. 3. Insulinoterapia. 4. Controle glicêmico. 5. Complicações.

AGRADECIMENTOS

Nunca foi sorte, sempre foram meus pais rezando (Autor desconhecido – adaptado). Aos meus pais, eu devo tudo o que sou, como pessoa e profissional. Eles são meu alicerce e os principais responsáveis por eu ter chegado até aqui. Agradeço o apoio incondicional em todos os momentos.

À minha irmã e ao meu amor, agradeço por estarem sempre ao meu lado, mesmo quando distantes.

Ao meu orientador, agradeço a oportunidade e ensinamentos. E estendo este agradecimento a todos os docentes e médicos assistentes da divisão de Endocrinologia e Metabologia (pediátrica e clínica) da FMRP – USP.

Agradeço às minhas amigas da residência de endocrinologia pediátrica, em especial, às “glândulas cientistas”, pelo companheirismo dentro e fora da pesquisa.

Um agradecimento especial aos pacientes do ambulatório de Endocrinologia Diabetes Infantil (ENDI) por terem despertado em mim o interesse pela área de diabetes, terem sido a principal fonte de aprendizado e me motivarem a querer fazer sempre o melhor que posso aos meus pacientes.

E assim, concluo mais uma etapa desta infinita estrada que é a busca pelo conhecimento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Nome: SANTANA, Amanda Maria Barradas Monteiro de

Título: Perfil clínico e laboratorial das crianças e adolescentes com *diabetes mellitus*:
experiência de um centro terciário

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) para obtenção do título
de Mestre Profissional em Medicina.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

RESUMO

SANTANA, A. M. B. M. **Perfil clínico e laboratorial das crianças e adolescentes com *diabetes mellitus*: experiência de um centro terciário**. 2022. 46 p. Dissertação para o Programa de Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) Ribeirão Preto – SP, 2022.

O termo *diabetes mellitus* (DM) descreve uma complexa desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da interação de fatores genéticos, biológicos e ambientais que levam a defeitos na secreção e/ou ação da insulina. A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento da morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade. O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes portadores de *diabetes mellitus* em seguimento regular no ambulatório de diabetes infantil (ENDI) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). Trata-se de um estudo descritivo transversal realizado a partir de levantamento de dados em prontuário das crianças e adolescentes com diagnóstico de *diabetes mellitus* em seguimento regular no ambulatório de endocrinologia infantil do HC-FMRP-USP. Dados médicos de 334 pacientes foram revisados. Pacientes com diagnóstico de *diabetes mellitus* foram incluídos, 45 foram excluídos por terem outros diagnósticos e 28 foram excluídos por não estarem mais em seguimento no ENDI nos últimos dois anos. Dos 261 pacientes incluídos foram avaliadas variáveis clínicas relacionadas ao paciente, ao tratamento, ao seguimento e controle. A amostra foi composta por 50,57% pacientes do sexo masculino. A média da idade foi de 12,5 anos (2-19). A idade ao diagnóstico de diabetes variou de 0 a 17 anos, com média de 7,2 anos. E o tempo médio de doença foi de 5,4 anos. A maioria dos pacientes foram classificados nutricionalmente como eutróficos no momento do diagnóstico (63,5%). Quanto à etiologia, 86,2% foram classificados como portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1). A abertura do quadro em cetoacidose diabética (CAD) foi observada em 44,4% dos casos e 36,2% foram classificados como CAD grave. Dentre os pacientes em uso de insulinoterapia foi observado predomínio do uso do esquema basal-bolus com análogos de insulina (46,1%). A média da hemoglobina glicada (HbA1c) foi de 9,3% (5,0-16,2%). A menor mediana da média das HbA1c foi observada nos usuários de bomba de infusão de insulina (8,6%).

PALAVRAS-CHAVE: *Diabetes mellitus*. Hemoglobina glicada. Insulinoterapia.

ABSTRACT

SANTANA, A. M. B. M. **Clinical and laboratory profile of children and adolescents with diabetes mellitus: experience of a tertiary center**. 2022. 46 p. Dissertation for the Professional Master's Program in Medicine at the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (FMRP-USP) Ribeirão Preto – SP, 2022.

The term diabetes mellitus (DM) describes a complex metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia resulting from the interaction of genetic, biological and environmental factors that lead to defects in insulin secretion and/or action. Persistent hyperglycemia is associated with chronic micro and macrovascular complications, increased morbidity, reduced quality of life and increased mortality rate. This study aimed to evaluate the clinical and laboratory profile of patients with diabetes mellitus undergoing regular follow-up at the pediatric diabetes outpatient clinic (ENDI) of the Hospital das Clínicas in Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). This is a descriptive cross-sectional study carried out based on data collection from medical records of children and adolescents diagnosed with diabetes mellitus in regular follow-up at the Children's Endocrinology Outpatient Clinic of HC-FMRP-USP. Medical data from 334 patients were reviewed. Patients diagnosed with diabetes mellitus were included, 45 were excluded for having other diagnoses, and 28 were excluded for no longer being followed up by ENDI in the last two years. Of the 261 patients included so far, clinical variables related to the patient, treatment, follow-up and control were evaluated. The sample consisted of 50.8% male patients. The mean age was 12.55 years (2-19). Age at diagnosis of diabetes ranged from 0 to 17 years, with a mean of 7.2 years. And the average time of illness was 5.4 years. Most patients were nutritionally classified as eutrophic at diagnosis (63.5%). As for the etiology, 86.2% were classified as having type 1 diabetes mellitus (T1DM). Presence of diabetic ketoacidosis (DKA) was observed in 44.4% of cases and 36.2% were classified as severe DKA. Among patients using insulin therapy, a predominance of basal bolus regimen with insulin analogues was observed (46.1%). Mean glycated hemoglobin (HbA1c) was 9.3% (5.0-16.2%). The lowest median mean HbA1c was observed in insulin infusion pump users (8.6%).

KEYWORDS: Diabetes mellitus. Glycated hemoglobin. Insulin therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Composição da amostra do estudo	22
Figura 2 Média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com <i>diabetes mellitus</i> de janeiro de 2019 a dezembro de 2021	27
Figura 3 - Média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com <i>diabetes mellitus</i> tipo I de janeiro de 2019 a dezembro de 2021	27
Figura 4 - Variação das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com diabetes (todos os tipos em uso de insulina) de janeiro de 2019 a dezembro de 2021 em uso de quatro esquemas de insulino terapia	30
Figura 5 - Variação da média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com diabetes tipo 1 de janeiro de 2019 a dezembro de 2021 em uso de quatro esquemas de insulino terapia	31
Figura 6 - Figura 6 - Esboço formulário eletrônico “Protocolo <i>diabetes mellitus</i> ”	40

Tabela 1 – Características gerais da população.....	24
Tabela 2 - Variação da média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada nos tipos de <i>diabetes mellitus</i>	28
Tabela 3 - Variação da média da hemoglobina glicada em paciente DM1 quanto ao número de aplicações no esquema NPH/Regular	32
Tabela 4 – Variação da média da hemoglobina glicada em paciente DM1 quanto ao número de aplicações no esquema NPH/análogo rápido	32
Tabela 5 – Variação da média da hemoglobina glicada em paciente DM1 quanto ao número de aplicações no esquema com análogos de insulina	32
Tabela 6 - Comorbidades presentes nos pacientes com <i>diabetes mellitus</i>	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição em grupos etários atual (ano 2021)	23
Gráfico 2 – Distribuição em grupos etários ao diagnóstico.....	23
Gráfico 3 – Correlação da média da hemoglobina glicada com o tempo de doença (todos os pacientes)	29
Gráfico 4 – Correlação da média da hemoglobina glicada com o tempo de doença (DM1)	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i> (Associação Americana de Diabetes)
AMGC	Automonitorização de glicemia capilar
CAD	Cetoacidose diabética
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (Estudo de Controle e Complicações de Diabetes)
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo I
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo II
DRS	Departamento Regional de Saúde
ENDI	Ambulatório de Endocrinologia Diabetes Infantil do HCFMRP-USP
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
GC	Glicemia capilar
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HBA1C	Hemoglobina glicada
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)
IMC	Índice de massa corporal
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> (Sociedade internacional de diabetes pediátrico e adolescente)
MODY	<i>Maturity-onset diabetes of the Young</i> (Diabetes do jovem com início na maturidade)
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
REDCAP	<i>Research Electronic Data Capture</i> (Captura eletrônica de dados de pesquisa)
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TA	Tempo no Alvo
UNICAMP	Universidade de Campinas
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. HIPÓTESE.....	18
4. OBJETIVOS.....	19
4.1. Objetivo geral.....	19
4.2. Objetivos específicos.....	19
5. METODOLOGIA.....	21
5.1. Critério de inclusão.....	21
5.2. Critérios de exclusão.....	21
6. RESULTADOS.....	22
7. DISCUSSÃO.....	36
8. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	44

1. INTRODUÇÃO

O termo *diabetes mellitus* (DM) descreve uma complexa desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina, ou ambos. Secreção inadequada de insulina e/ou respostas teciduais diminuídas à insulina nas complexas vias hormonais resulta em ação deficiente nos tecidos alvos, o que leva a anormalidades do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. Secreção e ação da insulina prejudicadas podem coexistir em um mesmo paciente (ISPAD, 2018).

O *diabetes mellitus* não é uma entidade única, mas um grupo heterogêneo de disfunções nas quais existem padrões genéticos distintos, bem como outros mecanismos etiológicos e fisiopatológicos que conduzem à diminuição da tolerância a glicose (SPERLING, 2015).

A classificação do diabetes mellitus pela *American Diabetes Association* (ADA) divide a doença em quatro categorias: diabetes tipo 1 (DM1), caracterizada por destruição autoimune das células beta pancreáticas, resultando geralmente em deficiência absoluta de insulina; diabetes tipo 2 (DM2), caracterizada pela perda progressiva da secreção de insulina pelas células beta em um cenário de resistência à insulina; diabetes gestacional, doença diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre da gestação, que não era claramente manifesto antes da gestação; tipos específicos devido a outras causas, por exemplo, síndromes monogênicas de diabetes (como diabetes neonatal e diabetes do tipo MODY [*maturity-onset diabetes of the Young*]), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite) e diabetes induzida por drogas ou produtos químicos (glicocorticoide, antirretrovirais, após transplantes de órgãos) (DIABETES CARE, 2018).

O tipo de diabetes atribuído a um jovem ao diagnóstico é tipicamente baseado nas características ao diagnóstico, entretanto, a habilidade de fazer este diagnóstico clínico vem sendo dificultada devido a fatores, tais como o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade nos indivíduos jovens com diabetes tipo 1 e a presença de cetoacidose diabética em pessoas jovens com diagnóstico de diabetes tipo 2. Além disso, a apresentação de forma familiar de diabetes leve durante a adolescência deve levantar a suspeita de diabetes monogênico (ISPAD, 2018).

