

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
TATIANA DE OLIVEIRA RASSI

**AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 ENTRE 0 E 18
ANOS DE IDADE E ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS COM O DESENVOLVIMENTO
PRECOCE DA DOENÇA**

Belo Horizonte
2016

TATIANA DE OLIVEIRA RASSI

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 ENTRE 0 E 18 ANOS DE IDADE E ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS COM O DESENVOLVIMENTO PRECOCE DA DOENÇA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof^ª Ivani Novato Silva

Belo Horizonte

2016

Aos meus pais Márcia e Nelson, exemplos de perseverança na busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

À querida professora Ivani, por compartilhar comigo sua inestimável sabedoria e me acolher com tanto carinho nos momentos difíceis dessa jornada.

Ao Rodrigo, pelo amor e pela presença constante ao meu lado.

À toda minha família, pelo carinho e pela torcida na realização dos meus sonhos.

À Rafaella, pela valiosa colaboração nas diversas etapas desse trabalho.

Aos membros do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG por todo o carinho e conhecimento transmitido nesses anos de convivência e por me receberem de braços abertos em seus consultórios para a realização das entrevistas.

À Juliane, por não poupar esforços em me ajudar nesse trabalho e pela amizade que desenvolvemos ao longo do caminho.

Aos funcionários do Ambulatório São Vicente, em especial à Adriana, pela recepção e disponibilidade nos momentos em que precisei de auxílio.

Aos funcionários do SAME, pela presteza e assistência com os prontuários médicos.

Aos membros do PAACAD, em especial à Ludmila e ao Cristiano, pelo auxílio com o banco de dados.

Aos professores, colegas e secretárias do curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo estímulo e atenção.

Ao Fernando, pela ajuda com a análise dos dados.

À tia Marta por gentilmente se dispor a revisar essa dissertação.

Aos pacientes que participaram desse estudo, pela paciência e preciosa contribuição que eles deram na construção desse trabalho.

RESUMO

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma das doenças crônicas mais comuns da infância e sua frequência difere muito entre as populações. Nos últimos trinta anos a incidência do DM1 vem aumentando em todo o mundo e tal aumento se mostrou mais pronunciado na faixa etária entre 0 e 4 anos de idade. O Brasil que no início dos anos 90 foi classificado como um país de incidência intermediária, apresentou na última década números de incidência alta da doença (27,2/100.000 hab). A interação entre fatores genéticos e ambientais vem sendo apontada como a causa do DM1, além de ter um possível papel no aumento dessa incidência. O objetivo desse trabalho foi avaliar a variação temporal da idade ao diagnóstico de pacientes com DM1 em um serviço de Endocrinologia Pediátrica de um hospital universitário brasileiro e a relação do diagnóstico precoce com eventos ocorridos no primeiro ano de vida desses pacientes. Os dados foram obtidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Informações sobre: o diagnóstico, fatores perinatais, alimentação no primeiro ano de vida e indicadores socioeconômicos foram obtidas por meio de preenchimento de questionário padronizado, consulta a prontuários médicos e entrevistas. Seiscentos e sessenta e três pacientes diagnosticados com DM1 foram registrados pelo serviço entre os anos de 1969 e 2015. A variação temporal do diagnóstico foi analisada entre 1980 e 2014 com 642 pacientes que foram divididos de acordo com a sua idade ao diagnóstico em três grupos etários: 0-4 anos, 5-9 anos e ≥ 10 anos. O período estudado foi dividido em quinquênios: 1980-1984, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2014. Houve uma queda progressiva na proporção de crianças diagnosticadas entre 0 e 4 anos de idade ao longo dos quinquênios (47% em 1990-1994 para 20% em 2010-2014; $p=0,01$) e um aumento progressivo na proporção de crianças diagnosticadas após os 10 anos de idade (13% em 1990-1994 para 54% em 2010-2014; $p=0,01$). Não houve diferença significativa entre as proporções da faixa etária entre 5 e 9 anos ao longo dos anos. A tendência de decréscimo da proporção de lactentes e pré escolares diagnosticados com DM1 e o aumento da proporção de crianças diagnosticadas após os 10 anos de idade nos últimos 35 anos é contrária ao relato da maioria dos estudos. Não existem dados suficientes para estimar a verdadeira incidência do DM1 na região, entretanto o serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG é uma importante referência no serviço público para o tratamento dessas crianças na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH). Por esse motivo é curioso observar resultados tão discrepantes da literatura. Não foi encontrada justificativa para o fato. Avaliando eventos no primeiro ano de vida, análise em 136 crianças mostrou associação entre o desenvolvimento precoce de DM1 e a introdução tardia de glúten na dieta (OR: 2,27 CI 95%: 1,12-4,58 $p=0,02$). Já em outra análise com 283 pacientes foi encontrada uma associação entre o desenvolvimento precoce do DM1 e um maior número de habitantes por domicílio na época do diagnóstico (OR: 2,38 CI 95%: 1,44-3,95 $p<0,001$). A Teoria da Aceleração poderia explicar a maior prevalência de crianças muito novas diagnosticadas com DM1 em residências com piores condições sanitárias. Entretanto mais estudos são necessários para a confirmação e esclarecimento dos resultados encontrados no presente estudo.

Palavras chave: Diabetes mellitus tipo 1, Crianças, Fatores ambientais

ABSTRACT

Type 1 Diabetes (DM1) is one of the most common chronic diseases in childhood and its frequency varies among different populations. In the last thirty years, the incidence of DM1 has increased worldwide. Brazil that was once classified as a country with intermediate incidence, has revealed high incidence rates in the last decade (27,2/100.000 hab). In many countries, the increase of DM1 was more noticeable in the age group between 0 and 4 years old. Genetic and environmental factors may be involved in the pathogenesis of the disease and possibly with its increase. The aim of this study was to evaluate the temporal trend of newly diagnosed DM1 cases in a Brazilian pediatric endocrinology service, its distribution according to age and the relationship between age of diagnosis and early life events. Data was obtained from the Pediatric Diabetes Group of the Federal University of Minas Gerais University Hospital (HC-UFMG). Information about: the diagnosis, perinatal factors, first-year feeding and socioeconomic status were collected through a standardized questionnaire. Six hundred and sixty-three children diagnosed with DM1 attended the University hospital between 1969 and 2015. Temporal trends were analyzed between 1980 and 2014 with 642 children, who were divided into three groups according to age at diagnosis (≤ 4 y, 5-9y and ≥ 10 y). The studied period was divided in 5-year intervals: 1980-1984, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 and 2010-2014. There was a progressive decrease in the proportion of children diagnosed between 0 and 4 years old (47% in 1990-1994 to 20 % in 2010-2014; $p=0,01$) and an increase in the proportion of children diagnosed after 10 years old (13% in 1990-1994 to 54% in 2010-2014; $p=0,01$). There was no statistical difference between the proportion of children diagnosed between 5 and 9 years old through the studied time. In the studied population the diagnosis of DM1 in infants and toddlers seems to be decreasing throughout the years while in the age group older than 10 years, it seems to be increasing. Although data are inadequate to estimate the true incidence of DM1 in children in the city of Belo Horizonte, it should be noticed that this University hospital is one of the main regional public reference center for specialized care of children with DM1. Therefore, it is intriguing to verify the reasons of these results compared to the literature. Analyzing early life events, in 136 children there was an association of DM1 in younger age with the introduction of gluten after 6 months old (OR: 2,27 CI 95%: 1,12-4,58 $p= 0,02$). In another analysis with 283 patients, an association was observed between DM1 before 5 years old and a higher number of family members living at the same house at the time of diagnosis (OR: 2,41 CI 95%: 1,45-3,98 $p<0,001$). The Acceleration Theory could explain this finding, as it was shown a higher prevalence of younger children diagnosed with DM1 in families living in worse sanitary conditions. However, more studies should be performed to confirm and clarify this information.

Keywords: Type 1 diabetes, Children, Environmental factors

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Esquema da fisiopatologia da cetoacidose diabética..... | 29 |
| Figura 2 – Mapa da Região Metropolitana de Belo Horizonte e Colar Metropolitano..... | 51 |
| Gráfico 1 – Distribuição da idade ao diagnóstico de DM1 de 663 pacientes do HC-UFMG..... | 36 |
| Gráfico 2 – Idade ao diagnóstico de DM1 de 663 pacientes atendidos no HC-UFMG.... | 37 |
| Gráfico 3 – Distribuição idade gestacional em semanas de 136 pacientes com DM1..... | 38 |
| Gráfico 4 – Antropometria ao nascer dos pacientes com DM1 do HC-UFMG..... | 38 |
| Gráfico 5 – Tempo de aleitamento materno exclusivo e total de pacientes com DM1 atendidos no HC-UFMG..... | 39 |
| Gráfico 6 – Idade de introdução de alimentos em pacientes com DM1 atendidos no HC-UFMG..... | 40 |
| Gráfico 7 – História familiar de DM1 de 332 pacientes atendidos no HC-UFMG..... | 41 |
| Gráfico 8 – Classificação socioeconômica dos pacientes com DM1 atendidos no HC-UFMG..... | 41 |
| Gráfico 9 – Anos de estudos dos progenitores dos pacientes com DM1 do HC-UFMG... | 42 |
| Gráfico 10 – Estrutura familiar de 262 pacientes com DM1..... | 42 |
| Gráfico 11 – Distribuição de 642 pacientes com DM1, por quinquênios entre 1980 e 2014, de acordo com a idade ao diagnóstico | 43 |
| Gráfico 12 – Distribuição da idade ao diagnóstico de DM1 (média \pm DP) de 642 pacientes, por quinquênios entre 1980 e 2014..... | 46 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Classificação dos países em relação à incidência do DM1 entre 0 e 14 anos... | 13 |
| Tabela 2 – Estudos prospectivos que analisaram associação entre fatores ambientais e DM1..... | 22 |
| Tabela 3 – Critérios diagnóstico para DM1..... | 29 |
| Tabela 4 – Número de pacientes diagnosticados com DM1 entre 1965 e 2019..... | 43 |
| Tabela 5 – Variação da idade ao diagnóstico de 642 pacientes com DM1 entre 1980 e 2014..... | 44 |
| Tabela 6 – Médias e medianas da idade ao diagnóstico nos quinquênios entre 1980 e 2014..... | 45 |
| Tabela 7 – Análise de associação entre idade ao diagnóstico e fatores perinatais..... | 47 |
| Tabela 8 – Análise de associação entre idade ao diagnóstico e alimentação..... | 48 |
| Tabela 9 – Análise de associação entre idade ao diagnóstico e história familiar para DM1..... | 49 |
| Tabela 10 – Associação entre idade ao diagnóstico e doença no primeiro ano de vida..... | 49 |
| Tabela 11 – Análise de associação entre idade ao diagnóstico e fatores socioeconômicos..... | 50 |
| Tabela 12 – Distribuição da população de quatro estados em relação à etnia e raça..... | 54 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| COEP | Comitê de Ética e Pesquisa |
| DCCT | <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> |
| DEPE | Departamento de Ensino e Pesquisa |
| DIAMOND | <i>Diabetes Mondiale</i> |
| DM1 | Diabetes Mellitus Tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus Tipo 2 |
| GAD | Descarboxilase do Ácido Glutâmico |
| HbA1C | Hemoglobina glicosilada |
| HC-UFMG | Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais |
| HLA | Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano |
| IAA | Anticorpo anti insulina |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IBOPE | Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística |
| ICA | Anticorpo anti ilhota |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| INAMPS | Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social |
| LM | Leite Materno |
| LV | Leite de Vaca |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PAACAD | Programa de Assistência Ambulatorial às Crianças e aos Adolescentes Diabéticos |
| PACS | Programa de Agentes Comunitários em Saúde |
| PNAD | Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio |
| PSF | Programa de Saúde da Família |
| RMBH | Região Metropolitana de Belo Horizonte |
| SAME | Serviço de Arquivo Médico e Estatística |
| SICI | Sistema de Infusão Contínua de Insulina |
| SMCG | Sistemas de Monitoramento Contínuo de Glicemia |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |

| | |
|--------|---|
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TEDDY | <i>The Enviromental Determinants of Diabetes in the Young</i> |
| UNICEF | Fundo das Nações Unidas para a Infância |
| ZnT8 | Anti transportador de zinco 8 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 15 |
| 2.1 Aspectos epidemiológicos..... | 15 |
| 2.2 Fisiopatologia..... | 17 |
| 2.2.1 Fatores genéticos..... | 18 |
| 2.2.2 Fatores ambientais..... | 18 |
| 2.2.2.1 Alimentação..... | 21 |
| 2.2.2.1.1 Leite materno..... | 21 |
| 2.2.2.1.2 Leite de vaca..... | 23 |
| 2.2.2.1.3 Frutas, legumes e cereais..... | 24 |
| 2.2.2.1.4 Glúten..... | 24 |
| 2.2.2.1.5 Açúcar..... | 25 |
| 2.2.2.2 Infecção..... | 25 |
| 2.2.2.3 Fatores perinatais..... | 26 |
| 2.2.2.4. Socioeconômico..... | 27 |
| 2.3 Manifestações clínicas..... | 28 |
| 2.4 Diagnóstico..... | 29 |
| 2.5 Classificação..... | 30 |
| 2.6 Tratamento..... | 30 |
| 3 OBJETIVOS..... | 32 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 32 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 32 |
| 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 33 |
| 4.1 Casuística..... | 33 |
| 4.1.1 Amostra..... | 33 |
| 4.1.2 Critérios de inclusão..... | 33 |
| 4.2 Métodos..... | 33 |
| 4.2.1 Seleção dos pacientes..... | 33 |

