

Clinical and laboratory profile of pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes

Perfil clínico e laboratorial de pacientes pediátricos e adolescentes com diabetes tipo 1

Laura Pereira da Silva Jose¹, Adriane de A. Cardoso-Demartini¹, Raphael D. R. Liberatore Junior¹,
Maria Fernanda Vanti Macedo Paulino², Sofia Helena Valente de Lemos-Marini²,
Gil Guerra-Júnior², Albertina Gomes Rodrigues³

Resumo

Objetivo: Realizar a avaliação clínica e laboratorial dos pacientes com diabetes melito tipo 1 em três hospitais públicos em São Paulo (SP), uma vez que o diabetes melito tipo 1 é uma doença crônica que ocorre principalmente em crianças e adolescentes.

Métodos: Estudo transversal com pacientes em acompanhamento em centros de referência em São José do Rio Preto (FAMERP), Campinas (UNICAMP) e São Paulo (Conjunto Hospitalar do Mandaqui). Dados como gênero, idade, duração do diabetes, dose diária de insulina, número de aplicações diárias de insulina e hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) foram analisados.

Resultados: Foram avaliados 239 pacientes (131 do sexo feminino); a idade média foi de 13,1±4,7 anos e o tempo médio de duração do diabetes foi de 6,6±4,2 anos. As doses diárias de insulina variaram de 0,1 a 1,78 unidades/kg/dia (0,88±0,28), e 180 (74,7%) pacientes faziam somente duas aplicações por dia. A HbA_{1c} variou de 4,6 a 17,9% (10,0±2,3%).

Conclusões: Embora os hospitais incluídos neste estudo sejam centros de referência para o seguimento de pacientes com diabetes melito em três cidades do estado de São Paulo, um dos estados mais desenvolvidos do Brasil, o controle da glicemia avaliado através da HbA_{1c} não foi adequado. Isso confirma o fato de que, embora haja esforço de todos os profissionais envolvidos, grandes desafios ainda deverão ser vencidos.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):490-494: Diabetes melito, diabetes melito tipo 1, insulina, hemoglobina glicosilada.

Introdução

O diabetes melito tipo 1 (DMT1) é uma das doenças endócrinas mais sérias da infância e da adolescência. Sua incidência, que varia entre diferentes países e grupos étnicos, pode oscilar de 0,1 a 37,4/100.000 entre crianças de 0 a 14 anos¹.

Abstract

Objective: To evaluate clinical and laboratory profiles of patients with type 1 diabetes mellitus in three public hospitals in São Paulo, Brazil, since type 1 diabetes mellitus is a chronic illness that occurs mainly in the pediatric age group in the Brazilian population.

Methods: Cross-sectional study with patients followed up in reference centers in São José do Rio Preto (FAMERP), Campinas (UNICAMP) and São Paulo (Conjunto Hospitalar do Mandaqui). Data about gender, age, diabetes duration, daily insulin dose, number of daily insulin injections, and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were analyzed.

Results: Two hundred and thirty-nine patients (131 females) were evaluated; mean age was 13.1±4.7 years and mean diabetes duration was 6.6±4.2 years. Daily insulin doses ranged from 0.1 to 1.78 units/kg/day (0.88±0.28), and 180 (74.7%) patients had two daily injections. HbA_{1c} ranged from 4.6 to 17.9% (10.0±2.3%).

Conclusions: Although the hospitals included in this study are excellence centers for the follow-up of patients with diabetes in three municipalities in the state of São Paulo, one of the most developed states in Brazil, blood glucose control evaluated according to HbA_{1c} was not adequate. Findings confirm that, despite the efforts of all the professionals involved, great challenges still lie ahead.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):490-494: Diabetes mellitus, type 1 diabetes, insulin, glycosylated hemoglobin.

O objetivo do tratamento do diabetes é alcançar equilíbrio metabólico e assegurar o bem-estar do paciente. As evidências mostram que um melhor controle da glicose sanguínea reduz o risco de complicações crônicas e está associado com uma melhor qualidade de vida².

1. Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pediatric Endocrinology Section, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP.
2. Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology Unit, School of Medicine, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
3. Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology Unit, Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Jose LP, Cardoso-Demartini AA, Liberatore Junior RD, Paulino MF, de Lemos-Marini SH, Guerra-Júnior G, et al. Clinical and laboratory profile of pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):490-494.

Artigo submetido em 18.06.09, aceito em 26.08.09.

doi:10.2223/JPED.1942

Regimes intensivos de insulina têm sido sugeridos, mas o seu uso isolado não garante que o controle ideal esperado da glicose sanguínea seja alcançado. Fatores como informações sobre o diabetes, apoio de uma equipe de saúde, automonitoramento e satisfação do paciente podem estar associados de maneira mais importante a um melhor controle da doença do que um tratamento intensivo³. As recomendações feitas pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) exigem importantes mudanças no comportamento do paciente: automonitoramento da glicose sanguínea capilar três a quatro vezes por dia, quatro aplicações diárias de insulina ou uso de uma bomba de insulina, mudanças nos hábitos alimentares, prática de atividades físicas planejadas e ajuste das doses de insulina de acordo com a ingestão alimentar e os exercícios⁴.

O DCCT demonstrou que o tratamento intensivo de pacientes entre 13 e 39 anos retarda o início e a evolução de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética e que há uma associação entre os níveis de glicose sanguínea e de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) e complicações microvasculares em pacientes com diabetes⁴. A hipoglicemia é um fator limitante ao controle glicêmico intensivo, especialmente em crianças pequenas que estão sob risco de alteração cognitiva após episódios hipoglicêmicos repetitivos⁵. Embora o risco de hipoglicemia fosse maior em pacientes submetidos a terapia intensiva, os benefícios superaram o risco de hipoglicemia,⁶⁻⁸ e, portanto, o regime basal-bolus com análogos de ação rápida (aspart, lispro) oferecidos no bolus geralmente reduz os episódios de hipoglicemia e os níveis de glicemia pós-prandial, enquanto os análogos de insulina basal (detemir, glargina) tendem a reduzir particularmente o número de episódios de hipoglicemia noturna⁵.

O tratamento intensivo do diabetes é baseado na adaptação dos regimes de insulina aos resultados do automonitoramento da glicose sanguínea, e não deveriam ser determinados somente pelo número de aplicações diárias de insulina⁹. O estrito controle clínico e laboratorial e o tratamento individualizado deveriam ser determinados por uma equipe multidisciplinar. Além disso, os pacientes e suas famílias deveriam receber informações sobre o tratamento, além de serem preparados para aderir ao tratamento.

Este estudo, que foi realizado para aperfeiçoar o seguimento dos pacientes, avaliou os perfis clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes com DMT1 em três hospitais públicos que são centros de referência para os pacientes com DMT1 no estado de São Paulo.

Pacientes e métodos

Este estudo transversal foi realizado em meados de 2006, com pacientes em acompanhamento em centros de referência de DMT1 em São José do Rio Preto (FAMERP), Campinas (UNICAMP) e São Paulo (Conjunto Hospitalar do Mandaqui). Nesses três centros, uma abordagem interdisciplinar é utilizada, já que endocrinologistas pediátricos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos e orientadores trabalham juntos em sistema de consultoria quatro vezes por ano, emergência livre e contato por telefone. O seguimento foi realizado tendo

início com uma reunião de grupo com a equipe e posterior consulta individual com o médico.

Todos os pacientes e pelo menos um cuidador receberam orientação individual de um profissional da equipe (psicólogo, nutricionista e enfermeiro) com relação a uso de insulina, testes glicêmicos em ponta do dedo e planejamento alimentar. Não houve orientação referente à contagem de carboidratos.

Os pacientes foram encorajados a alterar sua dose de insulina com base nos resultados dos testes glicêmicos. A avaliação oftalmológica e as dosagens microalbuminúricas de 24 horas foram realizadas anualmente naqueles com mais de 5 anos de diabetes.

O diagnóstico de MDT1 foi estabelecido de acordo com os critérios internacionais e excluiu todos os outros tipos de diabetes. Nenhum paciente teve retinopatia ou nefropatia.