Na infância, o DM1 é o tipo de DM mais frequente – corresponde a 90% dos casos, com um aumento expressivo sobretudo na população abaixo de 5 anos de

idade. Dados atualizados em 2017 pela *International Diabetes Federation* (IDF) sobre a prevalência e incidência de DM1 em crianças e adolescentes menores de 20 anos, estimam que o mundo tenha aproximadamente 1.106.200 casos. Dentre os 10 países com maior número de casos de DM1, o Brasil está em terceiro lugar com 88.300 casos, precedido pelos Estados Unidos (169.900) e pela Índia (128.500) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

A terapêutica do DM1 é composta pela tríade: insulinoterapia, monitorização e educação, incluindo-se nesta última a terapia nutricional, atividade física e a orientação para o paciente e seus familiares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), em 1993, demonstrou a eficácia do controle intensivo do Diabetes Mellitus para a redução das complicações renais, oculares e microvasculares do DM1. O estudo DCCT forneceu, também, a validação inicial da hemoglobina glicada (HbA1c) como padrão-ouro para avaliar o controle metabólico do indivíduo com DM1, já que ficou consistentemente demonstrada a relação entre os níveis aumentados e risco de complicação microvascular (nível de evidência A) (THE DCCT RESEARCH GROUP, 1993).

Durante anos acreditou-se que os alvos da hemoglobina glicada deveriam variar conforme a faixa etária, especialmente para crianças, sendo maiores para lactentes e progressivamente menores para crianças em idade escolar e adolescência. No entanto, em 2009, o consenso da Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (ISPAD) recomendou que o alvo de HbA1c para qualquer criança e adolescente com idade inferior a 18 anos fosse menor (7,5%); a partir de 2014, a *American Diabetes Association* (ADA) passou a utilizar os mesmos critérios. E mais atualmente, em 2018, o ISPAD reduziu ainda mais esse alvo para crianças, adolescentes e adultos jovens abaixo de 25 anos para 7% (53 mmol/mol). O alvo de 7,5% (58 mmol/mol) ficou restrito para situações de histórico de hipoglicemia graves ou incapacidade de lidar com sintomas de hipoglicemia, além dos pacientes com falta de acesso a análogos de insulina ou monitorização adequada (ISPAD, 2018).

A medição da hemoglobina glicada tem sido o método tradicional para avaliação do controle glicêmico. No entanto, não reflete a variabilidade glicêmica, ou seja, a flutuação da glicemia intra e interdiária. Essas excursões podem levar a eventos agudos (como hipoglicemias) ou hiperglicemias pós prandiais, que tem sido associada a complicações micro e macrovasculares (DANNE *et al*, 2017).

Associado a monitorização pela dosagem da HbA1c, em geral trimestral, o desenvolvimento da automonitorização da glicemia capilar (AMGC) revolucionou o manejo do DM (TAUSCHMANN, 2018). Esse método é bastante útil na avaliação do controle glicêmico, de modo complementar a dosagem de HbA1c, permitindo aos próprios pacientes identificarem a glicemia capilar (GC) em diversos momentos do dia e corrigir rapidamente picos hiperglicêmicos ou hipoglicemias. Atualmente a AMGC é preconizada a pacientes com todos os tipos de diabetes em uso de insulina. Para paciente em tratamento intensivo, com múltiplas injeções de insulina ou sistema e infusão contínua, a AMGC deve ser feita no mínimo quatro vezes ao dia, antes e depois das refeições e ao deitar-se. Ainda não há consenso sobre a utilização em paciente com DM2 tratados apenas com antidiabéticos orais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Além da AMGC, existem os sistemas de monitorização contínua de glicose em líquido intersticial por meio de dispositivos (SMCG), formado por aparelhos, minimamente invasivos, que registram e exibem o valor, a direção e a magnitude da alteração dos níveis de glicose intersticial, por meio de um sensor subcutâneo. Eles podem ser usados também para prever as excursões de glicose iminentes (hipoglicemia e hiperglicemia) e para avaliar a variabilidade glicêmica (TANENBERG, 2004).

Com os novos dispositivos citados, surgiu o conceito de tempo no alvo (*time in range*), que se refere ao percentil do tempo relacionado ao número de leituras do aparelho que permaneceram dentro de um intervalo de glicemia. É expresso em “% de leituras de glicose” ou “horas por dia” (SBD, 2020). Beck et al. revelou a associação entre tempo no alvo (TA) acima de 70 a 180 mg/dl e o desenvolvimento ou progressão de retinopatia e desenvolvimento de microalbuminúria usando o conjunto de dados do DCCT, o que validou o uso de TA como medida de desfecho para ensaios clínicos e inclusão em diretrizes de sociedades em DM (BECK *et al*, 2019).

As complicações vasculares a longo prazo do diabetes incluem: doença ocular diabética, que pode levar a deficiência visual e cegueira; doença renal diabética, como hipertensão e falência renal; neuropatia periférica, manifestando-se com dor, parestesia, fraqueza muscular; neuropatia autonômica, com dor, parestesia, gastroparesia, diarreia, paresia de bexiga e disfunção erétil. Além de doença cardíaca, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral devido a doença macrovascular. Doenças vasculares clinicamente evidentes são raras na infância e

adolescência. Contudo, anormalidades estruturais e disfunções precoces podem estar presentes alguns anos após o início da doença. A infância e adolescência é um período durante o qual educação e tratamento adequado podem prevenir ou retardar o início e progressão das complicações (ISPAD, 2018).

2. JUSTIFICATIVA

O ambulatório de endocrinologia diabetes infantil (ENDI) do HC-FMRP-USP é centro de referência para tratamento de diabetes infantil da rede pública em Ribeirão Preto e região. É atualmente responsável pelo seguimento de 337 crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos incompletos. Com o objetivo de aperfeiçoar o acompanhamento desses pacientes, faz-se necessário um levantamento e análise detalhados do perfil clínico e laboratorial desta população. Este trabalho de mestrado profissional em medicina tem como principal motivação fazer esta avaliação com a finalidade de ter um diagnóstico situacional para apontar falhas no atual manejo e propor intervenções para um aprimoramento e melhor desfecho futuro para esta população.

3. HIPÓTESE

O valor de hemoglobina glicada média dos pacientes portadores de *Diabetes mellitus* em seguimento no ambulatório ENDI se encontra entre 7,5 e 9%.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Levantar os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com *diabetes mellitus* (DM) em seguimento regular no ambulatório de Endocrinologia Diabetes Infantil (ENDI) do HCFMRP-USP.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Resgatar os dados epidemiológicos da casuística: distribuição por sexo, idade (em 2021), cor de pele declarada;
- Resgatar os dados de diagnóstico: tipo de diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, MODY, diabetes neonatal, DM associado a fibrose cística e outras formas), idade no diagnóstico, tempo de doença (em 2021), classificação nutricional na ocasião, condição clínica ao diagnóstico (presença de cetoacidose diabética), classificação da cetoacidose;
- Resgatar dados referentes ao tratamento: tratamento em vigência em 2021 (insulinoterapia, antidiabético oral, ambos ou ausência de tratamento medicamentoso), insulinoterapia (tipo de insulina, esquema, número de aplicações diárias, uso de dispositivos, contagem de carboidratos);
- Resgatar os dados de controle metabólico: automonitorização com glicemia capilar (AMGC), uso de dispositivos para monitorização de glicose, média de hemoglobina glicada (últimas 3 aferições, desde que datadas entre 2019 e 2021 e excluída a primeira ao diagnóstico);
- Resgatar os dados referentes à presença de comorbidades, classificando-as em: doenças como causa do *diabetes mellitus*, doenças auto-imunes, obesidade, dislipidemia, transtornos psiquiátricos e outras. Além disso, dosagem do LDL atual, referente ao último lipidograma; última dosagem de anti-transglutaminase; última dosagem de TSH e última dosagem de anti-TPO;
- Resgatar os dados de rastreamento de complicações crônicas para os pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 com diagnóstico acima de 5 anos e *diabetes mellitus* tipo 2 ao diagnóstico: última dosagem de albuminúria, último fundo de olho, rastreamento de neuropatia diabética;
- Resgatar dados referentes ao seguimento: adesão ao tratamento e necessidade de acionar serviço social ou conselho tutelar;

- Descrever a variação da hemoglobina glicada da população estudada e dos indivíduos portadores de DM1 quanto: ao sexo, ao tempo de diagnóstico, ao esquema de insulinoterapia adotado, contagem de carboidratos, número de aplicações diárias e à adesão ao tratamento;
- Elaborar propostas para intervenções necessárias para aprimoramento a partir dos dados encontrados.

5. METODOLOGIA

Estudo transversal descritivo realizado a partir de levantamento de dados em prontuário físico e eletrônico das crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos com diagnóstico de *diabetes mellitus* em seguimento regular no ambulatório de Endocrinologia infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP). A lista de pacientes foi obtida nas bases de dados do departamento de informática do HC FMRP-USP.

5.1. Critério de inclusão: pacientes portadores de *diabetes mellitus* dos tipos: DM1, DM2, *maturity onset diabetes of the young* (MODY), diabetes neonatal, diabetes associado à fibrose cística, outros tipos de diabetes (como associado a síndromes) e diabetes sem etiologia bem estabelecida.

5.2. Critérios de exclusão: pacientes em seguimento no ambulatório ENDI com outros diagnósticos (por exemplo: hiperinsulinismo) e pacientes que perderam seguimento há mais de 2 anos no ENDI.

Os dados foram coletados utilizando formulário desenvolvido na ferramenta REDCap (*Research Electronic Data Capture*). Posteriormente, os dados foram armazenados em planilha eletrônica Excel Microsoft Office Professional Plus 2016, realizada análise estatística utilizando o software SAS 9.4 e confecção de gráficos com software R 4.0.2. Os dados foram avaliados na forma de estatística descritiva, com cálculo de média, mediana, desvio padrão e frequências. Posteriormente, para comparar as variáveis foram utilizados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, além do coeficiente de correlação de Spearman.