| | |
|---|----|
| 4.2.2 Instrumentos de pesquisa..... | 34 |
| 4.3 Análise estatística..... | 35 |
| 4.4 Aspectos éticos..... | 35 |
| | |
| 5 RESULTADOS..... | 36 |
| 5.1 Análises descritivas..... | 36 |
| 5.1.1 Tipo de parto..... | 37 |
| 5.1.2 Idade gestacional..... | 37 |
| 5.1.3 Peso e comprimento ao nascer..... | 38 |
| 5.1.4 Aleitamento materno..... | 39 |
| 5.1.5 Leite de vaca..... | 39 |
| 5.1.6 Introdução de outros alimentos..... | 39 |
| 5.1.7 Doença..... | 40 |
| 5.1.8 História familiar..... | 40 |
| 5.1.9 Condições socioeconômicas..... | 41 |
| 5.2 Análises de associação..... | 43 |
| 5.2.1 Variação da idade ao diagnóstico ao longo de 35 anos..... | 43 |
| 5.2.2 Associação entre idade ao diagnóstico e fatores perinatais..... | 46 |
| 5.2.3 Associação da idade ao diagnóstico e alimentação no primeiro ano de vida..... | 47 |
| 5.2.4 Associação da idade ao diagnóstico e história familiar para DM1..... | 48 |
| 5.2.5 Associação da idade ao diagnóstico e doença no primeiro ano de vida..... | 49 |
| 5.2.6 Associação da idade ao diagnóstico e fatores socioeconômicos..... | 50 |
| 5.2.3 Análise multivariada..... | 50 |
| | |
| 6 DISCUSSÃO..... | 51 |
| 6.1 – Fatores alimentares..... | 56 |
| 6.2 – A variação temporal, indicadores de saúde e o aleitamento materno..... | 57 |
| 6.3 – Considerações finais..... | 60 |
| | |
| 7 – CONCLUSÕES..... | 62 |
| | |
| 8 – REFERÊNCIAS..... | 63 |

| | |
|-----------------|----|
| APÊNDICES | 73 |
| ANEXOS..... | 80 |

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma das doenças crônicas mais comuns da infância. Sua incidência varia em diferentes populações, ou seja, as taxas mais altas sendo encontradas em países no Norte da Europa e as mais baixas em países asiáticos como China e Coreia. Apesar dessa variação, registros globais padronizados têm demonstrado um aumento de sua incidência no mundo todo e estudos de projeção indicam que a prevalência da doença irá dobrar nos próximos 30 anos, principalmente nas faixas etárias mais jovens^{1,2}. No Brasil, os poucos estudos epidemiológicos existentes mostraram uma taxa intermediária de incidência de DM1.

Tabela 1 - Classificação dos países em relação à incidência de DM1 entre 0 e 14 anos

| Incidência | Classificação |
|-------------------------|----------------------|
| <1/100.000 ao ano | Muito baixa |
| 1-4,99/100.000 ao ano | Baixa |
| 5-9,99/100.000 ao ano | Intermediária |
| 10-19,99/100.000 ao ano | Alta |
| ≥20/100.000 ao ano | Muito alta |

O DM1 é decorrente da destruição imunomediada das células beta pancreáticas nas Ilhotas de Langerhans. As células beta funcionam como termostatos metabólicos, detectando os níveis de glicose sanguínea e liberando quantidades de insulina suficientes para a manutenção dos níveis de glicemia em um intervalo estreito. Uma vez destruídas essas células, não apenas a produção de insulina é interrompida como ocorre a perda da manutenção da glicemia em níveis normais. A perda do controle glicêmico resulta em complicações agudas e imediatas como a hiperglicemia e a cetoacidose diabética.

Indivíduos que desenvolvem o DM1 possuem uma predisposição genética para a doença. Entretanto exposições ambientais, ainda não totalmente esclarecidas, parecem atuar de maneira crucial na gênese da doença. Apesar de muitas serem as evidências da interação entre genética e ambiente, os mecanismos deste intercâmbio ainda não estão totalmente esclarecidos⁴.

Diferentes fatores ambientais são candidatos a participarem na patogênese do DM1 como: proteínas do leite de vaca e de cereais, enterovirose e fatores neonatais. Por outro lado,

defensores da Teoria da Higiene postulam que a exposição a determinados fatores como infecções por exemplo, pode exercer um papel protetor no desenvolvimento do DM1⁴.

O impacto social da elevada prevalência do DM1 é considerável, já que resulta em uma sobrecarga nos serviços de saúde, além de comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Crianças com DM1 faltam mais à escola e na vida adulta têm dificuldades para conseguir emprego e possuem menor renda em relação a pessoas sem DM1³.

Por esses e outros motivos as possíveis causas do DM1 vêm sendo intensamente investigadas na tentativa de se elaborar estratégias para a prevenção da doença.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a distribuição da idade ao diagnóstico dos pacientes com DM1 de um hospital universitário no Brasil e a associação entre eventos ocorridos na primeira infância com o desenvolvimento precoce da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos epidemiológicos

O DM1 é uma doença cuja incidência e prevalência vem aumentando nos últimos anos.

Dois grupos que desenvolveram registros internacionais da ocorrência do DM1 em diferentes centros, foram criados nos anos 80 com o objetivo de estabelecer no futuro um projeto de registro universal de novos casos de crianças com DM1. Um dos resultados mais importantes desses projetos foi o reconhecimento da extensa variedade global na incidência do DM1⁴.

O projeto Diabetes Mondiale (DIAMOND) da Organização Mundial de Saúde (OMS) contemplou 112 centros de 57 países do mundo inteiro representando cerca de 84 milhões de crianças e levantando dados de 43.000 crianças diagnosticadas entre 1990 e 1999⁵. Já o grupo de estudo da incidência de DM1 na Europa, o EURODIAB, reuniu registros de 47.000 crianças diagnosticadas entre 1989 e 2006 em 17 países europeus⁶.

As análises epidemiológicas da incidência do DM1, na maior parte dos centros de registro, costumam ser apresentadas em intervalos de idade de 5 anos contemplando grupos: de 0-4 anos, 5-9 anos e 10-14 anos. A análise dos registros de mais de 100 regiões/países constatou que a incidência do DM1 na infância aumenta com a idade de forma a apresentar seu pico na puberdade. De acordo com as análises do DIAMOND, o grupo entre 5-9 anos apresentava um risco de 1,62 (95% CI 1,57-1,66) e o grupo entre 10-14 anos um risco de 1,94 (95% CI 1,89-1,98) maior de desenvolver DM1 que o grupo entre 0-4 anos⁵.

Em todos os países participantes, a variação temporal da incidência do DM1 foi avaliada e, exceto na América Central e na região ocidental da Índia, foi registrado um aumento da incidência em todos os grupos etários. Entretanto, apesar de, na primeira metade do século XX, a ocorrência de DM1 em crianças mais jovens ser considerada rara, nas últimas três décadas houve uma mudança no padrão de incidência⁷. No EURODIAB por exemplo, quando comparando a variação da incidência entre os três grupos de idade, foi observado um aumento significativo maior no grupo de 0-4 anos (5,4% na faixa 0-4, 4,3% na faixa 5-9 e 2,9% na faixa 10-14 p,0,0001)².

Diversos outros estudos de incidência foram realizados, na última década, a fim de observar as tendências temporais na virada do século.

Estudo na Alemanha mostrou uma taxa de aumento da incidência de DM1 de 3,4% ao ano entre 1999 e 2008 em todas as faixas etárias⁸. Na Sardenha, o risco relativo para

desenvolvimento de DM1 entre 0 e 14 anos, aumentou de 0.78 (0.61-1.10) em 1974-79 para 1.62 (1.18-2.23) em 2004-09. A taxa de aumento de incidência ao ano nesse estudo foi maior na faixa etária de 0 a 2 anos (4,4% em meninos e 4,2% em meninas)⁹.

Em estudo para avaliar a variação temporal entre 1995 a 2010 de DM1 na China, foi observado um aumento da prevalência em menores de 18 anos de 90,9 no primeiro quinquênio para 101,4/100.000 hab no último quinquênio ($p < 0,0001$). Houve um aumento significativo da prevalência no grupo etário de 0 a 4 anos de 15/100.000 entre 1995 a 2000 para 32,8/100.000 ($p = 0,035$). No grupo entre 5 a 9 anos não houve mudança significativa ao longo dos quinquênios, enquanto que houve um decréscimo no grupo com 10 anos ou mais¹⁰.

A incidência do DM1 em crianças, na Filadélfia, aumentou 29% em vinte anos com o aumento mais pronunciado em crianças entre 0 a 4 anos¹¹. Em Israel, na avaliação da incidência em menores de 18 anos, entre 2000 e 2008, foi observado um aumento anual de 5,82% (95% CI 1,80-9,98). Tal aumento foi mais acentuado em menores de 5 anos com incremento de 104,07% na incidência nessa faixa etária em oito anos¹².

Outras populações não confirmaram essa tendência de aumento nas faixas etárias mais jovens^{13,14}.

A ilha de Newfoundland, Canadá, possui uma das maiores incidências de DM1 no mundo, chegando a 45/100.000 casos ano. Foi observado o aumento da incidência nos últimos 30 anos, entretanto a taxa de aumento e a proporção dos casos entre as diferentes faixas etárias se manteve estável ao longo das décadas¹³.

Negrato et al.¹⁴, em um estudo de base populacional na cidade de Bauru-SP, identificaram 176 casos de DM1 diagnosticados em crianças entre 1986 e 2006. A incidência ao longo dos anos variou entre 2,82/100.000 hab em 1987 e 27,2/100.000 em 2002. Nessa população, até 1990, as incidências tinham classificações baixas ou intermediárias (até 9,9/100.000). No entanto, após 1997, em todos os anos subsequentes, exceto um, a incidência foi classificada como alta ou muito alta. Nesse estudo, não foi visto variação da incidência ao longo dos anos nos diferentes grupos etários.

Em estudo de incidência na Nova Zelândia, entre 1990 e 2009, a taxa anual de aumento da incidência foi duas vezes maior na faixa etária de 10 a 14 anos que na faixa etária de 0 a 4 anos¹⁵. Estudo de incidência, na Austrália, entre 1985 e 2010, também mostrou crescimento menor na faixa etária de 0-4 anos¹⁶.

Com o aumento da incidência ocorrendo em diversas regiões do mundo, projeções de novos casos foram estabelecidos na tentativa de preparar serviços de gestão em saúde. A projeção do número de jovens portadores de DM1 para o ano de 2050 é de cerca de 587.488

nos Estados Unidos, enquanto que o EURODIAB prevê o número de novos casos chegar a 24.400 até 2020^{1,2}.

Apesar da tendência de aumento global, alguns países demonstraram uma desaceleração do aumento da incidência nos últimos 10 anos. A incidência de DM1, na Finlândia, é a mais alta entre os países analisados tendo alcançado a taxa de 64,2/100.000/hab/ano em 2005. Entretanto, entre 2005 e 2011, tal incidência não apresentou aumento significativo e acredita-se na possibilidade de essa ascensão da incidência ter atingido um platô¹⁷.

De acordo com o Atlas de Diabetes do International Diabetes Federation (IDF), estima-se que existam cerca de 500.000 crianças portadoras de DM1 em todo o mundo¹⁸. Em 1997, a estimativa era de que cerca de 31.000 crianças abaixo de 15 anos de idade eram portadoras de DM1 na América do Sul, sendo a maior prevalência no Uruguai (4,9/10.000) e a menor no Peru (0,4/10.000)¹⁹.

No Brasil, a prevalência estimada em 1996 era de 4,0/10.000 habitantes e em 2006 o IDF estimou que haviam cerca de 31.100 indivíduos com DM1 em 70% do território brasileiro^{18,19}. Apesar dos cálculos dessas prevalências terem sido fundamentadas por trabalhos de qualidade, tais estudos foram baseados em populações de apenas três cidades brasileiras, uma no Sul e duas no Sudeste^{5,14,20}.

2.2 Fisiopatologia

O Diabetes Tipo 1 se desenvolve como consequência da interação entre fatores genéticos e uma gama variada e pouco conhecida de fatores ambientais.

Nos últimos 25 anos, dois modelos de estudo em animais (o rato BioBreeding e o camundongo NOD), têm sido utilizados no estudo da fisiopatologia, fatores genéticos e ambientais do DM1. Devido às similaridades do loci genético associado ao DM1 de roedores e humanos, foi possível demonstrar que a doença decorre devido a uma falha da imunorregulação, resultando na liberação de células T CD4+ e CD8+ autorreativas e autoanticorpos pelos linfócitos B. Apesar da presença de autoanticorpos no organismo de humanos portadores de DM1 ser o primeiro sinal detectável de autoimunidade, estudos em animais demonstraram um papel dominante das células T no início e progressão da doença²¹.

2.2.1 Fatores genéticos

O complexo principal de histocompatibilidade humano (HLA) proporciona a ligação de antígenos às células T autorreativas e é responsável pela sua ativação. Diversos estudos do genoma humano apontaram evidências significativas da associação entre a região do HLA do cromossomo 6p21 com o desenvolvimento do DM1. Aparentemente, genes codificando o HLA-DR e HLA-DQ, assim como outros genes da região do HLA, conferem um maior risco genético para o desenvolvimento da doença²¹.

Rastreios por cromossomos em busca de mutações gênicas relacionadas a doenças são difíceis e podem resultar em um gene ou em genes isolados em um vasto “deserto genético”. A região genômica do cromossomo 6p21 (região do HLA), pelo contrário, apresenta diversas megabases que codificam centenas de genes candidatos para o aparecimento do DM1²².

Outros genes fora da região do HLA como os loci: INS, CTLA4, PTPN22 e IL2RA1 também foram associados ao risco de DM1. O maior estudo isolado do genoma humano associado ao DM1 encontrou mais de 40 loci associados ao desenvolvimento da doença na população britânica²³. Tais associações foram confirmadas em outros estudos que a replicaram com diferentes métodos e em diferentes populações. Desde então, novos genes, dentro e fora do HLA, foram descobertos e atualmente cerca de 60 loci estão associados ao desenvolvimento da doença²⁴.

2.2.2 Fatores ambientais

Apesar da comprovação de seu papel na gênese do DM1, a genética isolada não seria suficiente para explicar o desencadeamento da doença e acredita-se que fatores ambientais possam estar envolvidos. Pesquisas com os camundongos NOD já comprovaram o papel ambiental no desenvolvimento da doença nesses animais²¹. Em humanos, diversas são as evidências que sugerem a influência de fatores ambientais.