Todos os pacientes receberam insulina NPH, seringas e tiras de teste de glicose fornecidas pelo estado. Análogos de insulina, bombas e canetas não foram fornecidas.

Os prontuários médicos de 239 pacientes foram revisados, e coletou-se dados sobre gênero, idade, duração da doença, dose diária de insulina, número de aplicações diárias de insulina, uso de glicômetro para automonitoramento dos níveis de glicose sanguínea e do nível de HbA_{1c} . Todos os dados foram coletados com base na última consulta.

O nível de HbA_{1c} foi medido através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) a um intervalo de referência de 4,6 a 6,5%. De acordo com a International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), os níveis ideais de HbA_{1c} são $\leq 7,5\%$; os níveis subideais ficam entre 7,6 e 9%; e o nível baixo (ou de alto risco) é maior que 9%^{4,9}. Para a análise estatística deste estudo, os resultados foram divididos em dois grupos: controle ruim = $HbA_{1c} > 9\%$; e bom controle = $HbA_{1c} \leq 9\%$.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto sem necessidade de formulário de consentimento informado.

Os dados foram descritos e analisados através de um teste paramétrico (*t* de Student) e de um teste não-paramétrico (qui-quadrado) para valores com distribuição anormal. Os testes de regressão linear e múltipla foram utilizados para estudar o comportamento de duas ou mais variáveis simultaneamente para detectar possíveis associações entre a variação de uma variável como uma função de variação de uma ou mais das outras variáveis. O erro do tipo I foi de $\alpha = 5\%$, e o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Os prontuários médicos de 239 pacientes (131 do sexo feminino) foram revisados. A idade média foi de $13,1 \pm 4,7$ anos (3,0 a 26,2 anos), e a duração média de DMT1 foi de $6,6 \pm 4,2$ anos (0,4 a 18,5 anos).

As doses de insulina variaram de 0,1 a 1,78 unidade/kg/dia ($0,88 \pm 0,28$). O número de aplicações diárias de insulina foi

de duas para 179 (74,9%) pacientes, uma para 28 (11,7%) e três para 32 (13,4%).

Sessenta e quatro pacientes (26,8%) usaram insulina NPH; 78 (32,6%) usaram insulina pré-misturada (70/30; 80/20; 90/10); 44 (18,4%) usaram insulina NPH e insulina normal; e 52 (21,8%) usaram insulina NPH e insulina lispro. Somente um paciente (0,4%) usou insulina glargina e lispro.

Somente dois pacientes (0,8%) não realizaram auto-monitoramento de glicose sanguínea capilar porque não possuíam um glicômetro em casa.

A HbA_{1c} variou de 4,6 a 17,9% (10±2,3%), e não houve diferenças significativas entre os gêneros (feminino = 10,1±2,4%; masculino = 9,9±2,2%; p = 0,49). O controle de DMT1 foi bom para 93 (38,9%) dos pacientes, e ruim para 146 (61,1%). Nos dois grupos, a maioria dos pacientes recebeu duas aplicações diárias de insulina (Tabela 1), e, inesperadamente, os pacientes que receberam três aplicações tiveram uma média maior de HbA_{1c} (p = 0,007).

Contudo, a HbA_{1c} foi significativamente mais baixa em pacientes que usaram a insulina NPH e lispro do que em pacientes que usaram somente a insulina NPH, a insulina pré-misturada ou a insulina NPH e a insulina normal (p = 0,0005) (Tabela 2).

Nesse grupo, a análise de regressão linear revelou que três aplicações diárias (p = 0,008), doses maiores de 0,8 unidades/kg/dia (p = 0,001) e duração da doença por mais de 5 anos (p = 0,04) foram associados a controle ruim de DMT1 de acordo com a avaliação do nível de HbA_{1c}.