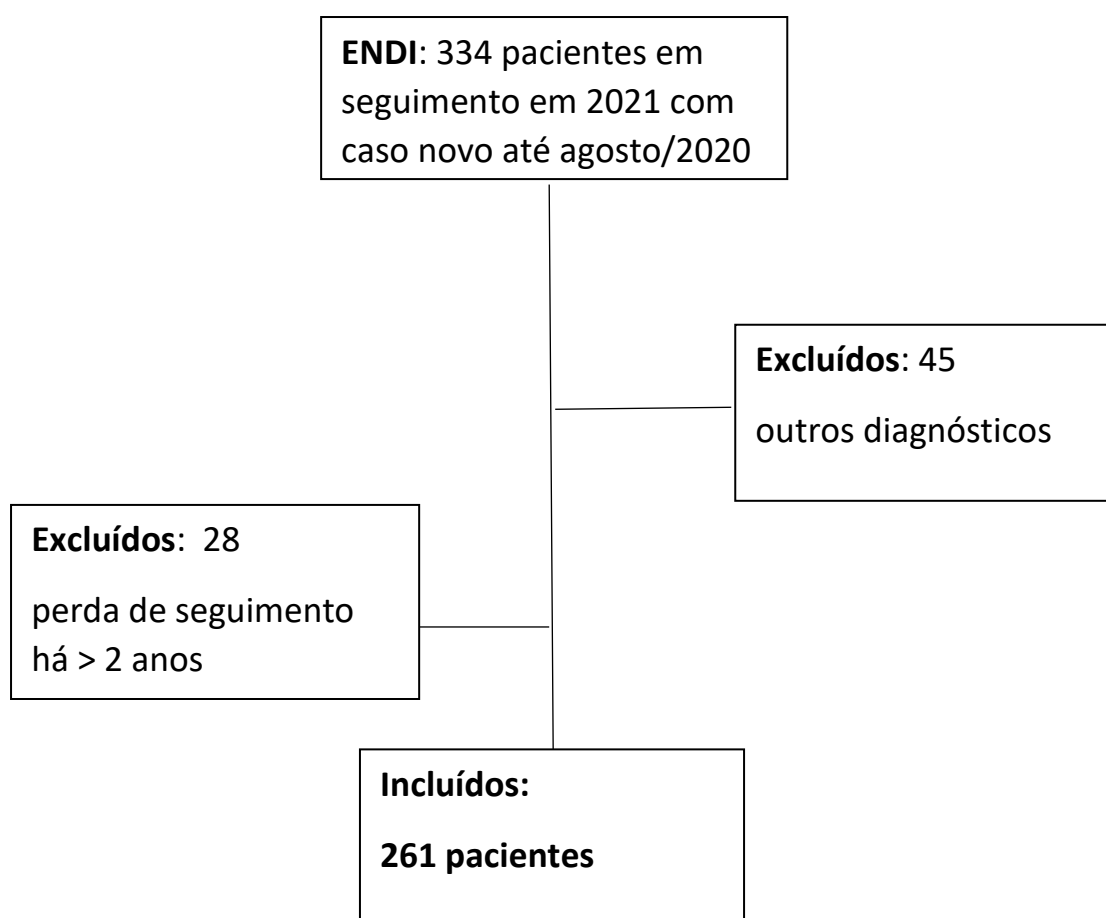
Por se tratar de estudo observacional, sem intervenção terapêutica, através de revisão de prontuário e no qual não foi revelada a identidade dos pacientes, dispensou-se o termo de consentimento livre e esclarecido.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP. Número do Parecer: 4.191.296.

6. RESULTADOS

Os prontuários dos 334 pacientes assistidos no ambulatório de Endocrinologia Diabetes Infantil (ENDI), cujo caso novo foi registrado até agosto/2020, foram revisados. Após aplicação dos critérios de exclusão, foi obtida amostra de 261 pacientes. Foram excluídos 45 pacientes por terem diagnósticos diferentes de *diabetes mellitus* e 28 pacientes por terem perdido seguimento antes de 2019, conforme descrito na figura 1.

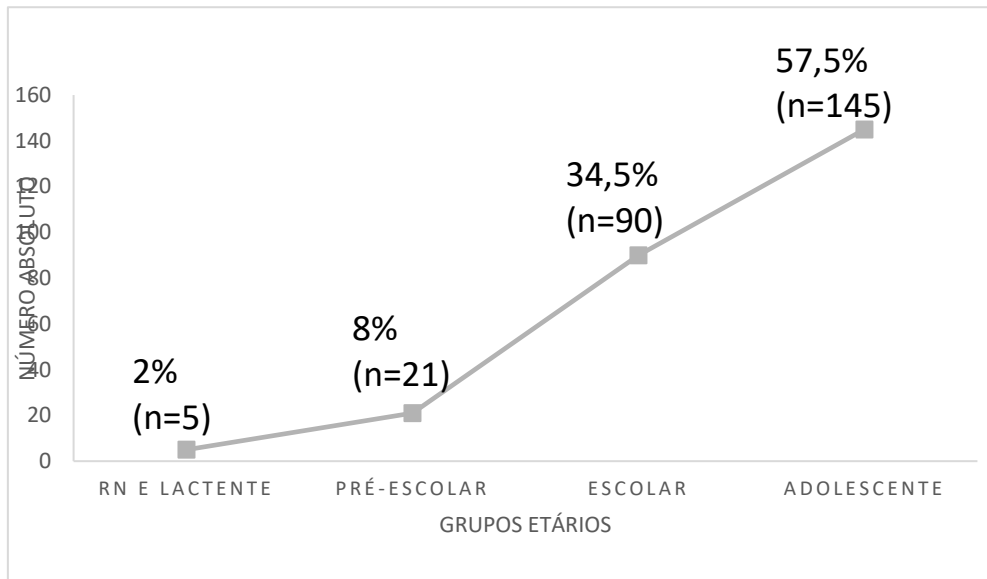
Figura 1 - Composição da amostra do estudo.



Esta amostra foi composta por 50,57% (n=132) de pacientes do sexo masculino e 49,93% (n=129) de pacientes do sexo feminino. A idade variou de 2 a 19 anos, com idade média no momento do estudo de 12,55 anos. A distribuição da idade dos pacientes no ano de 2021 está representada no gráfico 1. Quanto à cor de pele, foram classificados dentre as cores declaradas: branca 72,41% (n=189), preta 6,13% (n=16), parda 20,30% (n=53) e outras/sem descrição 1,14% (n=3).

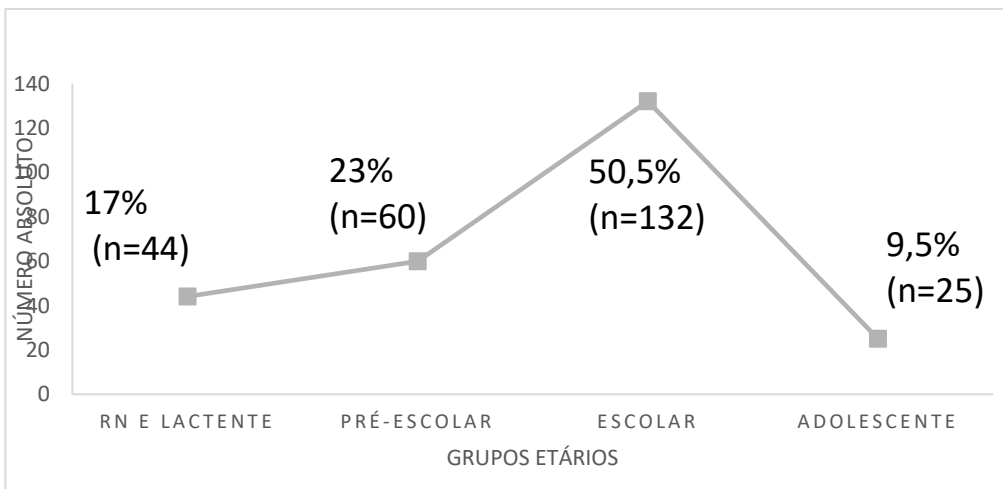
A idade ao diagnóstico variou de 0 a 17 anos, com média de 7,17 anos. O tempo de doença no momento do estudo foi em média de 5,38 anos (0 a 17 anos). A distribuição dos pacientes quanto a faixa etária ao diagnóstico está representada no gráfico 2. Os indivíduos foram divididos em grupos etários, incluindo: recém-nascido (0 a 28 dias de vida), lactente (29 dias a 2 anos de idade), pré-escolar (3 a 6 anos de idade), escolar (7 a 12 anos de idade) e adolescente (13 a 19 anos).

Gráfico 1 – Distribuição em grupos etários atual (ano 2021)



Legenda: RN: recém-nascido.

Gráfico 2 – Distribuição em grupos etários ao diagnóstico



Legenda: RN: recém-nascido.

Foram avaliados os dados antropométricos dos pacientes ao diagnóstico, calculado o índice de massa corpórea (IMC) na ocasião e classificado o estado nutricional segundo as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS) para crianças entre 0 e 5 anos (2006) e entre 5 e 19 anos (2007), conforme anexos A-D. Não havia dados antropométricos registrados no momento do diagnóstico de apenas um paciente. Dos demais, 9,23% (n=24) foram classificados como magreza; 63,46% (n=165) como eutrofia; 16,15% (n=42) como sobrepeso e 11,15% (n=29) como obesidade. Na tabela 1 está descrito características gerais dos sujeitos do estudo.

Tabela 1 – Características gerais da população

Característica	N	Frequência (%)
Sexo		
Feminino	129	49,4
Masculino	132	50,6
Cor da pele		
Branca	189	72,4
Preta	16	6,1
Parda	53	20,3
Outras/SD	3	1,2
Classificação Nutricional (CN)		
Magreza	24	9,2
Eutrofia	165	63,2
Sobrepeso	42	16,1
Obesidade	29	11,1
SD	1	0,4

Legenda: N: número de pacientes. SD: sem descrição. CN: caso novo (ao diagnóstico).

Quanto ao tipo de *diabetes mellitus*, os pacientes foram classificados de acordo com o Consenso ISPAD de 2018 em: diabetes mellitus tipo 1 com 86,21% (n=225); diabetes mellitus tipo 2 com 3,07% (n=8); formas monogênicas, divididas em MODY com 3,45% (n=9) e diabetes neonatal com 0,77% (n=2); doença do pâncreas exócrino, na qual está inclusa diabetes associada a fibrose cística, com 1,53% (n=4); outras formas, com um caso de lipodistrofia, representante dos defeitos genéticos de ação da insulina; e um caso associado a síndromes, representado pela síndrome de Wolfram. Além dessas categorias bem estabelecidas, 4,21% (n=11) foram classificados como sem definição devido à dúvida diagnóstica.

Em relação à abertura do quadro, 44,44% (n=116) abriram o quadro em vigência de cetoacidose diabética (CAD), enquanto 44,44% (n=116) não estavam em CAD e os outros 11,11% (n=29) abriram o quadro em serviço externo e não havia descrição quanto à presença de CAD. Quando separados por etiologia, 51,11% (n=115) dos pacientes com DM1 abriram o quadro em CAD, enquanto 36,44% (n=82) não estavam em CAD e 12,44% (n=28) sem informação em prontuário devido a diagnóstico externo. Quanto aos indivíduos com diagnóstico de DM2, 12,50% (n=1) paciente apresentou CAD na abertura e os demais 87,50% (n=5) não estavam em CAD. Quanto à classificação da CAD, a maioria 36,21% (n=42) abriram o quadro em CAD grave, sendo todos pacientes classificados como DM1. Dos 25,86% (n=30) que abriram em CAD moderada, um tem diagnóstico de DM2 e os demais DM1. E aqueles que abriram em CAD leve correspondeu a 18,97% (n=22), sendo todos da categoria DM1. Os demais 18,97% (n=22) não tinham descrição quanto à classificação da CAD, sendo um deles da categoria diabetes neonatal e os demais da categoria DM1.

Quanto ao número de internações por descompensação do quadro de diabetes, incluindo internação ao diagnóstico, foi observado que 9,57% (n=25) nunca necessitaram de internações; 48,65% (n=127) internaram uma vez; 19,15% (n=50) internaram duas vezes e 22,9% (n=60) internaram três ou mais vezes, com o número máximo de 14 internações por um mesmo indivíduo. Dentre as internações, foi avaliado também, as internações em vigência de CAD. Observou-se que 44,06% (n=116) nunca internaram em CAD. Dos 55,94% (n=146) que já apresentaram CAD, 41,37% (n=108) apresentaram um único episódio; 8,04% (n=21) apresentaram dois episódios e 6,51% (n=17) internaram três ou mais vezes em CAD, sendo 8 o número máximo de episódios. Quando avaliada a média de internações dentre todos os pacientes, se observou uma média de quase duas internações por paciente (1,92) e menos de uma internação por cetoacidose por paciente (0,87).