Estudos comparando a concordância da doença em gêmeos monozigóticos e dizigóticos foram importantes em fornecerem uma estimativa do peso do ambiente e da genética na susceptibilidade da doença²⁵. Em um estudo de base populacional, 104 pacientes gemelares e portadores de DM1 foram identificados na Itália, entre 2006 e 2010. Foi demonstrada uma concordância de 45,5% em pares monozigóticos comparado a 16,4% em pares dizigóticos ($p=0,01$). Apesar da maior concordância entre gêmeos idênticos, tal número é considerado

baixo para estimar que o desenvolvimento da doença teria origem predominantemente genética²⁶.

Outra evidência do papel do ambiente encontra-se no fato de o DM1 incidir de maneira distinta em diferentes populações. Estudos de incidência mostraram que mesmo etnias não geneticamente suscetíveis vêm apresentando aumento da incidência do DM1 nas últimas décadas^{10,27}. Tal aumento poderia ser explicado por mudanças no acervo genético dessas populações, entretanto a variação muito rápida em um curto espaço de tempo não é compatível com essa justificativa.

O aumento da incidência em populações de baixo risco quando migram para regiões de alto risco é outro fato que pesa na importância do ambiente. Em um estudo caso controle, Soderstrom et al²⁸ avaliaram a prevalência de DM1 em uma amostra de 1,9 milhões de residentes na Suécia entre 6 e 25 anos. Apesar de apresentarem uma prevalência menor que do grupo de indivíduos de origem sueca, o estudo mostrou que o grupo de indivíduos descendentes de imigrantes asiáticos ou sulamericanos, que haviam nascido na Suécia, apresentaram uma prevalência de DM1 60-70% maior que o grupo de indivíduos da mesma etnia que, no entanto, haviam nascido no país de origem (migraram ou foram adotados).

O primeiro sinal detectável do DM1 é o aparecimento de autoanticorpos e estudos demonstraram que tais anticorpos podem surgir nos primeiros meses de vida, inclusive no período intrauterino^{29,30}. Sugere-se, portanto, que eventos relacionados à gestação e ao primeiro ano de vida poderiam atuar como gatilhos para a produção desses autoanticorpos. A partir de estudos anteriores, diferentes fatores ambientais vêm sendo apontados como possíveis causadores do desenvolvimento do DM1, dentre eles: alimentação, deficiência de vitamina D, enterovirose, fatores perinatais e até mesmo estresse³¹.

No meio acadêmico são duas as hipóteses que relacionam o aumento da incidência do DM1 a fatores ambientais^{32,33}.

A teoria da aceleração se baseia na ideia de que o papel dos fatores ambientais no desenvolvimento do DM1 seria o de acelerar o processo entre o aparecimento de anticorpos e sua manifestação clínica.

Na história natural do DM1 estudos prospectivos demonstraram que o surgimento dos anticorpos precede em anos o seu aparecimento clínico e que nem todos os indivíduos que desenvolvem a autoimunidade evoluem para a doença, podendo esses anticorpos inclusive desaparecer³⁴. Para os defensores da teoria da aceleração, ao invés de desencadear a autoimunidade, os fatores ambientais atuam aumentando a demanda de insulina, sobrecarregando as células beta pancreáticas e antecipando o surgimento da doença.

Dentre os processos que levariam à produção aumentada de insulina estão: a elevada velocidade de crescimento, o excesso de peso, infecções e estresse. O pico de incidência do DM1 na puberdade seria um indício da importância dessa sobrecarga e estaria relacionado ao período de estirão puberal e à resistência insulínica característica da idade³².

Já a Teoria da Higiene foi elaborada por Strachan em 1989 e sugeria que a exposição a uma variedade de agentes infecciosos durante a infância poderia exercer um efeito protetor contra algumas doenças³⁵. Abordando inicialmente a asma, logo foi vislumbrada a possível associação da higiene com o DM1³³.

Para esses autores, o período de aumento da incidência do DM1 coincidiu com a diminuição da incidência de doenças antes comuns como: tuberculose, sarampo e enterovirose. Outra evidência que reforçaria essa hipótese seria o fato da maior incidência de DM1 nos camundongos NOD quando criados em ambiente estéril em relação aos criados em ambiente normal⁷.

Os mecanismos fisiopatológicos que confirmariam essa hipótese não foram totalmente elucidados, no entanto existem evidências de diversos mecanismos imunes que poderiam estar envolvidos, dentre eles: a supressão das células T autorreativas pelos antígenos de agentes infecciosos; a competição de antígenos pelas células apresentadoras de antígenos; a ativação das células natural killer que trariam efeito protetor contra o DM1 e a resposta imune tipo Th2 induzida por infecções por helmintos³⁶.

Apesar de todas as evidências, a associação de DM1 com fatores ambientais é difícil de ser comprovada e diversos estudos tem mostrado resultados conflitantes. Na tentativa de elucidar o real papel do ambiente na gênese da doença, diversos estudos prospectivos foram e vêm sendo conduzidos em diferentes países (Tabela 2).

Na Alemanha, dois estudos de seguimento de pacientes em risco para DM1 foram realizados. O grupo BABYDIAB acompanhou 1610 bebês filhos de mãe ou pai com DM1 nascidos entre 1989 e 2000 e o grupo BABYDIET recrutou 791 filhos ou irmãos de pacientes com DM1 nascidos entre 2000 e 2006⁴⁵. Já o Australian Baby Diab Study acompanhou, do nascimento até os 4 anos de idade, 548 crianças com parentes de primeiro grau portadores de DM1 nascidos a partir de 1993³⁸. O estudo americano DAISY reuniu dois grupos de crianças no seu desenho: o primeiro com irmãos e filhos saudáveis de pacientes com DM1 e outro com recém nascidos portadores do HLA de alto risco, triados por sangue de cordão em um hospital da cidade de Denver. Ao todo o grupo reuniu 2500 participantes no período entre 1993 e 2006^{46,47}. O estudo sueco ABIS convidou todos os pais de recém-nascidos no país, entre 1997 e 1999, a participarem do estudo através de questionário. O grupo contou com a participação

de 17.055 famílias⁴¹. O estudo MIDIA triou 908 crianças com HLA de alto risco, entre 2001 e 2007, na Noruega⁴². O estudo finlandês DIPP triou por sangue de cordão o HLA de risco moderado e alto, entre 1996 e 2004, e obteve 6.069 recém-nascidos para o seu estudo⁴³.

Estudo intervencional, o TRIGR Trial recrutou 5.156 recém-nascidos, filhos de pais com DM1 e HLA susceptível, nascidos entre 2002 e 2007 em 15 países. Foram randomizadas, à época do desmame do leite materno, as crianças participantes em dois grupos: um recebendo fórmula de proteína parcialmente hidrolisada e outro recebendo fórmula com 20% de proteínas hidrolisadas⁴⁸. Outro estudo intervencional foi o BABYDIET que selecionou 150 crianças de seu estudo original e as randomizou em diferentes idades para a introdução de alimentos⁴⁹.

Esses e outros estudos apresentaram achados variados, conforme a TABELA 2 e serão discutidos a seguir.

2.2.2.1 Alimentação

A dieta, no primeiro ano de vida, pode afetar a permeabilidade do intestino imaturo que, ao ser exposto a antígenos dietéticos, pode desencadear respostas imunes da mucosa. Foi demonstrado que o leite materno possui a propriedade de reduzir as junções epiteliais, diminuindo a permeabilidade intestinal no lactente⁵⁰. Reações imunes à proteína do glúten e à beta-lactoglobulina já foram encontradas na mucosa intestinal de pacientes com DM1⁵¹.

2.2.2.1.1 Leite Materno

O baixo consumo de leite materno (LM) foi associado ao desenvolvimento de DM1 no passado⁵². Em um estudo no estado de Minas Gerais, Leal et al.⁵³ questionaram sobre a história de aleitamento materno de 33 crianças portadoras de DM1 e constataram que 87% dessas crianças foram desmamadas antes dos 3 meses de idade. Outro estudo, em Cuba, com 263 crianças diagnosticadas com DM1, entre 1988 e 1993, observou que 51,3% delas não amamentou ou recebeu LM por até 2 meses. A duração média de aleitamento nessas crianças foi de 3 meses⁵⁴.

Duas metanálises avaliaram a relação entre o aleitamento materno e o desenvolvimento de DM1. Gerstein et al.⁵⁵ avaliaram estudos retrospectivos caso controle disponíveis até 1993 e mostraram que crianças que haviam amamentado por menos de 3 meses apresentavam maior chance de desenvolverem DM1. Outra metanálise mais recente que incluiu 28 estudos também apontou a amamentação como fator protetor para o desenvolvimento da doença⁵⁶.

Tabela 2 – Estudos prospectivos que analisaram associação entre fatores ambientais e DM1

| Estudo | Local | n | Variáveis estudadas | Associação com DM1 ou AC |
|---|-----------|------|----------------------------|--------------------------|
| BABYDIAB ³⁷ | Alemanha | 1610 | LM | Não |
| | | | LV | Não |
| | | | Glúten | Sim |
| Australian Baby Diab ³⁸ | Australiá | 317 | LM | Não |
| | | | LV | Não |
| DAISY ^{39,40} | EUA | 2500 | Educação materna | Não |
| | | | Idade materna | Não |
| | | | Peso ao nascer | Não |
| | | | Tipo de parto | Não |
| | | | LM | Sim |
| | | | LV | Não |
| | | | Alimentos sólidos | Sim |
| | | | Suco | Sim |
| ABIS ⁴¹ | Suécia | 3778 | LM | Sim |
| | | | LV | Sim |
| MIDIA ⁴² | Noruega | 908 | Educação materna | Não |
| | | | Peso ao nascer | Não |
| | | | Idade gestacional | Não |
| | | | LM | Sim |
| | | | LV | Não |
| | | | Alimentos sólidos | Não |
| DIPP ⁴³ | Finlândia | 6069 | Idade materna | Não |
| | | | Idade gestacional | Sim |
| | | | LM | Não |
| | | | LV | Não |
| | | | Alimentos sólidos | Sim |
| | | | TRIGR ⁴⁴ | Multicêntrico |

Apesar das evidências, estudos mais recentes vêm demonstrando resultados conflitantes.

O estudo ABIS dosou anticorpos de 3776 crianças e associou com dados a respeito da duração do LM. Tanto um menor período de LM exclusivo (OR 2,01, 95% CI: 1,08-3,73; $p=0,028$) quanto uma menor duração do aleitamento (OR 2,09, 95% CI:1,45-3,02; $P=0,001$) foram associadas com o desenvolvimento de autoanticorpos até os 5-6 anos de idade⁵⁷.

O estudo MIDIA mostrou que o aleitamento materno, por 12 meses ou mais, teve um papel protetor tanto para o desenvolvimento de DM1 quanto para a progressão de autoimunidade para o DM1 (0,35 [95% CI 0,13-0,94])⁴².

O estudo DAISY demonstrou que crianças que estavam em aleitamento materno na época da introdução do glúten na dieta tiveram um menor risco para o desenvolvimento de DM1³⁹.

Por outro lado, os estudos BABYDIAB, DIPP e Australian Baby Diab não encontraram diferença no desenvolvimento de autoanticorpos em relação ao tempo de LM, exclusivo ou não^{37,38,58,59}.

2.2.2.1.2 Leite de Vaca

Postula-se que introdução precoce do leite de vaca (LV) poderia estar relacionado com o desenvolvimento de DM1.

O estudo DAISY encontrou associação entre o consumo de leite de vaca e o desenvolvimento de autoanticorpos e DM1 em crianças com o genótipo HLA-DR de risco baixo e moderado, mas não nas crianças com o genótipo de alto risco. Essa associação era mais forte em crianças cuja introdução do leite de vaca ocorreu antes dos 6 meses e naquelas com grande quantidade do leite ingerido⁴⁰. O mesmo grupo avaliou anticorpos IgG4 contra a proteína do leite de vaca beta-lactoglobulina em 260 participantes do estudo e não encontrou associação entre altos níveis da imunoglobulina com o desenvolvimento de autoanticorpos ou DM⁵¹.

Nem o DIPP, o BABYDIET ou o Australian Baby Diab encontraram diferença do desenvolvimento de autoanticorpos em relação à exposição, precoce ou não, de leite de vaca^{38,58-60}.

Savilahti et al.⁶¹ avaliando 6.209 crianças participantes de um estudo para alergia à proteína do leite de vaca, encontraram 45 crianças que desenvolveram DM1. Não foi vista associação das variáveis: introdução precoce do leite de vaca, tempo de leite materno exclusivo e idade de introdução de cereais com o desenvolvimento de DM1.

Em um seguimento de sete anos das 2.159 crianças, que participaram do estudo intervencional TRIGR, não foi vista diferença na propensão ao desenvolvimento de autoanticorpos entre o grupo com fórmula hidrolisada e o grupo controle com fórmula parcialmente hidrolisada⁴⁴.

2.2.2.1.3 Frutas, legumes e cereais

A introdução antes dos 4 meses de tubérculos (batata e cenoura) foi associada a um maior risco para desenvolvimento de autoanticorpos e DM1 no estudo DIPP (1,75 [95% CI:1,11-2,75])⁵⁹. O estudo DAISY, ajustando para as variáveis: genótipo, parente com DM1, educação materna e tipo de parto, demonstrou um risco aumentado de desenvolvimento de autoanticorpos com a introdução de frutas antes dos 3 meses e de arroz/aveia após os 6 meses para o desenvolvimento de DM1³⁹.

Por outro lado, os estudos BABYDIET e BABYDIAB não observaram risco aumentado de desenvolvimento de DM1 em crianças que ingeriram alimentos sólidos, exceto glúten, antes dos 3 meses de idade⁶².