Discussão

Recentemente, o conceito de controle metabólico ganhou importância na análise do início e da evolução das complicações crônicas do diabetes, e o conceito de dissociação entre o controle metabólico e o início dessas complicações foi deixado para trás na história da diabetologia. A DCCT concluiu que há uma redução de aproximadamente 60%

no risco de retinopatia, nefropatia e neuropatias diabéticas em pacientes com bom controle⁴. Estudos recentes também encontraram uma redução de 42% no risco cardiovascular em pacientes submetidos a tratamento intensivo para diabetes melito¹⁰. Além disso, cada 1% de redução nos níveis de HbA_{1c} afeta significativamente a prevenção de complicações microvasculares¹¹.

O objetivo do tratamento do diabetes é manter a HbA_{1c} a níveis que evitem a ocorrência de hipoglicemia frequente e grave⁵. Neste estudo, a HbA_{1c} média foi de 10±2,3%, e a maioria (61,1%) dos pacientes tinham níveis maiores que 9%. Esses achados indicam um alto risco de complicações crônicas e controle metabólico ruim apesar do automonitoramento e dos esforços da equipe médica multidisciplinar que atendeu os pacientes.

A experiência internacional com essa faixa etária não é muito diferente. Pesquisas recentes têm demonstrado que é muito difícil manter os níveis de HbA_{1c} abaixo de oito mesmo em centros de referência. Uma pesquisa brasileira recente mostrou que 90% de 979 jovens de diferentes regiões do país não estavam com seus níveis de HbA_{1c} bem controlados^{12,13}.

Mais do que somente o tipo de insulina, mas também o número de aplicações de insulina ou os testes glicêmicos em ponta do dedo parecem ser importantes. A abordagem realizada por uma equipe, as frequentes reuniões de orientação e também as questões psicológicas são muito importantes principalmente no grupo de adolescentes^{12,14,15}.

Um grande número de pacientes (32,6%) usava insulinas pré-misturadas, o que já foi associado a controle metabólico ruim em adolescentes¹¹. Contudo, a HbA_{1c} média nesse grupo de pacientes foi similar àquela dos pacientes que usaram somente insulina NPH ou insulina NPH e insulina normal. O grupo com a média mais baixa de HbA_{1c} foi aquele formado por pacientes que usaram NPH e insulina lispro, o que pode explicar a maior eficácia da lispro em reduzir rapidamente os níveis de glicose pós-prandial.

Tabela 1 - Distribuição de pacientes com diabetes de acordo com o nível de HbA_{1c}

Controle de DMT1 (HbA _{1c})	Bom (≤ 9,0%)	Ruim (> 9,0%)
Número de pacientes	93 (38,9%)	146 (61,1%)*
Gênero	44 masculino, 55 feminino	64 masculino, 82 feminino
Idade (anos)	11,9±5,3 (3-23,2)	13,8±4,1 (3-22,6)
Duração da DMT1 (anos)	5,7±4,2 (0,4-17,2)	7,2±4,1 (0,5-18,5)
Dose diária de insulina (unidades/kg/dia)	0,85±0,28 (0,17-1,78)	0,9±0,27 (0,1-1,68)
HbA _{1c} (%)	7,8±1 (4,6-9)	11,4±1,8 (9,1-17,9)*
Uma aplicação diária	18 (19,4%)	10 (6,8%)
Dois aplicações diárias	65 (69,9%)	114 (78,1%)
Três aplicações diárias	10 (10,7%)	22 (15,1%)*

DMT1 = diabetes melito tipo 1; HbA_{1c} = hemoglobina glicosilada.

* p < 0,05.

Tabela 2 - Distribuição de pacientes com diabetes de acordo com o tipo de insulina