Em relação ao tratamento medicamentoso, dividiu-se a amostra em insulinoterapia, antidiabéticos orais, ambos em associação e nenhuma medicação. A maioria faz uso de insulinoterapia, totalizando 87,36% (n=228) da amostra; a associação de ambos corresponde a 6,51% (n=17); antidiabético oral apenas 1,53% (n=4) e nenhum tratamento medicamentoso 4,6% (n=12).

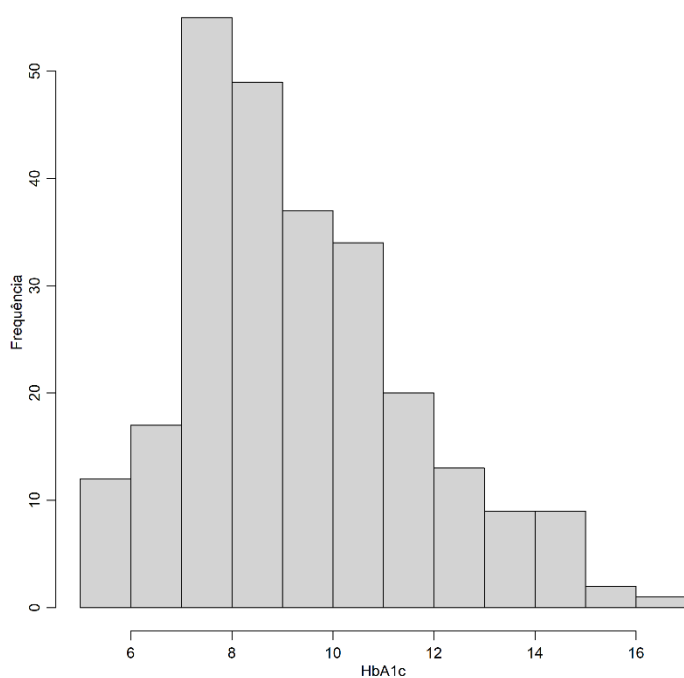
Ao especificar o tipo de insulinoterapia, foi percebido um predomínio do uso dos análogos de insulina em esquema basal-bolus com 46,12% (n=113); em segundo lugar o esquema basal-bolus com insulinas NPH e regular com 42,04% (n=103); uma

parcela menor da amostra em uso de esquema basal-bolus com NPH e insulina análoga de rápida ação com 7,35% (n=18) e tratamento com esquema de bomba de infusão contínua de insulina em 4,49% (n=11). Ainda em relação ao tratamento foi caracterizado quantas aplicações diárias de insulina eram feitas em cada esquema de tratamento. Em todos os esquemas de aplicações múltiplas diárias (esquemas basal-bolus com análogos, com NPH/regular e com NPH/ análogo rápido) foi detectado predomínio de 4 ou mais aplicações diárias. Em relação à realização de contagem de carboidratos nos pacientes em uso de insulino terapia, apenas 17,14% (n=42) o fazem. Quanto ao antidiabético oral utilizado, a metformina predominou com 95,24% (n=20) dos casos e apenas 4,76% (n=1) estava em uso de glibenclamida.

Quando pesquisado a respeito de como os pacientes fazem sua monitorização da glicemia, a grande totalidade, correspondendo a 96,16% (n=251) o fazem por meio da automonitorização da glicemia capilar através da ponta de dedo e glicosímetro; apenas 3,83% (n=10) dispõe de sistema de monitorização contínua de glicose em líquido intersticial por meio de dispositivos. Diante desta realidade da população em estudo, utilizou-se a hemoglobina glicada (HbA1c) como métrica para o controle glicêmico dos pacientes.

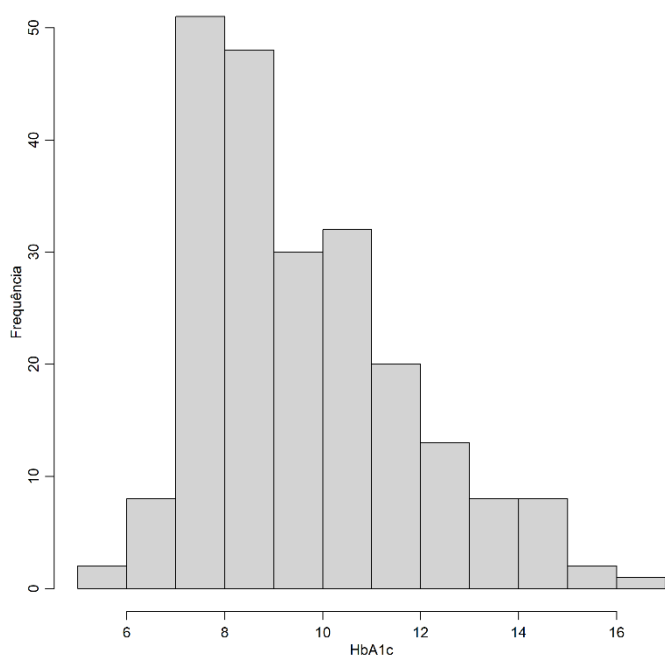
Para o estudo da HbA1c foi obtida a média das três últimas dosagens para se obter o controle glicêmico do último ano. Foram incluídos de um a três valores por paciente a depender das datas, incluindo apenas aquelas que datavam de 2019 a 2021 e excluiu-se o primeiro valor, quando este era correspondente ao diagnóstico, visto que nesta ocasião o paciente ainda não estava em vigência de tratamento. Dos 261 pacientes, 2 foram excluídos desta análise, pois a hemoglobina glicada mais recente não estava inclusa no período estabelecido. As médias da HbA1c variaram de 5,0% a 16,23%, com um valor médio de 9,33% e mediana de 8,92%. Na figura 2 está representado o histograma das frequências (em número absoluto) das médias das HbA1c de toda a amostra e a figura 3 representa apenas dos pacientes portadores de DM1. Observa-se um predomínio dos pacientes, em ambos, na faixa de HbA1c entre 7-9%.

Figura 2 - Média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com *diabetes mellitus* de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.



Legenda: HbA1c: hemoglobina glicada.

Figura 3 - Média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.



Legenda: HbA1c: hemoglobina glicada.

A variável média das três últimas HbA1c foi analisada quanto ao sexo dos pacientes, tipo de *diabetes mellitus*, tempo de doença, ao esquema de insulinoterapia em uso, realização ou não de contagem de carboidratos e quanto à adesão ao tratamento. Em relação ao sexo, não houve diferença nos níveis de HbA1c entre ambos. Observou-se que a média entre o sexo feminino foi de 9,4% ($\pm 2,3$) e masculino 9,2% ($\pm 2,3$) e p-valor = 0,79 quando aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Na tabela 2 está representada a variação da hemoglobina glicada quanto aos tipos de *diabetes mellitus*.

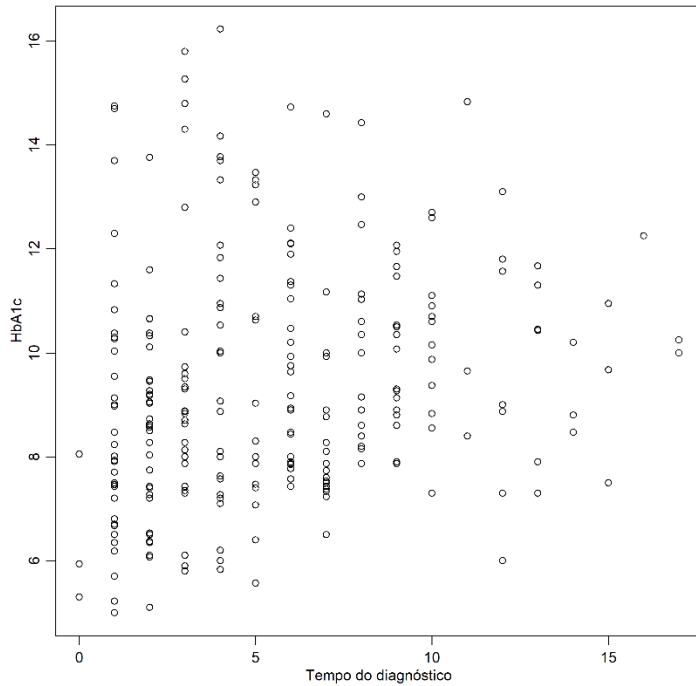
Tabela 2 - Variação da média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada nos diferentes tipos de *diabetes mellitus*

Tipo de Diabetes	N	(%)	Média HbA1c (%)	DP
Diabetes tipo 1	225	86,2	9,6	2,1
Diabetes tipo 2	8	3,1	8,2	2,9
MODY	9	3,4	5,9	0,3
Neonatal	2	0,8	9,8	0,8
Assoc. FC	4	1,5	5,9	0,5
Sem definição	11	4,2	8,5	2,5
Outras	2	0,8	8,5	1,2

Legenda: N: número de pacientes. HbA1c: hemoglobina glicada. DP: desvio padrão. FC: fibrose cística.

Quando estudada a correlação da idade atual dos pacientes e valores da HbA1c, pelo coeficiente de correlação de Spearman, foi observada uma correlação significativa, positiva, mas de intensidade fraca (coeficiente 0,16). Da mesma forma, quando analisado o tempo de doença de todos os pacientes e a média da HbA1c foi observada uma correlação significativa, positiva, mas de intensidade fraca, conforme representado no gráfico 3. De forma semelhante, está representado no gráfico 4 apenas os pacientes portadores de DM1.

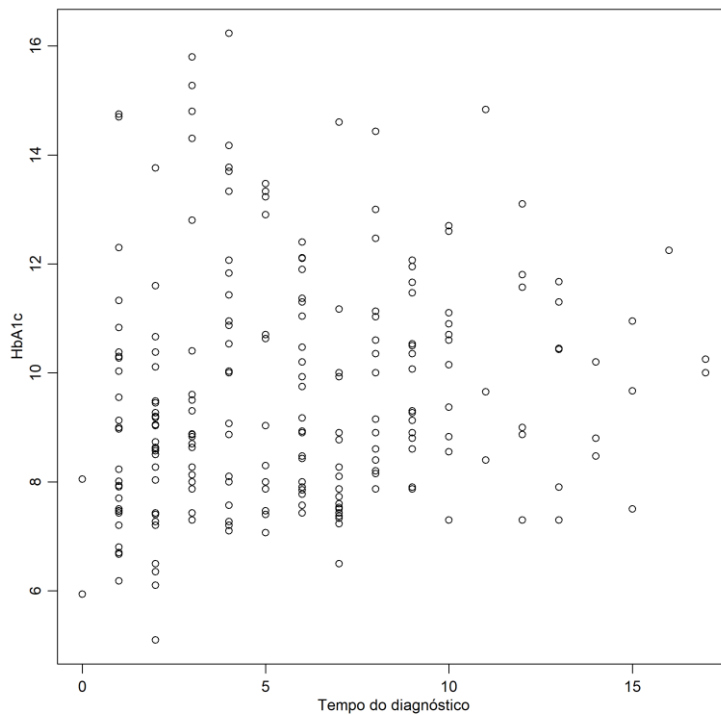
Gráfico 3 – Correlação da média de hemoglobina glicada com o tempo de doença (todos os pacientes)



Coeficiente de correlação de Spearman: p-valor <0,01. Correlação: 0,25.