2.2.2.1.4 Glúten

Evidências da relação da ingestão do glúten com o desenvolvimento do DM1 foram demonstradas em alguns estudos. Em camundongos NOD foi demonstrado que a ingestão de uma dieta sem glúten foi capaz de reduzir a incidência de DM1⁶³. A explicação fisiológica seria que o glúten teria a capacidade de mudar a composição do sistema imune inato desses camundongos além de aumentar os marcadores das células dendríticas⁶⁴.

Em humanos, um estudo que submeteu indivíduos com autoanticorpos positivos a uma dieta sem glúten observou alguns benefícios metabólicos como a maior liberação de insulina após testes de tolerância a glicose⁶⁵. Alguns pacientes com DM1 também apresentam reação imune exacerbada ao glúten como foi visto em um estudo onde 20 pacientes manifestaram um aumento da proliferação de células T e produção de citocinas inflamatórias quando submetidos a testes de tolerância ao glúten⁶⁶.

No BABYDIAB, foi observado que crianças que receberam alimentos contendo glúten, antes dos 3 meses de idade, apresentaram aumento do risco para o desenvolvimento de autoanticorpos (RR 4,0; 95% CI:1,4-11,5) e DM1 (RR 3,45 [CI 95%: 1,04-11,48])⁵⁸. Entretanto o estudo intervencional do BABYDIET, que randomizou 150 crianças com história familiar de

DM1 para receberem glúten aos 6 meses e aos 12 meses de idade, não constatou proteção para o desenvolvimento de autoanticorpos com a ingestão tardia de glúten⁶². O estudo ABIS tampouco encontrou associação com a idade de introdução do glúten e o desenvolvimento de DM1⁶⁷.

2.2.2.1.5 Açúcar

O estudo SEARCH Nutrition avaliou a relação entre a introdução de alimentos e a idade ao diagnóstico. A ingestão de bebidas contendo açúcar (exceto suco de fruta) no primeiro ano de vida foi associado com um diagnóstico 5 meses mais cedo. Em pacientes com HLA susceptível, a administração de suco de fruta antes dos 12 meses de idade foi associada a uma idade de DM1 mais precoce⁶⁸. Já o estudo DAISY também observou associação da alta ingestão de açúcar na infância com a progressão da autoimunidade para DM1⁴⁰.

2.2.2.2 Infecção

Baseado em modelos de estudos em animais e na sazonalidade do desencadeamento do DM1 (cujas incidências aumentam em épocas mais frias, especialmente em países com estações bem definidas) existe a suspeita do envolvimento de doenças infecciosas com o DM1⁴.

A exposição a alimentos contendo leite de vaca foi avaliada por meio da detecção do anticorpo anti-insulina bovina em 107 casos e 446 controles participantes do estudo DIPP e associada à detecção de anticorpos contra: enterovírus, rotavírus, adenovírus e o vírus sincial respiratório. O estudo mostrou associação de crianças expostas ao leite de vaca antes dos 3 meses de idade e infecção por enterovírus antes de 12 meses de idade com o desenvolvimento de autoanticorpos⁴³.

Em estudo caso controle em Belgrado, 116 crianças e adolescentes recém-diagnosticadas com DM1 e 210 controles, todos com menos de 16 anos, responderam a um questionário a respeito de fatores pregressos e hábitos de vida. Infecção precedendo os 6 meses antes do diagnóstico foi associada ao desenvolvimento de DM1 (OR 4,23 95% CI: 1,95-9,17)⁶⁹.

No estudo MIDIA, 807 amostras sanguíneas (48 casos com anticorpos positivos e 96 controles com o mesmo genótipo de alto risco) foram coletadas para a detecção de enterovírus por PCR. Não houve associação entre a presença de RNA do enterovírus e a positividade para autoanticorpos (OR 0,75 [95% CI: 0,36-1,57])⁷⁰.

Gonzalez et al.⁷¹, em um estudo prospectivo no Chile entre 2000 e 2007, observou associação entre picos de incidência do DM1 com epidemias de influenza e vírus sincial respiratório.

Quarenta e um tipos de enterovírus foram rastreados em 549 crianças participantes do estudo DIPP. A infecção com o Coxsackievírus tipo B1 foi associado a maior risco de desenvolver autoanticorpos, enquanto que a combinação da infecção com os Coxsackievírus tipos B3 e B6 foram associados a um menor risco para a soroconversão⁷².

O estudo DAISY, que avaliou a associação entre o número de infecções na infância e a ocorrência da soroconversão para anticorpos antiilgota, observou que o alto número de infecções estava associada ao desenvolvimento da imunidade apenas nas crianças que receberam alimentos com glúten antes dos 4 meses de idade (1,37 [95% CI: 1,22-1,55])⁷³.

2.2.2.3 Fatores perinatais

Diversos estudos avaliaram a possível influência de fatores perinatais na incidência do DM1.

O BABYDIAB avaliou o tipo de parto e sua relação com o desenvolvimento de autoimunidade e DM1 em crianças geneticamente susceptíveis, e encontrou risco duas vezes maior de desenvolver a doença em crianças nascidas de parto cesárea do que de parto vaginal (HR 2,5 [95% CI: 1,4-4,3] p=0,001). O risco de autoimunidade não foi associado com o tipo de parto, entretanto na presença de autoanticorpos o parto cesárea foi associado a progressão mais rápida para a doença (p=0,015)⁷⁴.

Utilizando o registro nacional de nascimentos da Suécia para a identificação de 811.599 crianças nascidas entre 1987 e 1993, Adlercreutz et al.⁷⁵, encontraram 4.327 crianças diagnosticadas com DM1. Dentre as variáveis avaliadas os autores encontraram associação entre parto cesárea e o desenvolvimento de DM1 e doença celíaca (OR- 1,6 [95% CI: 1,07-2,39]).

Em outro estudo na Suécia, Khashan et al.⁷⁶, compararam 13.944 pacientes com sua base populacional da Suécia e com os irmãos desses pacientes. O estudo mostrou risco para o desenvolvimento da doença em recém-nascidos entre 36 a 38 semanas em relação à população geral e aos irmãos. Crianças nascidas PIG ou GIG também apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento da doença em relação à população geral, mas o estudo com irmãos confirmou a chance aumentada apenas em crianças nascidas PIG. Em um estudo do mesmo

grupo, foi confirmado um risco aumentado de DM1 em crianças nascidas de parto cesárea, no entanto esse risco não se confirmou na comparação com dados dos irmãos⁷⁷.

Em um estudo de base populacional em Taiwan, foi visto uma associação entre DM1 e baixa idade materna e parto cesárea⁷⁸.

Na Austrália, dentre 272 crianças diagnosticadas antes dos 6 anos de idade, até 2007, foi encontrada associação entre prematuridade (34 a 36 semanas) (RR 1,64 [95% CI: 1,01-2,65]), parto cesárea (RR 1,30 [95% CI: 1,01-1,69]) e idade materna avançada (RR de 1,13 a cada 5 anos) com o risco de desenvolvimento de DM1⁷⁹.

Já em análise sistemática de 30 trabalhos incluindo 14.724 casos de DM1, observou-se uma média de 5% de aumento da chance de DM1 para cada 5 anos a mais de idade materna ($p=0,006$)⁸⁰.

Em estudo caso controle da Catalunha, 1530 crianças (306 casos e 1224 controles) tiveram suas histórias perinatais avaliadas. Não foi vista diferença entre tipo de parto, idade materna e aleitamento materno, mas crianças nascidas grandes para a idade gestacional (GIG) apresentaram uma chance maior para o desenvolvimento de DM1 (OR 1,45 [95% CI: 1,02-2,07] $p<0,05$)⁸¹.

Na Alemanha, em um estudo caso controle, 1.117 crianças portadoras de DM1 foram comparadas a 54.344 controles em relação à idade e peso ao nascer. Os casos apresentaram z scores de peso ao nascer significativamente mais elevados que os controles (meninos com $p=0,007$ e meninas com $p=0,002$)⁸².

2.2.2.4 Fatores socioeconômicos

Uma das hipóteses que tentam justificar o aumento da incidência do DM1 no mundo é a Teoria da Higiene, onde é sugerido que melhoras nas condições de vida e higiene reduziram a frequência de infecções na infância. Tal fenômeno teria resultado na modulação do sistema imune imaturo aumentando o risco para doenças alérgicas e autoimunes⁸³.

Analisando dois indicadores socioeconômicos, Bruno et al.⁸⁴ observaram que baixa escolaridade materna e alta média de pessoas por domicílio foram fatores de proteção para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 1 em crianças na faixa etária de 4 a 14 anos na cidade de Turim, na Itália. No estudo DAISY foi observada proteção contra o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 1 em crianças que permaneceram mais tempo em creches e nas moradoras de domicílios com maior número de pessoas⁷³. O mesmo grupo mostrou um risco

elevado de desenvolvimento de DM1 em crianças que frequentaram creches nos dois primeiros anos de vida e não amamentaram⁸⁵.

Em outro estudo americano, D'Angeli et al.⁸³ observaram que filhos de mães com baixa escolaridade, solteiras e usuárias de seguros de saúde governamentais apresentavam fator de proteção para DM1.

Ao analisar o perfil econômico das regiões da China, Fu et al.¹⁰, observaram prevalência de DM1 maior em regiões mais desenvolvidas em relação às menos industrializadas (151,5 vs. 32,2/100.00 hab $p < 0,0001$). O mesmo foi refletido em estudo da incidência do DM1 em diferentes bairros da região metropolitana de Santiago, onde as regiões com os piores indicadores de pobreza e saneamento básico apresentaram as menores incidências da doença⁸⁶.

Em estudo caso controle em Belgrado, o maior nível de educação paterna foi associado ao DM1 (OR 1,5 95% CI: 1,05-2,14)⁶⁹.

A exposição a patógenos foi estudada pelo grupo DIPP observando a associação entre diversas exposições (animais domésticos, animais de fazenda, frequência em creche) e o desenvolvimento de autoimunidade. Apenas o contato com cachorros dentro de casa (e não fora) mostrou redução do risco para autoimunidade (0,47 [95% CI: 0,28-0,80] $p = 0,05$)⁸⁷.

No estudo brasileiro, Negrato et al.¹⁴ encontraram uma frequência maior de crianças diabéticas pertencentes a classes econômicas mais baixas: 47,7% das crianças com DM1 de Bauru pertenciam à classe econômica mais baixa, 49,4% pertenciam à classe média e 2,9% pertenciam à classe alta ($p < 0,01$).

2.3 Manifestações clínicas

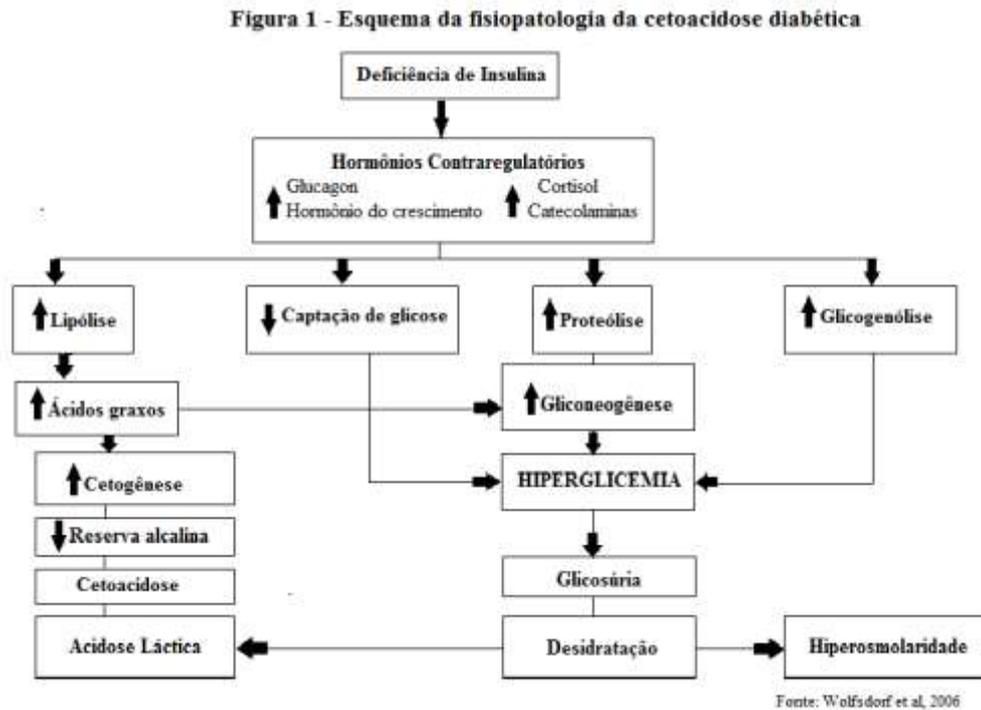
Os sintomas do DM1 são relacionados ao estado hiperglicêmico prolongado. A baixa circulação de insulina reduz a captação de glicose pela célula levando-a a um estado de carência energética. O aumento dos hormônios contrarregulatórios e das catecolaminas ocorre diante da necessidade de se obter novas fontes de suprimento energético por meio da glicogenólise e da gliconeogênese. A lipólise leva à produção de ácidos graxos que no fígado serão oxidados em corpos cetônicos que servem de substrato energético às células do sistema nervoso central.

A reabsorção renal de glicose ocorre até o limiar de 180mg/dl de concentração sanguínea de glicose. Quando esse limite é ultrapassado, o excesso de glicose é excretado na urina ocasionando a poliúria no paciente devido à diurese osmótica. Outros sintomas como a polidipsia e a polifagia são decorrentes da perda de água e da desnutrição das células

respectivamente. Alterações visuais, enurese noturna, déficit de crescimento e susceptibilidade a algumas infecções também são manifestações clínicas encontradas no DM1.

Com a manutenção do quadro hiperglicêmico, a perda de líquidos pode levar a um quadro grave de desidratação hiperosmolar conhecida com cetoacidose diabética.

A Figura 1 ilustra a ação dos hormônios contrarregulatórios na produção de glicose e corpos cetônicos.