Tipo de insulina	Somente NPH (n = 64)	Pré-misturada (n = 78)	NPH + Normal (n = 44)	NPH + Lispro (n = 52)
Gênero	30 masculino, 34 feminino	37 masculino, 41 feminino	17 masculino, 27 feminino	24 masculino, 28 feminino
Idade (anos)	12,9±4,4 (3,2-23,2)	12,6±4,5 (3,8-22,6)	17,0±4,2 (8,1-26,2)	10,8±3,6 (3-19)
Duração da DMT1 (anos)	6,7±4,2 (0,4-17,2)	7,1±4,4 (0,8-18,5)	8,5±3,6 (0,7-16)	4,1±3 (0,5-10)
Dose diária de insulina (unidades/kg/dia)	0,76±0,25 (0,17-1,39)	0,88±0,21 (0,56-1,78)	0,97±0,29 (0,36-1,68)	0,96±0,32 (0,10-1,64)
Uma aplicação diária	8 (12,5%)	0 (0)	0 (0%)	19 (36,5%)
Dois aplicações diárias	53 (82,8%)	68 (87,2%)	27 (61,4%)	29 (55,8%)
Três aplicações diárias	3 (4,7%)	10 (12,8%)	17 (38,6%)	4 (7,7%)
HbA _{1c} (%)	10,5±2,7 (5,5-17,9)	10,5±1,9 (7,2-14,9)	10±2,1 (6,8-16,9)	8,7±2,1 (4,6-14,5)*

DMT1 = diabetes melito tipo 1; HbA_{1c} = hemoglobina glicosilada.
* p < 0,05 - ANOVA.

Os mesmos resultados foram encontrados em outros estudos. O uso de insulina NPH com análogos rápidos na mesma aplicação reduz a HbA_{1c} através da diminuição dos níveis de glicose pós-prandial. A melhor maneira de controlar os pacientes com DMT1 é através da abordagem basal-bolus, a qual não estava sendo utilizada nesse grupo^{16,17}.

A maioria dos pacientes (74.9%) recebiam duas aplicações diárias, e aqueles que recebiam três aplicações tinham médias mais altas de HbA_{1c}. Esse foi o grupo de pacientes em que a duração da doença foi mais longa. É possível supor que como esses pacientes eram os mais velhos (adolescentes), o controle metabólico foi diminuído devido a falta de adesão ao tratamento, como relatado por outros autores¹⁵.

Conclusão

Embora o presente estudo tenha sido realizado com pacientes acompanhados em hospitais de referência em três cidades localizadas em um dos estados brasileiros mais desenvolvidos, o controle ideal da glicose sanguínea, avaliado de acordo com os níveis de HbA_{1c}, não foi atingido quando houve aumento somente do número de aplicações diárias de insulina ou da dose diária de insulina. Os dados mostraram que as equipes multidisciplinares ainda têm grandes desafios para prescrever tratamentos individualizados que respondam às necessidades de cada paciente com DMT1 e sugerem que a orientação deveria ser a base dos tratamentos bem-sucedidos.

Também se acredita que novas abordagens, tais como doses múltiplas de insulina, bombas de insulina e contagem

de carboidratos, poderiam ser úteis para melhorar o controle metabólico. As questões econômicas e sociais devem ser enfrentadas, já que são o principal desafio para os próximos anos.

Referências

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care.* 2000;23:1516-26.
2. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1923-8.
3. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care.* 2001;24:1342-7.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
5. Schmid H. New options in insulin therapy. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:S146-54.
6. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: *Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr.* 1994;125:177-88.
7. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The DCCT Research Group. Am J Med.* 1991;90:450-9.

8. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46:271-86.
9. Malerbi D, Damiani D, Rassi N, Chacra AR, Niclewicz ED, Silva Filho R et al. Posição de consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes - Insulinoterapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:125-35.
10. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ, et al. Assessment and monitoring of glycaemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:408-18.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
12. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes*. *Diabet Med*. 1998;15:752-9.
13. Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, Chacra AR, Moreira ED Jr. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. In press 2009.
14. Eliaschewitz FG, Franco DR. Does brittle diabetes exist as a clinical entity? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:466-9.
15. Akbaş S, Karabekiroğlu K, Ozgen T, Tasdemir G, Karakurt M, Senses A, et al. Association between emotional and behavioral problems and metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:325-9.
16. Grossi SA, Lottenberg SA, Lottenberg AM, Della Manna T, Kuperman H. Home blood glucose monitoring in type 1 diabetes mellitus. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17:194-200.
17. Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. New insulins and new insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2009;85:257-67.

Correspondência:
Raphael D. R. Liberatore Junior
Rua Ondina, 54
CEP 15015-205 - São José do Rio Preto, SP
Tel.: (17) 3235.8026
E-mail: liberat@famerp.br