Legenda: HbA1c: hemoglobina glicada.

Gráfico 4 – Correlação da média da hemoglobina glicada com o tempo de doença (DM1)

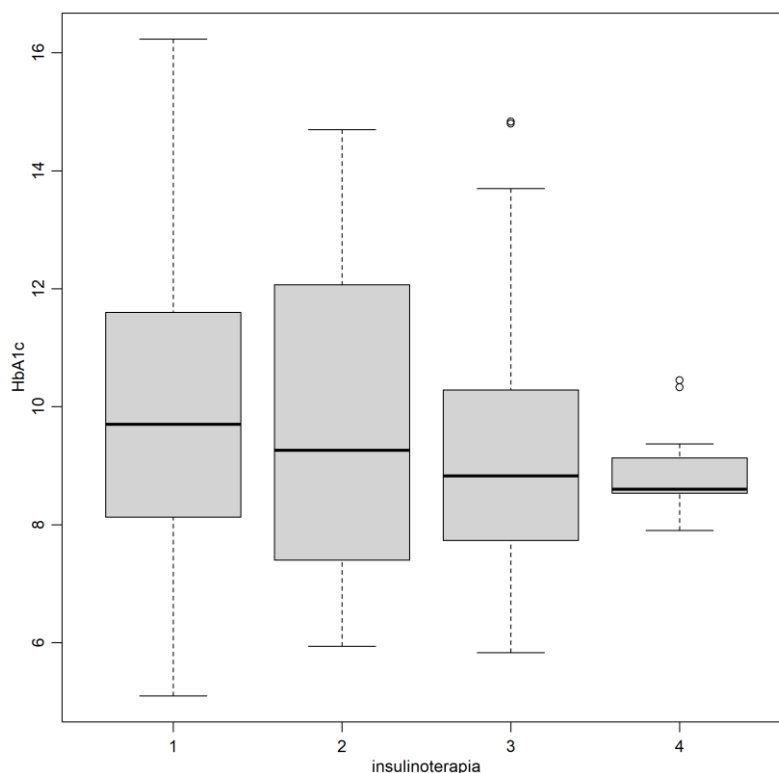


Coeficiente de correlação de Spearman: p-valor <0,01. Correlação: 0,19.

Legenda: HbA1c: hemoglobina glicada.

Na figura 4 está o bloxplot representando a variação da hemoglobina glicada em relação aos quatro tipos de insulinoterapia adotadas em todos os pacientes em uso de insulina. No boxplot 4.1 está representado o esquema NPH/regular, com a HbA1c variando de 5,1% a 16,2%, mediana 9,7% e média 10,0% ($\pm 2,45$). No boxplot 4.2 está representado esquema NPH/ análogo rápido, com a HbA1c variando de 5,9% a 14,7%, mediana 9,3% e média 9,8% ($\pm 2,93$). No boxplot 4.3 está representado esquema somente com análogos, com a HbA1c variando de 5,8% a 14,8%, com mediana de 8,8% e média 9,1 % ($\pm 1,79$). E no boxplot 4.4 está representado os pacientes em uso de sistema de infusão contínua de insulina (SICI), com HbA1c variando de 7,9% a 10,45% com mediana de 8,6% e média de 8,9% ($\pm 0,85$). Nesta avaliação, houve diferença entre os grupos 1 e 3, através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (p-valor = 0,03).

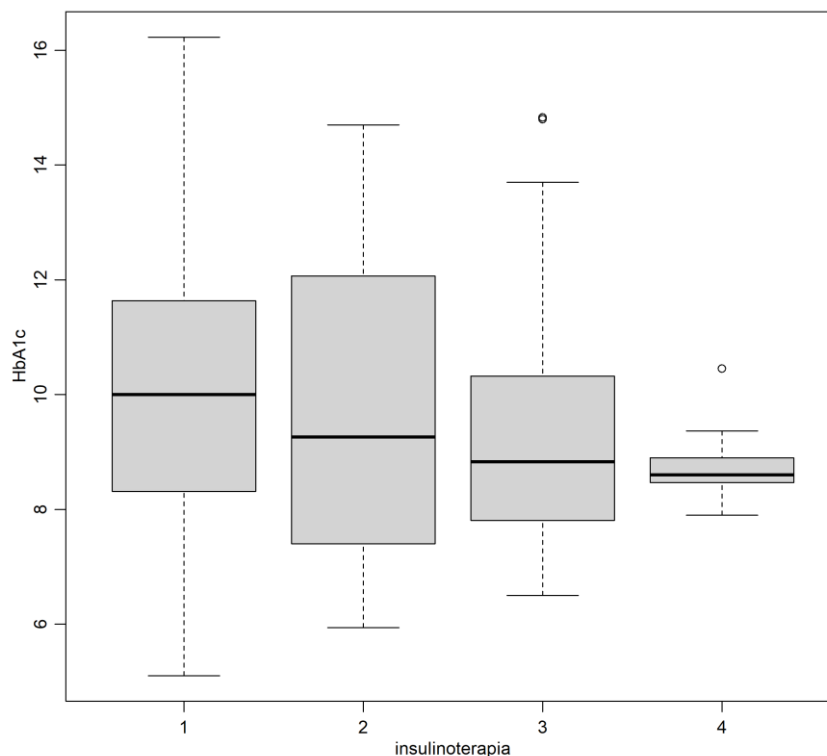
Figura 4 - Variação da média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com diabetes (todos os tipos em uso de insulina) de janeiro de 2019 a dezembro de 2021 em uso de quatro esquemas de insulinoterapia.



Legenda: 1.NPH/Regular; 2. NPH/análogo rápido; 3. Análogos; 4. Sistema de infusão contínua de insulina.

Na figura 5, por sua vez, está o bloxplot representando a variação da hemoglobina glicada em relação aos quatro tipos de insulinoterapia adotadas, apenas nos pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 1. No boxplot 5.1 está representado o esquema NPH/regular, com a HbA1c variando de 5,1% a 16,2%, mediana de 10,2% e média 10,2% ($\pm 2,33$). No boxplot 5.2 está representado esquema NPH/ análogo rápido, com a HbA1c variando de 5,9% a 14,7%, mediana 9,3% e média 10,8% ($\pm 2,9$). No boxplot 5.3 está representado esquema somente com análogos, com a HbA1c variando de 6,5% a 14,8%, com mediana de 8,8% e média 9,1 % ($\pm 1,8$). E no boxplot 5.4 está representado os pacientes em uso de SICI, com HbA1c variando de 7,9% a 10,4% com mediana de 8,6% e média de 8,7% ($\pm 0,74$). Quando avaliado a diferença estatística entre as hemoglobinas glicadas nos diferentes esquemas de tratamento, foi observada diferença significativa apenas entre o esquema 1 (NPH/regular) e esquema 3 (análogos), através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (p-valor < 0,01).

Figura 5. Variação da média das três últimas dosagens de hemoglobina glicada dos pacientes com diabetes tipo 1 de janeiro de 2019 a dezembro de 2021 em uso de quatro esquemas de insulinoterapia.



Legenda: 1.NPH/Regular; 2. NPH/análogo rápido; 3. Análogos; 4. Sistema de infusão contínua de insulina.

Ainda em relação à insulino-terapia, dentre os pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, foram avaliados os valores de hemoglobina glicada quanto ao número de aplicações diárias nos esquemas de múltiplas aplicações diárias (NPH/Regular, NPH/análogo rápido, análogos). Não houve diferença significativa nas médias das hemoglobinas glicadas com os diferentes esquemas, conforme está demonstrado nas tabelas 3,4 e 5.

Tabela 3 - Variação da média da hemoglobina glicada em paciente DM1 quanto ao número de aplicações no esquema NPH/Regular

Nº de aplicações/dia	N	Média HbA1c (%)	DP
2, 3 ou 4	10	9,5	2,9
5	78	10,3	2,2

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney: p-valor =0,27

Legenda: N: número de pacientes. HbA1c: hemoglobina glicada. DP: desvio padrão.

Tabela 4 - Variação da média da hemoglobina glicada em paciente DM1 quanto ao número de aplicações no esquema NPH/análogo rápido

Nº de aplicações/dia	N	Média HbA1c (%)	DP
4	3	7,6	1,3
5	15	10,2	2,9

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney: p-valor =0,25

Legenda: N: número de pacientes. HbA1c: hemoglobina glicada. DP: desvio padrão.

Tabela 5 - Variação da média da hemoglobina glicada em paciente DM1 quanto ao número de aplicações no esquema com análogos de insulina

Nº de aplicações/dia	N	Média HbA1c (%)	DP
2 ou 3	40	9,3	2,3
4	49	9,1	1,4
5	19	9,0	1,4

Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis: p-valor =0,94

Legenda: N: número de pacientes. HbA1c: hemoglobina glicada. DP: desvio padrão.

Quando avaliada a variação da hemoglobina glicada nos pacientes em insulino-terapia com contagem de carboidrato (pacientes portadores de DM1 e DM neonatal), foi observado que a Hba1c nos pacientes que fazem contagem variou de 6,5% a 12,6% com mediana de 8,6% e média de 8,8% ($\pm 1,36$); enquanto aqueles que

não o fazem, tiveram a HbA1c variando de 5,1% a 16,2%, com mediana de 9,3% e média de 9,7% ($\pm 2,3$). Vale ressaltar, que dentre esses pacientes, estavam inclusos portadores de DM1, DM2, DM associado a FC, sem definição e outros tipos. Houve diferença significativa entre os grupos (p -valor=0,02) quando aplicado teste não paramétrico de Mann-Whitney. Quando avaliado apenas os pacientes portadores de DM1, foi observado um resultado semelhante. A Hba1c nos pacientes que fazem contagem variou de 6,5% a 12,6% com mediana de 8,6% e média de 8,7% ($\pm 1,37$); enquanto aqueles que não o fazem, tiveram a HbA1c variando de 5,1% a 16,2%, com mediana de 9,3% e média de 9,7% ($\pm 2,3$). Houve diferença significativa entre os grupos (p -valor < 0,01) quando aplicado teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Dos 261 pacientes, 41,76% ($n=109$) continham em seus prontuários descrição de má adesão ao tratamento. A má adesão consiste na omissão de doses de insulina, automonitorização de glicemia insuficiente, faltas frequentes ou falta de suporte familiar e/ou problemas sociais que interferem no seguimento adequado. Devido ao contexto da pandemia pelo vírus Sars-Cov-2, com seu período mais crítico nos anos de 2020 e 2021, que coincide com o período de coleta de dados, não foi possível estabelecer critérios objetivos de má-adesão ao tratamento, visto que muitas faltas foram ocasionadas pelas restrições de atendimento. Diante disso, foi considerada a avaliação subjetiva do médico assistente e sua descrição em prontuário. Quando avaliada a variação da hemoglobina glicada desses pacientes, observou-se uma média de 10,7% ($\pm 2,3$). Já nos indivíduos sem descrição de má adesão, foi observada uma média de HbA1C de 8,3% ($\pm 1,57$). Após aplicação de teste não paramétrico de Mann-Whitney, foi observada uma diferença significativa entre os grupos (p -valor < 0,01). Vale ressaltar que dessa amostra de pacientes com má adesão, 43,12% ($n=47$) necessitaram de avaliação do serviço social ou até mesmo do conselho tutelar, com necessidade de institucionalização temporária de duas crianças.