2.4 Diagnóstico

O critério diagnóstico do DM1 é baseado na presença de sintomas e de exames laboratoriais alterados⁸⁸ (Tabela 3).

Tabela 3 - Critérios Diagnósticos para DM1

Glucose sérica $\geq 200\text{mg/dl}$ associado a sintomas clássicos de DM1

Glucose sérica de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$ (duas amostras)

Glucose sérica $\geq 200\text{mg/dl}$ duas horas após 75g ou 1,25g/kg de dextrosol (duas amostras)

Hemoglobina glicosilada $> 6,5\%$ (duas amostras)

Fonte: ISPAD, 2014

2.5 Classificação

A classificação do Diabetes apresentado por uma criança ou adolescente é usualmente baseada na sua apresentação clínica. O presente estudo tem como foco o Diabetes Insulino Dependente, também classificado como Tipo 1.

O DM1 pode apresentar duas formas: o tipo A que é a forma imunomediada associada à presença dos autoanticorpos: anti descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), anti ilhota (ICA), anti insulina (IAA) e ou anti transportador de zinco 8 (ZnT8); e o tipo B, considerada idiopática quando nenhum desses anticorpos é detectado no organismo.

Outros menos frequentes de Diabetes na infância são: o DM2 e as formas monogênicas como o MODY e o Diabetes Neonatal.

A possibilidade de outros tipos de Diabetes que não o DM1 deve ser suspeitada em crianças e adolescentes que não tiverem anticorpos reativos e:

- tiverem história familiar para diabetes insulino dependente em mais de duas gerações;
- forem diagnosticados com menos de 6 meses;
- apresentarem glicemias de jejum moderadamente elevadas que não progridem para uma hiperglicemia descompensada;
- tiverem condições associadas como: surdez, atrofia do nervo óptico e fenótipo sindrômico;
- história de exposição a drogas conhecidamente tóxicas para as células beta pancreáticas ou que causem resistência insulínica⁸⁸.

2.6 Tratamento

A reposição de insulina por via subcutânea é o único tratamento disponível para o DM1 há quase um século. Anteriormente, esta proteína provinha de animais suínos e bovinos isolada e purificada para a administração, até a década de 70 quando a primeira insulina humana foi desenvolvida. Desde então o medicamento vem passando por diversas inovações como a combinação das insulinas rápida e lenta e o desenvolvimento das insulinas pela técnica de DNA recombinante.

A publicação do estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) trouxe à luz da ciência a importância do rigoroso controle metabólico para a prevenção de complicações microvasculares⁸⁹. Os esquemas de tratamento com insulina passaram por diversas mudanças

nas últimas décadas na tentativa de se obter um controle glicêmico associado a poucos episódios de hipoglicemia e qualidade de vida.

O esquema de múltiplas aplicações foi o primeiro a ser testado na busca do tratamento ideal. Até o DCCT, a maioria dos pacientes com DM1 recebiam duas aplicações de insulina ao dia. Desde então inovações farmacológicas e tecnológicas propuseram diferentes esquemas com novos análogos de insulina, Sistemas de Infusão Contínua de Insulina (SICI) e glicosímetros inteligentes como os Sistemas de Monitoramento Contínuo de Glicemia (SMCG).

Apesar do progresso tecnológico, poucos estudos prospectivos randomizados focaram na eficácia desses novos esquemas em crianças. Resultados de uma revisão do Cochrane comparando o SICI com regimes de múltiplas injeções mostraram uma discreta redução de 0,3% na glicohemoglobina média (HbA1C)⁹⁰. Em outros estudos comparando diferentes esquemas de tratamento, os resultados foram neutros ou conflitantes, trazendo o questionamento se a escolha do esquema de tratamento realmente influi no controle metabólico⁹¹.

Mesmo o SMCG que se mostrou um instrumento eficaz em melhorar o controle glicêmico de pacientes em uso de SICI, tem o efeito dependente no tempo de utilização do dispositivo⁹¹. O principal desafio na população pediátrica, portanto é a adesão ao tratamento. Um estudo observou que apenas 46% das crianças em uso de SICI e 33% das crianças em uso de múltiplas doses ficavam mais que 71% do tempo utilizando o SMCG⁹².

Como não há na literatura modelo ideal de tratamento para DM1 em crianças e adolescentes, a individualização do tratamento para cada paciente é a corrente mais aceita pela comunidade científica. Independentemente do esquema escolhido, a terapia intensiva deve focar: na educação dirigida para metas glicêmicas, na monitoração frequente e no contato periódico com a equipe de saúde.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a distribuição de idade ao diagnóstico dos pacientes portadores de DM1 atendidos pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG), os eventos ocorridos nos períodos perinatal, neonatal e primeira infância e a sua associação com o desenvolvimento precoce de DM1.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar a distribuição das idades ao diagnóstico do DM1 na população de pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da UFG.
- Verificar se fatores neonatais e perinatais estão associados ao desenvolvimento precoce do DM1.
- Verificar se fatores socioeconômicos estão associados ao desenvolvimento precoce do DM1.
- Verificar se a introdução precoce de leite de vaca e outros alimentos estão associados ao desenvolvimento precoce do DM1
- Verificar se o período de aleitamento materno é fator proteção no desenvolvimento precoce do DM1

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

4.1.1 Amostra

Foram avaliados os pacientes com diagnóstico de DM1 na infância ou adolescência registrados no HC-UFMG no período entre 1969 e 2015.

4.1.2 Critérios de inclusão

O diagnóstico de DM1 foi definido de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2012-2013, sendo considerados portadores de DM1 os pacientes que após terem preenchido os critérios diagnósticos de Diabetes Mellitus, estivessem em uso de insulina desde o primeiro ano de tratamento e não possuíssem sinais clínicos que sugerisse outro tipo de Diabetes como: obesidade, *acantose nigricans* ou mais de duas gerações com familiares portadores de Diabetes.

Foram excluídos do estudo pacientes diagnosticados com outros tipos de Diabetes como: Diabetes Tipo 2, Diabetes Monogênico ou Diabetes Gestacional.

4.2 Métodos

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo em que foram obtidas informações para o preenchimento de um questionário padronizado de todos os pacientes diagnosticados com DM1 registrados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG.

4.2.1 Seleção dos pacientes

O Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG atende crianças com DM1 no Ambulatório São Vicente, anexo do hospital e desde 1977, desenvolve o Programa Ambulatorial de Assistência às Crianças e aos Adolescentes Diabéticos (PAACAD). Em 2002, foi criado um banco de dados com informações relacionadas aos atendimentos, diagnóstico, história alimentar, perinatal e socioeconômica⁹³.

Foram selecionados também pacientes oriundos do banco de dados utilizado por Rodrigues em sua dissertação de mestrado e que não haviam sido registrados no banco de dados do PAACAD. Rodrigues avaliou a estatura final de 72 pacientes portadores de DM1 acompanhados pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG até 1995⁹⁴.

Durante o período de agosto de 2014 a março de 2015, duas pesquisadoras treinadas estiveram presentes em todos os atendimentos de Endocrinologia Pediátrica do Ambulatório São Vicente. Pela rotina do serviço, os pacientes do HC-UFMG são avaliados em intervalos médios de 3 meses, portanto no período de um semestre, todos os pacientes acompanhados deveriam ter passado por, no mínimo, uma consulta médica. Os pacientes com DM1 foram identificados pelo nome no banco de dados do PAACAD ou por meio de pesquisa rápida à lista de pacientes agendados no dia.

Após a identificação os pacientes eram convidados a participar das entrevistas que foram realizadas no próprio Ambulatório São Vicente, antes ou depois da avaliação médica. Nenhum paciente foi impedido ou teve sua consulta prejudicada para a realização da entrevista. Dos 137 pacientes convidados, um se recusou a participar da pesquisa.

Os dados de pacientes que não foram entrevistados ou que não eram mais acompanhados no serviço foram complementados por meio de consulta aos prontuários médicos arquivados pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). A pesquisa aos prontuários foi realizada entre setembro de 2014 e outubro de 2015.

4.2.2 Instrumentos de pesquisa

Informações referentes à idade ao diagnóstico, eventos no primeiro ano de vida e perfil socioeconômico foram obtidas por meio de preenchimento de um questionário padronizado (APÊNDICE I).

Foram obtidos dados referentes: ao diagnóstico de DM1; a história perinatal dos pacientes; ao aleitamento materno e à ingestão de outros alimentos no primeiro ano de vida; ao histórico de doença no primeiro ano de vida e a indicadores socioeconômicos. Durante as entrevistas foi mostrada uma lista de alimentos que continha glúten para que os pais pudessem identificar a idade em que os pacientes começaram a ingerir essa proteína (APÊNDICE II).

A classificação socioeconômica das famílias dos pacientes entrevistados foi avaliada por meio de aplicação de questionário específico do Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE) (ANEXO I).

4.3 Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados utilizando-se o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 e foi considerado significativo um p menor ou igual a 0,05.

Informações referentes à idade ao diagnóstico foram analisadas por meio de medidas de tendência central e dispersão e os demais dados por meio de distribuição de frequência.

Para analisar a distribuição temporal de idade ao diagnóstico, o período estudado entre 1969 e 2015 foi dividido em quinquênios e as crianças e adolescentes foram categorizadas de acordo com a idade que tinham ao diagnóstico em três grupos: 0 a 4 anos e 11 meses, 5 a 9 anos e 11 meses e 10 anos ou mais. A distribuição temporal da idade ao diagnóstico foi avaliada por meio do teste de tendência linear e a comparação das médias dos quinquênios por meio do teste de Jonckheere-Terpstra. Com a correção de Bonferroni foi considerado significativo um valor menor ou igual a 0,008.

Análises univariadas e multivariadas foram realizadas recategorizando a idade ao diagnóstico em dois grupos: 0 a 4 anos e 11 meses e maior que 5 anos. Nessas análises foram avaliadas as variáveis: sexo, tipo de parto, peso ao nascer, comprimento ao nascer, idade gestacional, idade materna, história familiar de DM1, aleitamento materno, tempo de LM, tempo de LM exclusivo, idade da introdução de: LV, suco, comida sólida e alimentos contendo glúten; doença antes dos 12 meses de idade, classificação socioeconômica, anos de estudos dos pais e estrutura familiar.

Nas análises univariadas foram utilizados os testes não paramétricos: qui quadrado de Pearson, exato de Fisher e de tendência linear. Na análise multivariada foi utilizada a regressão de Poisson. O modelo foi desenvolvido com a inclusão das variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada.

4.4 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (ANEXO II). Os pais e pacientes convidados e que aceitaram responder ao questionário o fizeram mediante a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE III).

5 RESULTADOS

5.1 Análises descritivas

Foram estudados 663 pacientes com DM1 diagnosticados entre 1969 e 2015. Cento e trinta e seis pacientes tiveram os dados obtidos por meio de entrevistas e 527 pacientes por meio de pesquisa aos prontuários.

Do total de pacientes, 309 eram do sexo masculino (46,61%) e 354 do sexo feminino (53,39%).

As informações sobre procedência foram obtidas em 512 pacientes (77,2%) e dentre esses pacientes: 263 eram provenientes da cidade de Belo Horizonte, 218 de cidades da Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH) e Colar Metropolitano; 28 de outras cidades mineiras e 3 de outros estados brasileiros.

A média de idade ao diagnóstico foi de $6,78 \pm 3,96$. A mediana de idade foi de 7,00 anos, o valor mínimo de 0 anos (4 meses) e valor máximo de 18 anos. Houve predomínio do diagnóstico de DM1 nas crianças com até 9 anos de idade.

A distribuição da idade ao diagnóstico está ilustrada nos gráficos 1 e 2:

Gráfico 1 - Distribuição da idade ao diagnóstico de DM1 de 663 pacientes do HC-UFMG