No presente estudo também foi avaliada a presença de comorbidades nos pacientes diabéticos. A amostra foi dividida entre pacientes que possuem uma doença de base como causa do *diabetes mellitus*; aqueles que possuem uma segunda (ou mais) doenças auto-imunes; obesidade; dislipidemia; transtornos psiquiátricos e outras (rinite, asma, dermatite atópica, atraso do desenvolvimento neuro-psicomotor, epilepsia, síndrome de down, arritmia cardíaca, glicogenose, artrite idiopática juvenil, dentre outras).

Dos 261 pacientes, 44,82% (n=117) apresentavam pelo menos uma das comorbidades descritas acima, conforme representado na tabela 6. Oito apresentavam doença de base como etiologia do *diabetes mellitus*, incluindo 2 casos de síndrome de Prader-Willi, 4 casos de fibrose cística, 1 caso de lipodistrofia e 1 caso de síndrome de Wolfram. Em relação à presença de uma segunda (ou mais) doença auto-imune, observou-se 18,80% (n=22) dos indivíduos, sendo descritas as seguintes doenças: hipotireoidismo, doença celíaca e doença de Graves. Quanto à obesidade, 20,5% (n=24) da amostra possui essa comorbidade; 19,65% (n=23) tem dislipidemia; 17,95% (n=21) tem diagnóstico de algum transtorno psiquiátrico, dentre eles, ansiedade e transtorno depressivo. Vale ressaltar que alguns indivíduos apresentam mais de uma das comorbidades descritas.

Tabela 6 – Comorbidades presentes nos pacientes com *diabetes mellitus*

Comorbidade	N	Frequência (%)
Sim	117	44,8
Não	144	55,2
Causa do DM		
Fibrose cística	4	3,4
Síndrome de PW	2	1,7
Lipodistrofia	1	0,8
Síndrome de Wolfram	1	0,8
Doenças auto-imunes*	22	18,8
Obesidade	24	20,5
Dislipidemia	23	19,6
Transtornos psiquiátricos**	21	17,9
Outras comorbidades***	42	44

Legenda: N: número de pacientes. DM: *diabetes mellitus*. PW: Prader-Willi

*Hipotireoidismo, doença de Graves e doença celíaca

**Ansiedade, transtorno depressivo

***Anemia, cardiopatia, rinite/asma, glicogenose, dentre outras.

Ainda em relação às comorbidades, foi avaliado o rastreamento dos pacientes portadores de DM1 para outras doenças auto-imunes e complicações microvasculares

e macrovasculares, por meio da dosagem de TSH, anti-TPO, anti-transglutaminase, lipidograma; além da avaliação fundo de olho, albuminúria e avaliação de neuropatia diabética para os pacientes com mais de 5 anos de doença. Quanto ao último anti-TPO, observou-se positividade em 17,54% (n=40), negatividade em 80,70 (n=184) e 1,75% (n=4) sem descrição dessa dosagem. Quanto à anti-transglutaminase, foi observado positividade em 1,75% (n=4) da amostra, negatividade em 95,61% (n=218) e 2,63% (n=6) de ausência desse dado. Em relação ao lipidograma, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o valor do LDL, com ponto de corte de 100 mg/dL. Foi observado LDL normal (abaixo de 100 mg/dL) em 54,7% (n=143) dos pacientes, 37,93% (n=99) acima de 100 mg/DI, 0,76% (n=2) com valor indeterminado devido a hipertrigliceridemia e 6,51% (n=17) sem registro de dosagem de lipidograma no sistema.

Quanto aos pacientes com diagnóstico de DM1 há mais de 5 anos ou DM2 ao diagnóstico, foram observados os seguintes dados: fundo de olho realizado em 81,39% (n=105) dos pacientes com indicação, dentre os quais, todos estavam sem sinais de retinopatia diabética; albuminúria dosada em 88,37% (n=114) dos pacientes com indicação, com resultado negativo em 95,61% (n=109); avaliação de neuropatia diabética em apenas 9,30% (n=12) dos 129 paciente com indicação de fazê-lo.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu conhecer detalhadamente o perfil clínico e laboratorial dos pacientes em seguimento no ambulatório de diabetes infantil (ENDI) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), centro de referência no tratamento de diabetes infantil em Ribeirão Preto e nos outros 25 municípios situados em seu Departamento Regional de Saúde (DRS XIII) (NEPH, 2022).

Dentre os 261 indivíduos inclusos no estudo, observou-se uma discreta prevalência de pacientes do sexo masculino (50,57%), autodeclarados de cor branca (72,41%), com média de idade de 12,55 anos. A idade ao diagnóstico mais prevalente foi na fase escolar, com média de 7,17 anos, nutricionalmente eutróficos e classificados como DM1 em 86,21% dos casos. A epidemiologia observada é compatível com a descrita na literatura. De acordo com *ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018*, em contraste com a maioria dos distúrbios autoimunes, que afetam desproporcionalmente as mulheres, no caso do DM1 não é observado esta diferença em todas as populações. E no caso dos adolescentes e adultos jovens, observa-se em todos os países, uma prevalência maior no gênero masculino (ISPAD, 2018).

O DM1 é a forma mais comum de diabetes na infância e sua frequência varia entre 85-95% em diferentes regiões do mundo. Esta variabilidade se origina do número de crianças com DM2 e MODY. A frequência de DM1, DM2 e MODY são 85,6%, 10,8% e 1,2%, respectivamente, no estudo SEARCH (USA). Enquanto esses índices são 95,5%, 1,3% e 1,5%, respectivamente, no estudo SWEET (Europa) (HALILOGLU *et al*, 2017). De forma semelhante, encontramos na população do presente estudo o predomínio de DM1, com 86,21% dos casos, DM2 em 3,07% e formas monogênicas em 4,22% (3,45% MODY e 0,77% DM neonatal).

Quando uma criança apresenta cetoacidose diabética (CAD) no diagnóstico de diabetes tipo 1, geralmente há história prévia de várias semanas com os sintomas clássicos de diabetes (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso). A CAD pode levar a complicações com risco de morte, danos neurológicos persistentes e está relacionada a pior controle glicêmico a longo prazo. O início do DM1 varia muito entre os países, a taxa global ajustada da prevalência de CAD entre 2006 e 2016 em 13 países, foi de 29,9% (NAGL *et al*, 2022). Porém, essa frequência varia a depender da região, podendo variar de 15 a 70% dos casos na Europa e na América do Norte.

(SOUZA *et al*, 2019). Segundo levantamento feito por Mruichi *et al* (2012), a incidência de CAD na abertura do quadro de DM1 em um único centro terciário público foi de 67%. Já em estudo multicêntrico publicado por Negrato *et al* (2012), em que foram avaliados pacientes de 20 cidades das cinco regiões brasileiras, foi observada uma incidência de 42,3%. Mais recentemente, em 2019, Souza L *et al*, publicaram estudo em que mostrou abertura de quadro em CAD na região sul do país em 58,8% dos casos. Dentre eles, 41% em CAD leve, 24,1% CAD moderada e 34,9% CAD grave. Na casuística em estudo, quando avaliado apenas os pacientes com DM1, os dados são semelhantes ao descrito na literatura, onde foi observada uma incidência de 51,1% de abertura de DM1 em CAD, porém com a maior prevalência de casos de CAD grave (36,2%).

Com o advento das novas tecnologias para monitorização glicêmica, como os dispositivos de monitorização contínua de glicose em líquido intersticial e o conceito de tempo no alvo (*time in range*), o uso da HbA1c como avaliação de controle glicêmico deixa de ser o padrão-ouro, por não refletir a variabilidade glicêmica (BECK *et al*, 2019). Porém, para os pacientes em estudo, assistidos em hospital da rede pública, a Hba1c, associada à automonitorização de glicemia capilar (AMGC), ainda são de extrema importância para esta avaliação.

A média de hemoglobina glicada dos pacientes variou de 5,0% a 16,23% com mediana de 8,92%. Além disso, foi percebida uma maior frequência das hemoglobinas glicadas entre os valores entre 7-9%, corroborando a hipótese do atual estudo. Não houve diferença da HbA1c entre os dois sexos. Em estudo brasileiro realizado em três centros de referência (FAMERP, UNICAMP e Conjunto Hospitalar do Mandaqui) em 2009, foi observado que a média da HbA1c dos 239 pacientes portadores de DM1 variou de 4,6 a 17,9% ($10 \pm 2,3\%$). Além disso, não se observou, também, diferença entre os gêneros dos pacientes (feminino = $10,1 \pm 2,4\%$; masculino $9,9 \pm 2,2\%$; $p=0,49$) (JOSE *et al*, 2009). Outro estudo multicêntrico nacional, publicado em 2020, no qual foram incluídos 367 pacientes adolescentes ($16,4 \pm 1,9$ anos) com DM1 de 14 clínicas públicas em 10 cidades brasileiras, constatou-se que a HbA1c variou de $9,6 \pm 2,4\%$ (GOMES *et al*, 2020).

Já no âmbito internacional, foram avaliados, em estudo realizado na Califórnia em 2020, 264 jovens portadores de DM1 e comparados parâmetros, incluindo HbA1c, quanto a monitorização de glicemia, se realizada com dispositivos de monitorização contínua ou não. Nos pacientes que não realizavam monitorização contínua, que se

assemelha à realidade dos indivíduos do presente estudo, a média ajustada da HbA1c foi de 9,7%, já o grupo dos usuários consistentes de monitorização contínua, teve a média ajustada da HbA1c de 8,6% (ADDALA, 2020).

Quanto ao tipo de diabetes, os maiores valores de HbA1c foram dos pacientes com DM1 e DM neonatal, enquanto os menores valores correspondiam aos pacientes com MODY ou DM associado à fibrose cística. Foi observada uma correlação positiva, tanto em relação à idade dos pacientes, quanto entre tempo de diagnóstico e maiores valores de HbA1c. Em 2017, um grupo de 56 pacientes assistidos em hospital público terciário de Sorocaba (São Paulo) foi estudado e observou-se mau controle (HbA1c > 9%) em 57,2% (n=32) dos pacientes. Além disso, quando comparadas as idades dos indivíduos, aqueles com mau controle tinham maiores idades (mediana de 12 anos e média de 12,2 anos), principalmente composto por adolescentes. Este achado reflete a maior dificuldade, em geral, dos adolescentes de aceitação da doença quando comparados a crianças, pois enquanto essas ainda dependem dos cuidados dos pais ou responsáveis, aqueles são convocados a responsabilizar-se pela própria saúde. Além da imaturidade e das dificuldades na aquisição do autocontrole, também as mudanças hormonais podem tornar o controle da glicemia mais desafiador. (PELLICCIARI *et al*, 2017).

Chase e colaboradores, em 2008, compararam os esquemas de insulinoterapia com insulina glargina x NPH como insulina basal no regime de múltiplas aplicações diárias em adolescentes com DM1. Foi observado que a insulina glargina é pelo menos tão eficaz no controle glicêmico em crianças e adolescentes quanto a insulina NPH, especialmente em pacientes com valores de HbA1c mais elevados no início do tratamento. Na casuística do presente estudo, foi observado um melhor controle nos pacientes com DM em uso do esquema basal-bolus com análogos em comparação com esquema NPH/Regular. Porém, quanto ao número de aplicações diárias, não houve um melhor controle com mais aplicações (6 ou mais no esquema NPH/Regular e 5 no esquema com análogos ou NPH/análogo rápido) nos pacientes portadores de DM1.

Um bom controle metabólico está diretamente relacionado a menor risco de evolução para complicações crônicas nos pacientes com diabetes mellitus. A DCCT concluiu que há uma redução de aproximadamente 60% no risco de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas em pacientes com bom controle. A cada 1% de

redução nos níveis de HbA1c, afeta significativamente a prevenção de complicações microvasculares (JOSE *et al*, 2009).

A prevalência das complicações microvasculares nos pacientes do presente estudo foi baixa comparada a outros centros brasileiros. Dos pacientes com DM1 há mais de 5 anos ou DM2, não foi constatado nenhum sinal de retinopatia diabética dentre os pacientes rastreados. E quanto à albuminúria, 4,4% dos pacientes rastreados apresentaram albuminúria positiva. Em 2021, foi publicado estudo multicêntrico, em que foi avaliado a prevalência de complicações crônicas relacionadas ao DM1 em adolescentes brasileiros de 14 clínicas públicas em 10 cidades brasileiras. Este estudo descobriu que 31,4% da coorte de adolescentes, pertencentes a uma população altamente miscigenada, apresentou pelo menos uma complicação microvascular do DM1. A doença mais prevalente foi a nefropatia diabética, encontrada em 14% dos adolescentes em estudo, seguida da neuropatia autonômica cardiovascular em 12,5% dos casos (GOMES *et al*, 2021).

Vale ressaltar ainda sobre o rastreo das complicações crônicas associadas ao diabetes, a detecção de falha no que tange ao adequado rastreo. O rastreo da doença renal diabética foi realizado em 88,4% dos pacientes com indicação. Em relação à doença ocular diabética, o percentual foi ainda menor, de 81,4% dos pacientes com indicação. E o dado mais crítico foi relacionado ao rastreo da neuropatia diabética, em que houve registro de avaliação em apenas 9,3% dos casos.

Diante do exposto, e como último objetivo do presente trabalho (elaboração de propostas para intervenções necessárias para aprimoramento a partir dos dados encontrados), foi idealizada a criação de formulário eletrônico no sistema ATHOS do HCFMRP-USP com checklist do protocolo necessário para seguimento e rastreo de pacientes portadores de *diabetes mellitus*, desde as dosagens seriadas de hemoglobina glicada, até os exames periódicos de rastreo das complicações crônicas. O formulário intitulado “Protocolo de *diabetes mellitus*” foi aprovado pela Comissão de Avaliação de Prontuários e Óbitos (CAPO) da instituição e está na espera para confecção e implementação no prontuário eletrônico do sistema ATHOS por parte da equipe de tecnologia de informação (TI). O esboço do formulário está representado na figura 6.

Figura 6 - Esboço formulário eletrônico “Protocolo *diabetes mellitus*”

PROTOCOLO DIABETES MELLITUS – ESBOÇO

Tipo de diabetes mellitus: _____

Tempo de diagnóstico: _____

A depender das respostas anteriores, aparecerão as opções para preencher os exames (com a data) conforme necessário. Para facilitar, recuperar automaticamente os exames.

- DM1/ MODY/ Neonatal/ Associado a fibrose cística
 - Hemoglobina glicada (a cada 3 meses)
 - TSH (anual)
 - Anti-TPO (anual)
 - Anti-transglutaminase e dosagem de IgA (a cada 2 anos)
 - Lipidograma (anual)
 - Fundo de olho (a partir de 5 anos de diagnóstico - anual)
 - Albuminúria (a partir de 5 anos de diagnóstico - anual)
 - Avaliação neuropatia diabética (a partir de 5 anos de diagnóstico - anual)

- DM2:
 - Hemoglobina glicada (a cada 3 meses)
 - Lipidograma (anual)
 - Fundo de olho (anual)
 - Albuminúria (anual)
 - Avaliação neuropatia diabética (anual)

8. CONCLUSÃO

O ambulatório de Endocrinologia Diabetes Infantil (ENDI) é responsável pelo seguimento de 261 pacientes portadores de *diabetes mellitus*. O perfil clínico do ambulatório, no ano de 2021, é caracterizado predominantemente por adolescentes, com diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1, com mais de 5 anos de doença, em uso de insulinoterapia com análogos de insulina e monitorização por AMGC.

Quanto ao perfil laboratorial, foi observada um controle glicêmico, por meio da dosagem de HbA1c, com predomínio entre 7 e 9%, conforme a hipótese do estudo. Esta variável apresentou melhores valores nos grupos em tratamento com análogos de insulina, independentemente do número de aplicações diárias, e nos pacientes com menor tempo de doença.

No rastreio de comorbidades, se observou maior positividade nas doenças tireoidianas. Já no rastreio de complicações, foi identificada apenas doença renal diabética nos pacientes rastreados. Além disso, se identificou uma falha no adequado rastreio dessas complicações. Diante disso, foi proposta e aprovada a criação de formulário eletrônico “Protocolo de *diabetes mellitus*” no sistema ATHOS do HCFMRP-USP, com intuito de um melhor seguimento e adequado rastreio desses pacientes.

REFERÊNCIAS¹

- ADDALA, A.; MAAHS, D. M.; SCHEINKER, D.; CHERTOW, S.; LEVERENZ, B.; PRAHALAD, P. **Uninterrupted continuous glucose monitoring access is associated with a decrease in HbA1c in Youth with type 1 diabetes and public insurance.** *Pediatr Diabetes*. 2020;1-9.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018.** *Diabetes Care* 2018, 41 (Supplement 1), S13–S27.
- BATTELINO, T.; DANNE, T.; BERGENSTAL, R. M.; AMIEL, S. A.; BECK, R.; BIESTER, T.; BOSI, E.; BUCKINGHAM, B. A. **Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range.** *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177185; PMCID: PMC6973648.
- BECK, R. W.; BERGENSTAL, R.M.; RIDDLESWORTH, T.D.; KOLLMAN, C.; LI, Z.; BROWN, A. S.. **Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials.** *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
- DANNE, T. *et al.* **International consensus on use of continuous glucose monitoring.** *Diabetes Care* 2017;40:1631–1640
- DIMEGLIO, L. *et al.* **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes.** *Pediatric Diabetes*. 2018;19 (Suppl. 27):105-114.
- DONAGHUE, K. C.; MARCOVECCHIO, M. L.; WADWA, R. P. **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents.** *Pediatric Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27): 262–274.
- GOMES, M. B.; CALLIARI, L. E.; CONTE, D.; CORREA, C. L.; DRUMMOND, K. R. G. ; MALLMANN, F.; PINHEIRO, A. A.; MUNIZ, L. H.; LEAL, F. S. L.; MORALES, P. H.; NEGRATO, C. A. **Diabetes-related chronic complications in Brazilian adolescents with type 1 diabetes. A multicenter cross-sectional study.** *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jul;177:108895. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108895. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34090967.
- GOMES, M. B.; CALLIARI, L.E.; SANTOS, C. S.; MUNIZ, L.H.; PORTO, L.C.; SILVA, D. A., NEGRATO, C. A. **Genomic ancestry and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: A multicenter study in Brazil.** *Pediatr Diabetes*. 2020;21:727-734.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 8. ed. Bruxelas: **International Diabetes Federation**; 2017.
- MARUICHI, M. D.; TAKAMUNE, D. M.; NORONHA, R. M.; SCHECHTMAN, H. P.; BELHAUS, M. S.; KOCHI, C. **Characteristics of children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus at diagnosis. Comparison of two periods ten years apart in a University Hospital.** *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2012;57:55-8. 9.

MAYER-DAVIS, E. J. *et al.* **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents.** *Pediatric Diabetes.* 2018;19 (Suppl. 27):7–19.

NAGL, K.; WALDHÖR, T.; HOFER, S. E.; FRITSCH, M.; MERANER, D.; PRCHLA, C.; RAMI-MERHAR, B.; FRÖHLICH-REITERER, E. **Alarming Increase of Ketoacidosis Prevalence at Type 1 Diabetes-Onset in Austria—Results From a Nationwide Registry** . *Frontiers in Pediatrics,* 2022 Feb; 10:820156.doi: 10.3389/fped.2022.820156.

NEGRATO, C. A.; COBAS, R. A.; GOMES, M. B. **Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey.** *Diabet Med.* 2012;29:1142-7.

NEPH - DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE – DRS XIII RIBEIRÃO PRETO-SP. **Educação Permanente e Humanização: da interação na rede ao fortalecimento regional do Sistema Único de Saúde.** Disponível em: <http://nephrp.com.br/site/sample-page>. Acesso em: 21 Ago.2022.

PELLICCIARI, C. R.; CAMARGO, L.; NIGRI, A.; NOVO, N. **Perfil clínico e laboratorial de pacientes pediátricos com diabetes mellitus tipo 1, atendidas em um hospital público terciário de Sorocaba, São Paulo, e sua relação com a adesão ao tratamento.** *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2017;19(2):621-6.

SOCIDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** -- São Paulo: Editora Clannad, 2020.

SPERLING, M. A. *et al.* **Diabetes Melito.** *Endocrinologia Pediátrica.* 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. 708-757.

TANENBERG, R.; BODE, B.; LANE, W.; LEVETAN, C.; MESTMAN, J.; HARMEL, A. P. **Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial.** *Mayo Clin. Proc.* 2004;79(12):1521-6.

TAUSCHMANN, M.; HOVORKA, R. **Technology in the management of type 1 diabetes mellitus - current status and future prospects.** *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(8):464-75.

THE DCCT RESEARCH GROUP. **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus.** *N Engl J Med;* 329:977-86, Sep 1993.