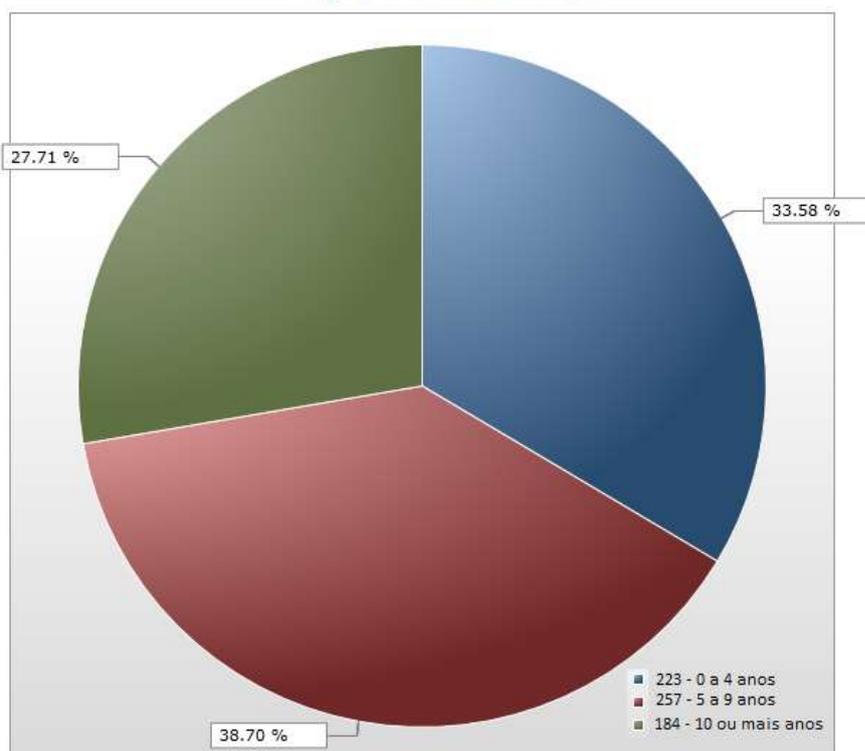
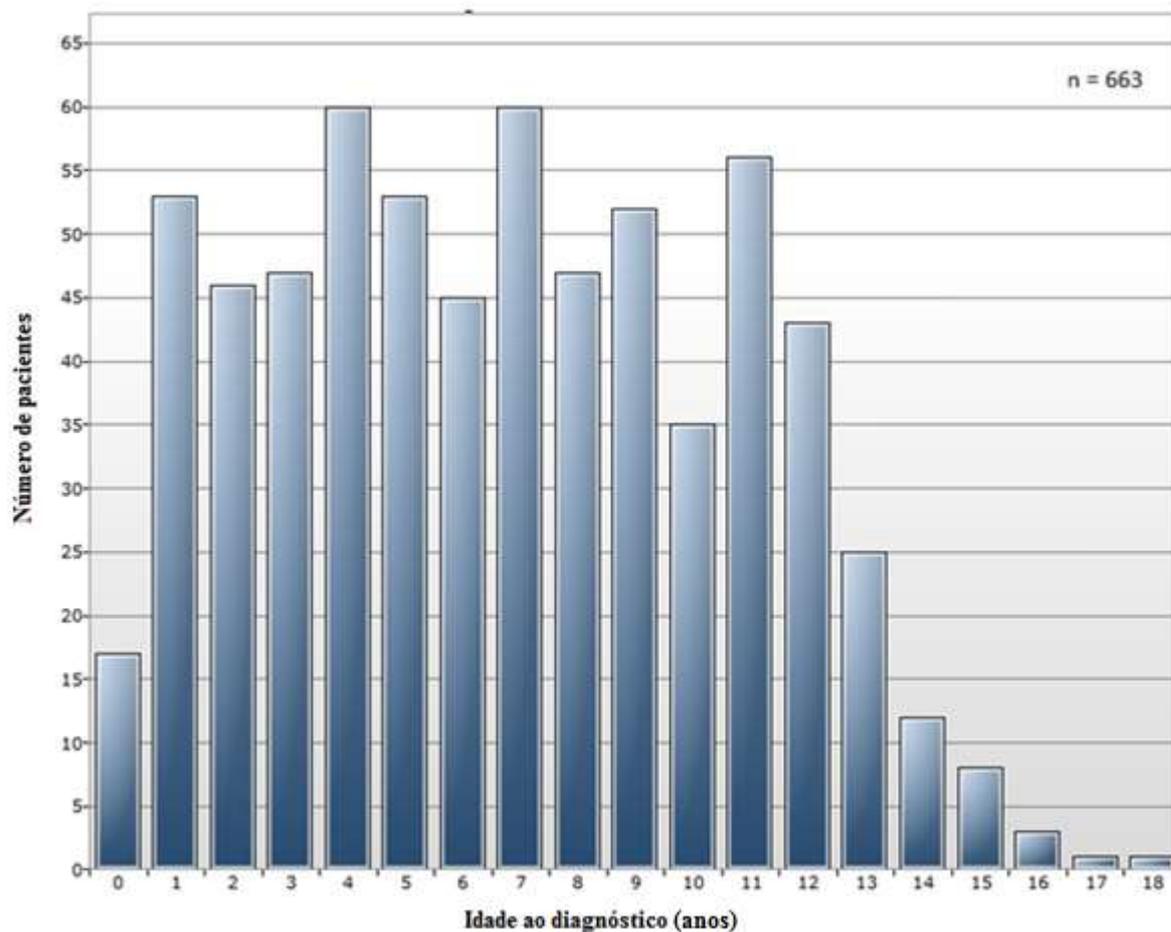


Gráfico 2 - Idade ao diagnóstico de DM1 de 663 pacientes atendidos no HC-UFMG



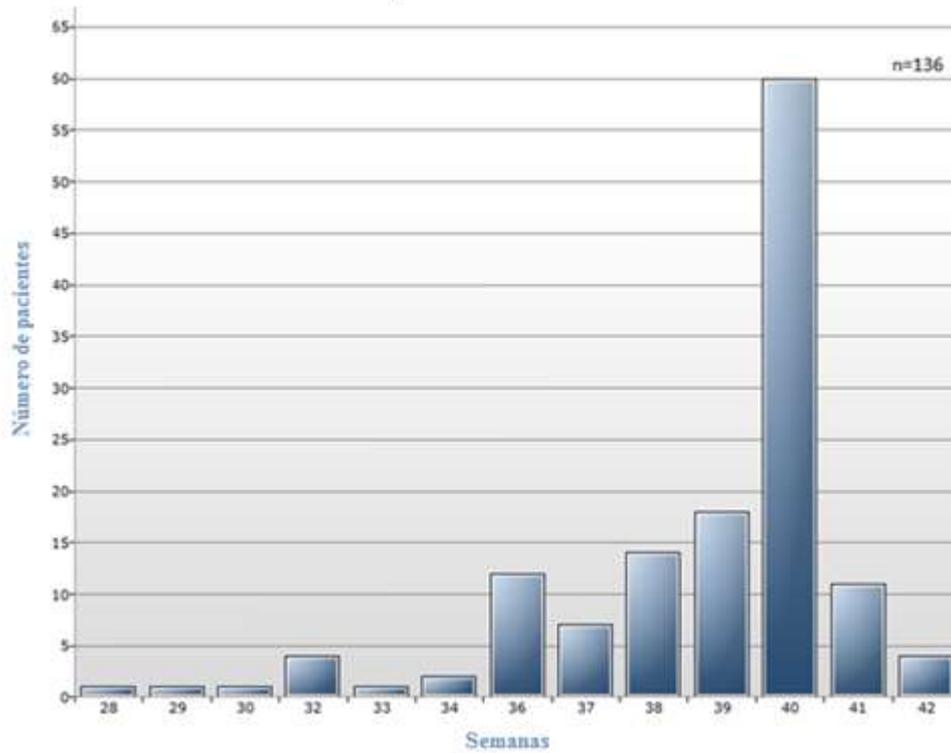
5.1.1 – Tipo de parto

Foram obtidos dados de 332 pacientes (50,0%) em relação ao tipo de parto. Dentre estes: 216 nasceram de parto vaginal e 116 de parto cesárea.

5.1.2 – Idade gestacional

Os dados referentes à idade gestacional foram obtidos de 335 pacientes (46,3%). Dentre estes: 304 nasceram a termo, 27 nasceram pré termo e 4 nasceram pós termo. A idade gestacional em semanas foi obtida de 136 pacientes e sua distribuição está ilustrada no Gráfico 3:

Gráfico 3 - Distribuição da idade gestacional em semanas de 136 pacientes com DM1



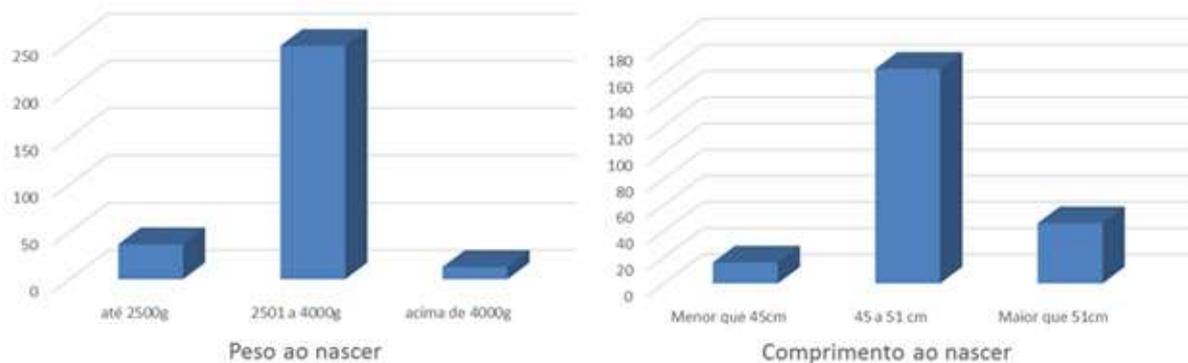
5.1.3 – Peso e comprimento ao nascer

Dentre os dados referentes à antropometria ao nascer, foram obtidos valores de peso ao nascer de 297 pacientes (44,7%) e de comprimento ao nascer de 226 pacientes (34,0%).

Devido à imprecisão das informações sobre a idade gestacional em semanas, não foi possível realizar a classificação da antropometria em relação à idade gestacional.

A distribuição categórica da antropometria encontra-se ilustrada no Gráfico 4:

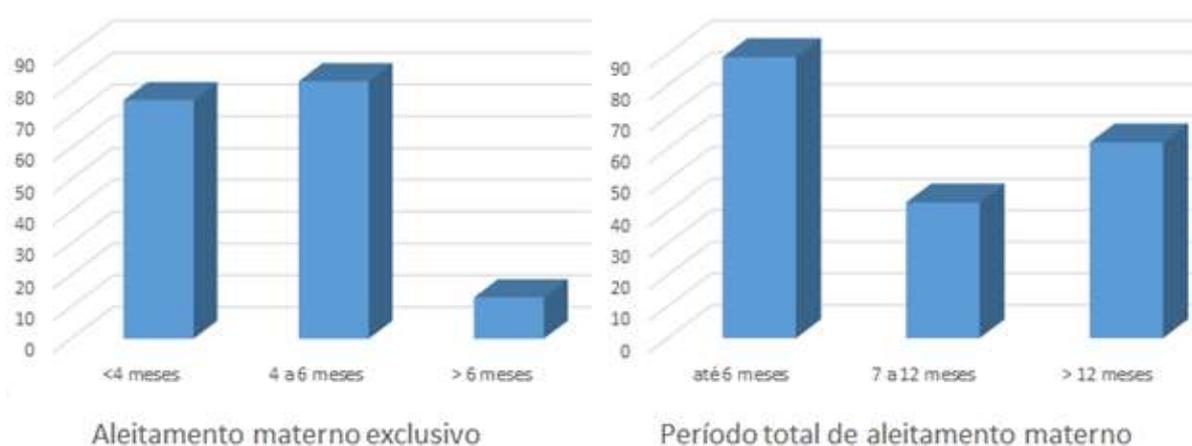
Gráfico 4 - Antropometria ao nascer dos pacientes com DM1 do HC-UFMG



5.1.4 – Aleitamento materno

Foram obtidos dados referentes ao aleitamento materno (226 pacientes – 34,0%), à sua duração total (194 pacientes – 29,2%) e ao período em aleitamento materno exclusivo (169 pacientes – 25,4%). Duzentos e cinco pacientes relataram aleitamento materno contra 21 que não amamentaram. As demais distribuições estão ilustradas no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Tempo de aleitamento materno exclusivo e total de pacientes com DM1 atendidos no HC-UFMG



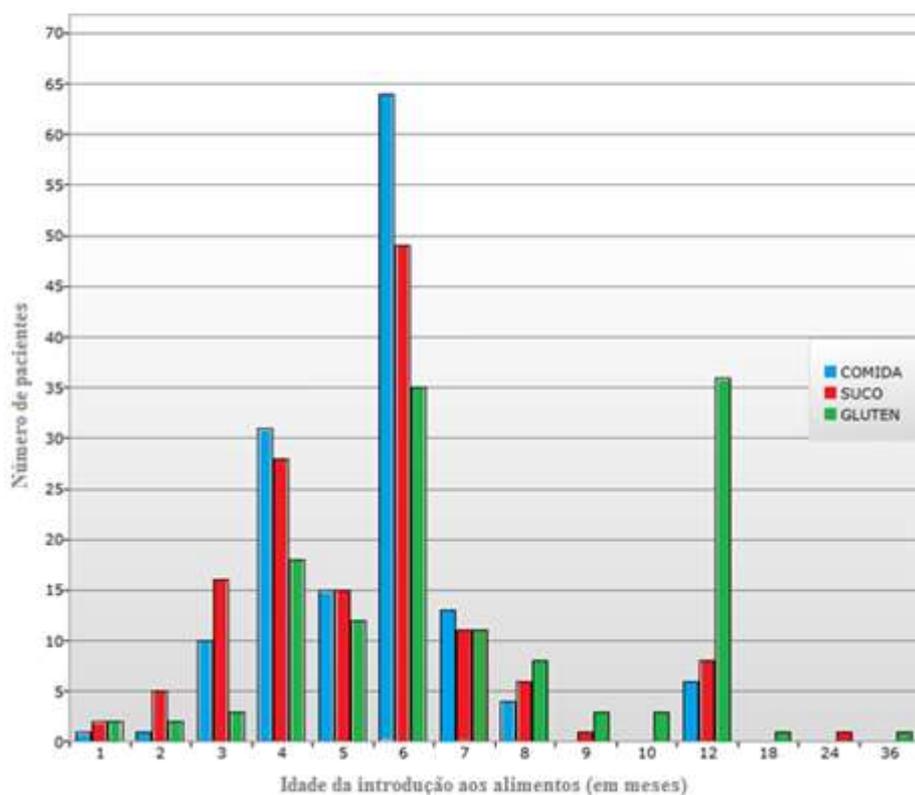
5.1.5 – Leite de vaca

A idade de introdução do leite de vaca, seja por meio de fórmula infantil, in natura ou derivados, foi obtida de 156 pacientes (23,5%). Dentre essas crianças, 68,6% receberam LV pela primeira vez antes de 6 meses de idade.

5.1.6 – Introdução de outros alimentos

Dados sobre a idade da introdução de alimentos foram obtidos de 142 pacientes para suco (21,4%), 145 para alimentos sólidos (21,8%) e 136 para alimentos contendo glúten (20,5%). A distribuição da idade de introdução dos alimentos em meses está ilustrada no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Idade de introdução de alimentos em pacientes com DM1 atendidos no HC-UFMG



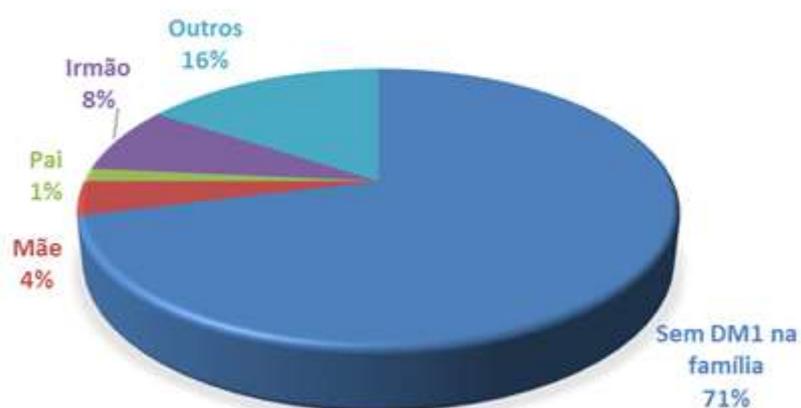
5.1.7 – Doença

Dados a respeito de doença ou internação até os 12 meses de vida foram obtidos de 289 pacientes sendo que: 107 (37,0%) relataram doença ou internação antes de completar um ano e 182 negaram intercorrências nesse período (63,0%).

5.1.8 – História familiar

Dados sobre a história familiar para DM1 foram obtidos em 332 pacientes sendo que 71% não tinham outros casos na família (Gráfico 7).

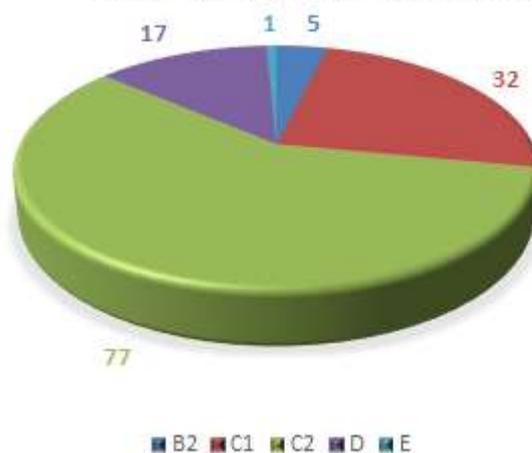
Gráfico 7 - História familiar de DM1 de 332 pacientes atendidos no HC-UFMG



5.1.9 – Condições socioeconômicas

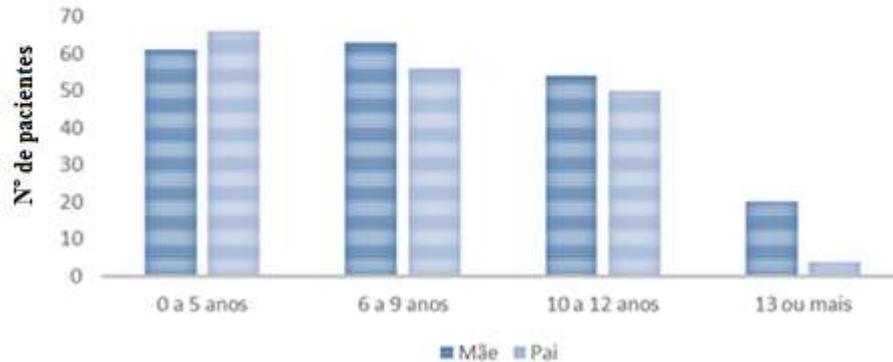
A classificação socioeconômica pelo método do IBOPE foi obtida de 132 pacientes. A distribuição das classes econômicas encontra-se no Gráfico 8. Dentre os pacientes entrevistados não havia famílias pertencentes às classes A1, A2, B1 ou F.

Gráfico 8 - Classificação socioeconômica dos pacientes com DM1 atendidos no HC-UFMG



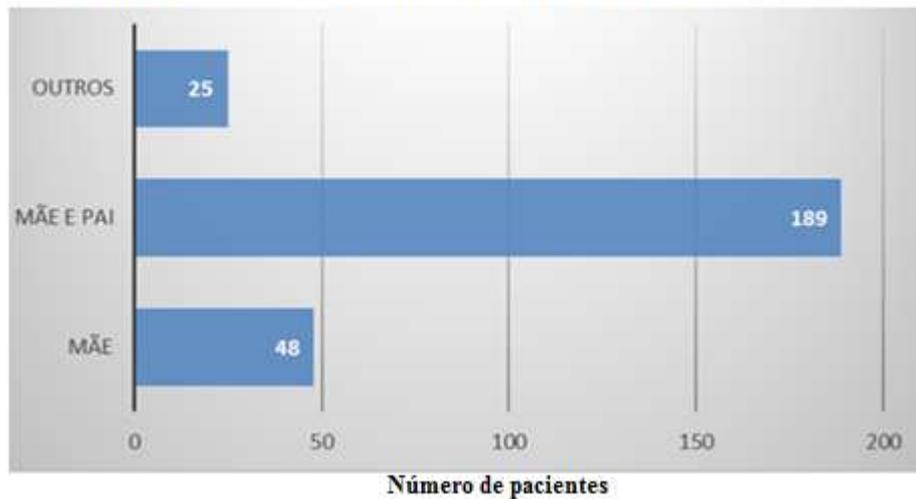
Foram obtidos dados em relação aos: anos de estudo maternos em 198 pacientes e aos anos de estudo paternos em 176 pacientes (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Anos de estudos dos progenitores dos pacientes com DM1 do HC-UFMG



A caracterização da estrutura da família e dos cuidadores foi avaliada em 262 pacientes: 72,1% tinham como cuidadores o pai e a mãe; 29,4% tinham como cuidadores apenas a mãe e 9,5% tinham outras pessoas, da família ou não, como cuidadores (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Estrutura familiar de 262 pacientes com DM1



A densidade do domicílio foi obtida de 283 pacientes por meio de pesquisa do número de habitantes na casa à época do diagnóstico. Cento e cinquenta e sete pacientes (55,4%) habitavam em domicílios com até 4 moradores e 126 (44,5%) pacientes habitavam em domicílios com 5 habitantes ou mais.

5.2 – Análises de associação

5.2.1 – Variação da idade ao diagnóstico ao longo de 35 anos

Para análise da distribuição temporal de idade ao diagnóstico, o período estudado foi dividido em quinquênios entre 1965 e 2019, conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Número de pacientes diagnosticados com DM1 entre 1965 e 2019

| Quinquênio | 1965- 1969 | 1970- 1974 | 1975- 1979 | 1980- 1984 | 1985- 1989 | 1990- 1994 | 1995- 1999 | 2000- 2004 | 2005- 2009 | 2010- 2014 | 2015- 2019 |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Número de pacientes | 1 | 6 | 13 | 25 | 46 | 70 | 141 | 184 | 122 | 54 | 1 |

Devido ao baixo número de pacientes identificados nas décadas de 1960 e 1970 e após 2014, a análise temporal foi realizada no período entre 1980 e 2014, excluindo-se 21 pacientes pertencentes aos grupos temporais citados. Entre esses pacientes excluídos, 10 foram diagnosticados entre 0 e 4 anos, 6 foram diagnosticados entre 5 e 9 anos e 5 foram diagnosticados após os 10 anos de idade.

A análise da distribuição temporal de idade ao diagnóstico por meio do teste de tendência linear é apresentada com 642 pacientes na Tabela 5.

Tabela 5 – Variação da idade ao diagnóstico de 642 pacientes com DM1 entre 1980 e 2014*

| | | Idade ao diagnóstico | | | Total |
|-------------------------------------|-------------|----------------------|----------|-----------|-------|
| | | 0-4 anos | 5-9 anos | ≥ 10 anos | |
| Ano diagnóstico (quinquênio) | 1980 – 1984 | 4 | 14 | 7 | 25 |
| | | 16% | 56% | 28% | |
| | | -1.9 | 1.8 | .0 | |
| 1985 – 1989 | 17 | 11 | 18 | 46 | |
| | | 37% | 24% | | 39% |
| | | .6 | -2.2 | | 1.8 |
| 1990 – 1994 | 33 | 28 | 9 | 70 | |
| | | 47% | 40% | | 13% |
| | | 2.6 | .2 | | -3.0 |
| 1995 – 1999 | 51 | 62 | 28 | 141 | |
| | | 36% | 44% | | 20% |
| | | .9 | 1.4 | | -2.4 |
| 2000 – 2004 | 58 | 76 | 50 | 184 | |
| | | 31,5% | 41,5% | | 27% |
| | | -.6 | .8 | | -.3 |
| 2005 – 2009 | 39 | 45 | 38 | 122 | |
| | | 32% | 37% | | 31% |
| | | -.3 | -.5 | | .9 |
| 2010 - 2014 | 11 | 14 | 29 | 54 | |
| | | 20% | 26% | | 54% |
| | | -2.1 | -2.0 | | 4.4 |
| TOTAL | | 213 | 250 | 179 | 642 |

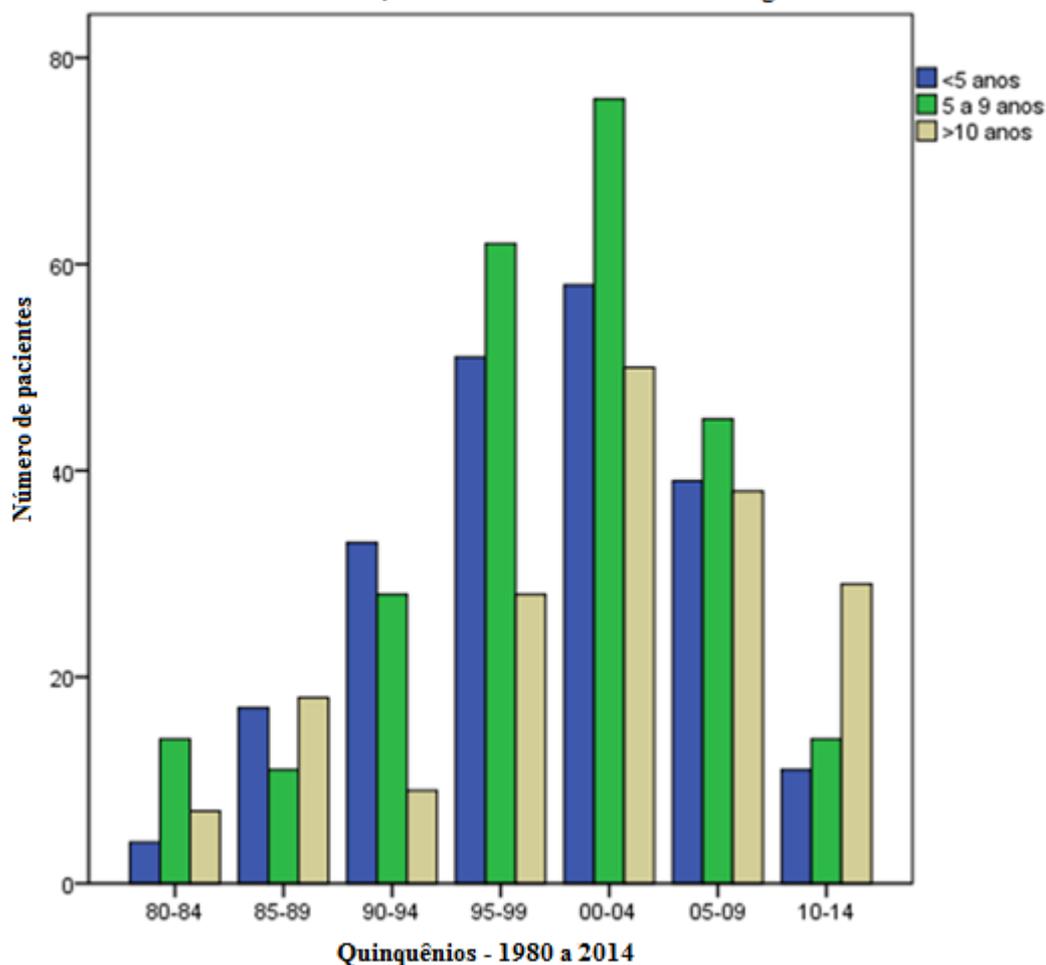
*Teste de tendência linear

Observa-se diferença na distribuição dos grupos etários ao longo dos quinquênios ($p=0,01$) e com um pico de frequência de crianças entre 0 e 4 anos no quinquênio de 1990-1994 e um declínio dessa frequência a partir desse período até o quinquênio de 2010-2014 ($p=0,01$). A faixa etária entre 10 e 17 anos foi a menos frequente no quinquênio de 1990-1994 e a partir desse período ascendeu até se tornar a faixa etária mais frequente no quinquênio de 2010-2014.

Essa tendência foi confirmada quando a análise foi repetida incluindo os pacientes excluídos da amostra inicial.

A distribuição de idade ao diagnóstico ao longo dos quinquênios está ilustrada no Gráfico 11.