¹De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

ANEXOS

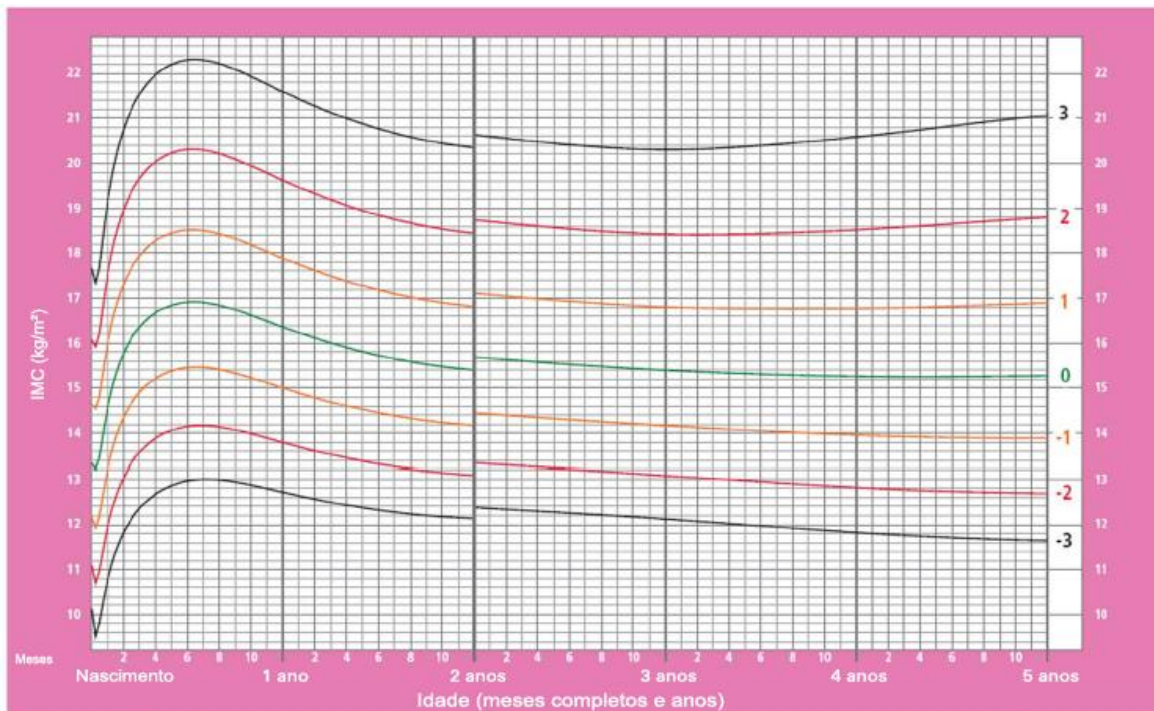
ANEXO A – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninas do nascimento aos 5 anos de idade.

ANEXO B – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninas dos 5 aos 19 anos.

ANEXO C – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninos do nascimento aos 5 anos de idade.

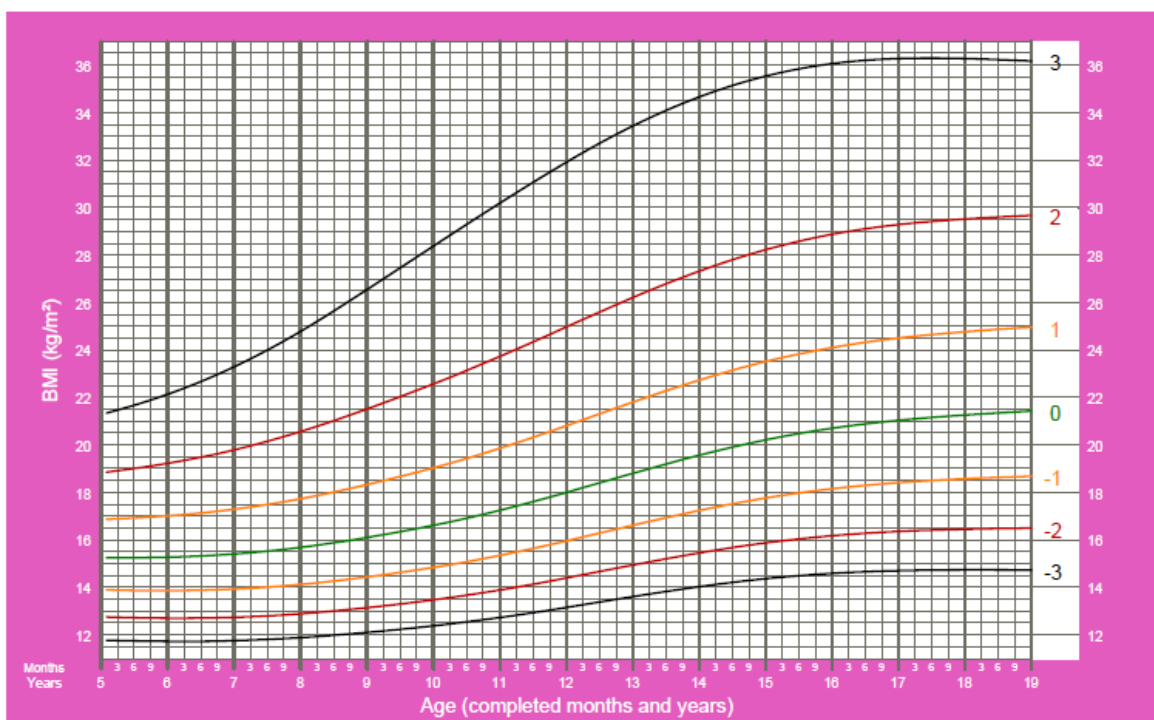
ANEXO D – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninos dos 5 aos 19 anos.

ANEXO A – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninas do nascimento aos 5 anos de idade



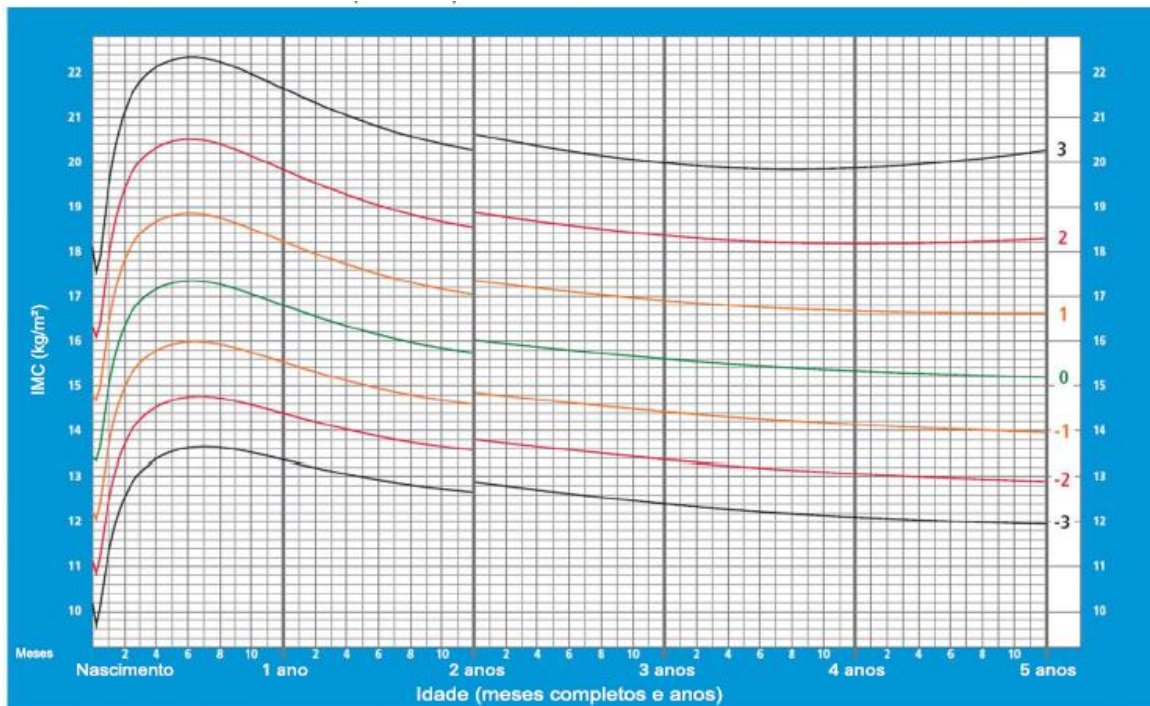
FONTE: WHO Child Growth Standards, 2006

ANEXO B – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninas dos 5 aos 19 anos.



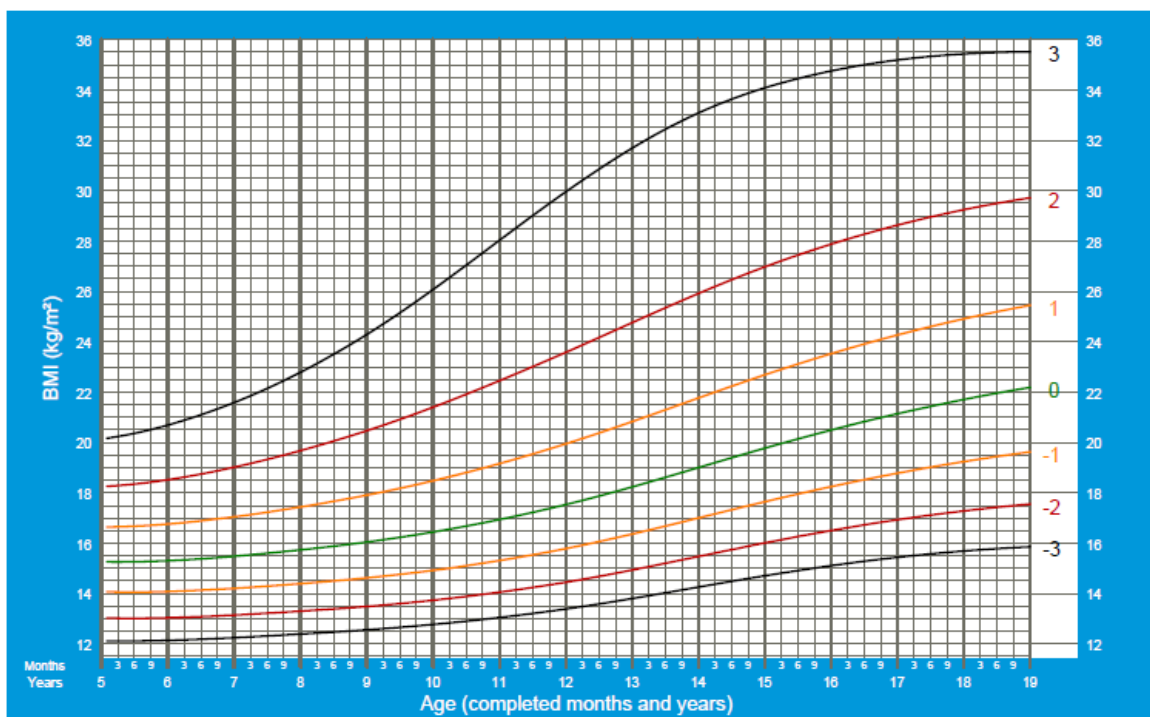
FONTE: WHO Child Growth Standards, 2007

ANEXO C – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninos do nascimento aos 5 anos de idade.



FONTE: WHO Child Growth Standards, 2006

ANEXO D – Curva de distribuição de escores-z de IMC de acordo com a idade em meninos dos 5 aos 19 anos.



FONTE: WHO Child Growth Standards, 2007