Gráfico 11 - Distribuição de 642 pacientes com DM1, por quinquênios entre 1980 e 2014, de acordo com a idade ao diagnóstico



A média, mediana, idade mínima e máxima de idade ao diagnóstico em cada quinquênio estão representadas na Tabela 6:

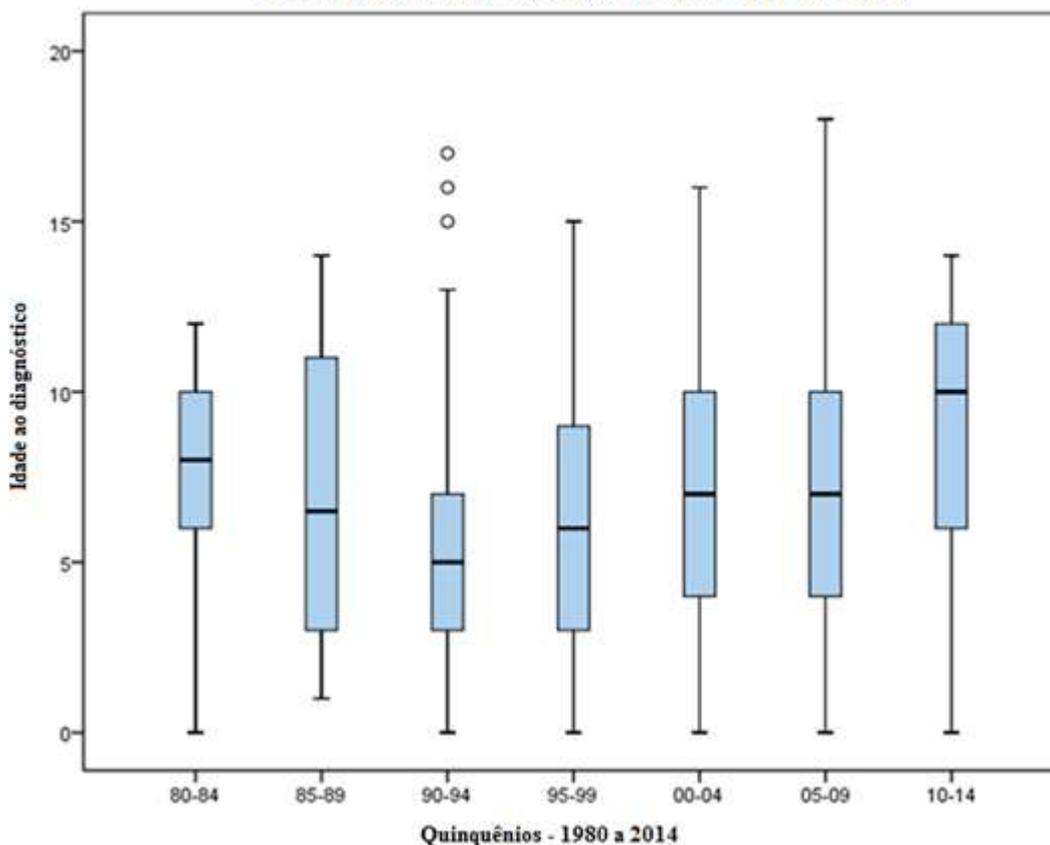
Tabela 6 – Médias e medianas da idade ao diagnóstico nos quinquênios entre 1980 e 2014

| | Média | DP | Mediana | Mínimo | Máximo |
|--------------------|-------|------|---------|--------|--------|
| 1980 – 1984 | 7,96 | 3,12 | 8,0 | 0 | 12 |
| 1985 – 1989 | 6,98 | 4,26 | 6,5 | 1 | 14 |
| 1990 – 1994 | 5,41 | 3,82 | 5,0 | 0 | 17 |
| 1995 – 1999 | 6,19 | 3,76 | 6,0 | 0 | 15 |
| 2000 – 2004 | 6,95 | 3,87 | 7,0 | 0 | 16 |
| 2005 – 2009 | 7,08 | 4,11 | 7,0 | 0 | 18 |
| 2010 – 2014 | 8,63 | 4,04 | 10 | 0 | 14 |

Tanto a média quanto a mediana de idade ao diagnóstico apresentaram uma queda até o quinquênio de 1990-1994. A partir desse período as médias e medianas tornam a aumentar

progressivamente até o último quinquênio estudado. Pelo teste de Jonckheere-Terpstra houve uma diferença significativa entre essas médias ($p=0,002$). A tendência da variação temporal da idade ao diagnóstico está representada no Gráfico 12.

Gráfico 12 - Distribuição da idade ao diagnóstico de DM1 (média \pm DP) de 642 pacientes, por quinquênios entre 1980 e 2014



A tendência de aumento da média de idade ao diagnóstico a partir da década de 90 também foi comprovada por meio da correção de Bonferroni, sendo mostrada diferença estatisticamente significativa entre o quinquênio de 1990-1994 e as médias dos seguintes quinquênios: 2000 – 2004 ($p=0,002$); 2005 – 2009 ($p=0,004$) e 2010 e 2014 ($p<0,001$).

5.2.2 – Associação entre idade ao diagnóstico e fatores perinatais

A única associação observada entre a idade ao diagnóstico e os fatores perinatais estudados foi entre o sexo masculino e desenvolvimento de DM1 antes dos 5 anos com OR de 1,4 (CI 95%: 1,06-2,02) $p=0,02$ (Tabela 7).

Tabela 7 – Análise de associação entre idade ao diagnóstico de DM1 e fatores perinatais

| | | <5a | >=5a | p |
|---------------------------|------------|-----|------|------|
| Sexo | Masculino | 118 | 191 | 0,02 |
| | Feminino | 105 | 249 | |
| Parto | Normal | 89 | 127 | 0,56 |
| | Cesárea | 44 | 72 | |
| Peso nascer | < 2500g | 14 | 23 | 0,85 |
| | 2500-4000g | 95 | 152 | |
| | > 4000g | 6 | 7 | |
| Comprimento nascer | <45cm | 7 | 9 | 0,70 |
| | 45-51cm | 64 | 100 | |
| | >51 | 20 | 26 | |
| Idade gestacional | Termo | 117 | 187 | 0,55 |
| | Pré termo | 12 | 15 | |
| | Pós termo | 2 | 2 | |
| Idade materna | <20 anos | 12 | 28 | 0,31 |
| | 20-35 anos | 86 | 133 | |
| | >35 anos | 11 | 16 | |

5.2.3 Associação da idade ao diagnóstico e alimentação no primeiro ano de vida

Foi observada uma menor chance de DM1 precoce nas crianças que ingeriram glúten antes dos 6 meses de idade com OR de 0,44 (CI 95%: 0,21-0,88) $p=0,02$. Não foi observada diferença entre as idades em relação à ingestão dos demais alimentos (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise da associação entre idade ao diagnóstico de DM1 e alimentação

| | | <5a | >=5a | p |
|-----------------------------|------------|-----|------|-------|
| Aleitamento materno | Sim | 86 | 119 | 0,73 |
| | Não | 8 | 13 | |
| Duração LM | <12 meses | 45 | 68 | 0,52 |
| | ≥ 12 meses | 36 | 45 | |
| Duração exclusivo LM | <7 meses | 60 | 96 | 0,27 |
| | ≥ 7 meses | 7 | 6 | |
| Duração LM | >7 meses | 33 | 56 | 0,168 |
| | 7-12 meses | 18 | 25 | |
| | >12 meses | 30 | 32 | |
| Duração exclusivo LM | >4 meses | 30 | 45 | 0,69 |
| | 4-6 meses | 30 | 51 | |
| | <6 meses | 7 | 6 | |
| Introdução LV | ≤6 meses | 43 | 64 | 0,87 |
| | 7-12 meses | 13 | 16 | |
| | ≥13 meses | 8 | 12 | |
| Introdução suco | <4 meses | 10 | 14 | 0,25 |
| | 4-6 meses | 33 | 59 | |
| | >6 meses | 14 | 12 | |
| Introdução comida | <4 meses | 4 | 8 | 0,65 |
| | 4-6 meses | 43 | 67 | |
| | >6 meses | 11 | 12 | |
| Introdução glúten | <6m | 22 | 50 | 0,02 |
| | >6m | 32 | 32 | |

5.2.4 Associação da idade ao diagnóstico e história familiar para DM1

Não foi observada associação entre a história familiar positiva para DM1 em qualquer grau com a chance de desenvolver DM1 precocemente (Tabela 9).

Tabela 9 – Análise da associação entre idade ao diagnóstico e história familiar para DM1

| | | <5a | >=5a | p |
|------------------------|--------|-----|------|------|
| Parente com DM1 | Não | 92 | 144 | 0,08 |
| | Mãe | 7 | 6 | |
| | Pai | 1 | 4 | |
| | Irmão | 7 | 19 | |
| | Outros | 15 | 37 | |
| | Não | 72 | 110 | |

5.2.5 Associação da idade ao diagnóstico e doença no primeiro ano de vida

Não foi observada chance aumentada de DM1 precoce nas crianças que relataram doença no primeiro ano de vida (Tabela 10).

Tabela 10 – Associação da idade ao diagnóstico de DM1 e doença no primeiro ano de vida

| | | <5a | >=5a | p |
|----------------------------|-----|-----|------|------|
| Doença até 12 meses | Sim | 38 | 69 | 0,49 |
| | Não | 72 | 110 | |

5.2.6 Associação da idade ao diagnóstico e fatores socioeconômicos

As crianças que habitavam domicílio com 5 ou mais pessoas tiveram maior chance de desenvolvimento precoce de DM1 com OR de 2,41 (CI 95%: 1,45-3,98) $p < 0,001$ (Tabela 11).

Tabela 11– Análise da associação entre idade ao diagnóstico de DM1 e fatores socioeconômicos

| | | <5a | >=5a | p |
|---------------------------------------|------------|-----|------|--------|
| Classificação econômica | B2 | 2 | 3 | 0,334 |
| | C1 | 15 | 17 | |
| | C2 | 29 | 48 | |
| | D | 6 | 11 | |
| | E | 0 | 1 | |
| Estudo mãe | 0-5 anos | 27 | 34 | 0,80 |
| | 6-9 anos | 20 | 43 | |
| | 10-12 anos | 24 | 30 | |
| | 13 ou mais | 9 | 11 | |
| Estudo pai | 0-5 anos | 24 | 42 | 0,33 |
| | 6-9 anos | 28 | 28 | |
| | 10-12 anos | 22 | 28 | |
| | 13 ou mais | 2 | 2 | |
| Estrutura familiar | Mãe | 13 | 48 | 0,12 |
| | Mãe e pai | 82 | 107 | |
| | Outros | 10 | 15 | |
| Pessoas na casa | Até 4 | 74 | 83 | <0,001 |
| | 5 ou mais | 34 | 92 | |
| Pessoas na casa (Mann-Whitney) | | | | 0,119 |

5.2.3 – Análise multivariada

As variáveis: sexo, glúten e número de pessoas na casa foram incluídas na análise multivariada, entretanto não foi encontrada associação de idade ao diagnóstico com nenhuma delas nessa análise.

final da década de 90. De acordo com a Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio (PNAD) de 1998 cerca de 75,5% da população brasileira era usuária do Sistema Único de Saúde (SUS)⁹⁷.

O Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG continua sendo importante referência para o atendimento do DM1 na infância no sistema público de saúde em Minas Gerais. Embora não existam dados para sustentar tal afirmativa, pode-se supor que o estudo foi feito com um número expressivo de crianças e adolescentes com DM1 da região.

Um dado que reforçaria a importância da amostra avaliada seria a prevalência estimada de pacientes com DM1 na região do estudo. Entretanto, não existem estudos epidemiológicos de qualidade no estado de Minas Gerais e as estimativas estariam sujeitas a erros.

Nesse estudo foi encontrada uma proporção elevada de crianças menores de 5 anos diagnosticadas com DM1. Do total das crianças e adolescentes avaliadas, 33,58% teve diagnóstico antes dos 5 anos de idade. O número é muito próximo da proporção de pacientes entre 5 e 9 anos que foi de 38,70%. A faixa etária menos frequente foi a entre 10 e 18 anos com proporção de 27,71%.

Essa proporção é diferente da distribuição de incidência relatada em outros países. No ano de 1994 o Eurodiab mostrou que a maior incidência de DM1 ocorria na faixa etária entre 10 e 14 anos, seguida da faixa etária entre 5 e 9 anos⁶. No estudo Diamond, a menor incidência encontrada na grande maioria dos países participantes era a do grupo entre 0 e 4 anos⁵.

A proporção da nossa amostra destoa inclusive de dados de outros estados brasileiros. No estudo de incidência de Bauru no estado de São Paulo, entre 1997 e 2006 a maior incidência de DM1 foi na faixa etária entre 5 e 9 anos seguida pela faixa entre 10 e 14 anos¹⁴. A média de idade ao diagnóstico no presente estudo também foi menor que a encontrada em outros estados brasileiros: 6,78 em relação a 8,66 em Bauru-SP e 11,3 no Rio Grande do Sul^{14,98}.

A variação temporal da idade ao diagnóstico ao longo das últimas décadas também diferiu da encontrada em outros países.

Em nosso estudo, nos dois quinquênios entre 1985 e 1994 o número de pacientes diagnosticados com 4 anos ou menos superou os demais grupos. A partir de 1995 ocorreu um declínio gradual da proporção do grupo de 0-4 anos até se tornar a faixa etária menos frequente no quinquênio de 2010 a 2014. Por outro lado, houve um aumento significativo da proporção da faixa etária entre 10 e 18 anos, atingindo o seu pico no último quinquênio entre 2010 e 2014.

Na comparação das médias de idade ao diagnóstico de cada quinquênio a tendência observada foi a mesma, com a média de idade apresentando uma queda a partir de 1980, tendo o seu nadir no quinquênio de 1990-1994 e depois ascendendo gradualmente até 2014.

Diversos estudos de incidência observaram que nas últimas décadas a ascensão da incidência do grupo de 0-4 anos foi bem maior que a das demais faixas etárias⁵⁻⁶. A previsão da distribuição de idade ao diagnóstico em 2020 na Europa é de 29%, 37% e 34% para os grupos etários de 0-4, 5-9 e 10-14 anos respectivamente. Em 2005 essa distribuição era de: 24%, 35% e 41%². Na China e na Filadélfia o aumento da incidência nas últimas duas décadas também foi maior nas crianças mais jovens^{10,11}.

Apesar de a maioria dos países apresentar uma ascensão mais pronunciada da incidência em lactentes e pré escolares, outros estudos mostraram resultados semelhantes aos nossos.

Estudando a incidência de DM1 na região oeste da Austrália, Haynes et al.¹⁶ avaliaram 1.873 casos diagnosticados entre 1985 e 2010 e observaram um aumento global da incidência no período sendo o maior aumento na faixa etária entre 10 e 14 anos e o menor na faixa etária entre 0 e 4 anos. Um estudo de incidência na Nova Zelândia que avaliou 884 casos diagnosticados entre 1990 e 2009 apresentou resultados semelhantes¹⁵.

O Brasil é um país de proporções continentais e variações expressivas já foram demonstradas na incidência do DM1 em diferentes regiões nas décadas de 80 e 90: Campina Grande: 1,8/100.000, Londrina :12,7/100.000, e São Paulo: 7,6/100.000^{99,100}. Estudos internacionais mostraram um baixo risco de DM1 em países com maior proporção de ameríndios e o risco de DM1 também é menor na raça negra em relação à branca^{11,101}.

A população brasileira é multiétnica e composta por descendentes de: europeus, africanos, indígenas e asiáticos. Entretanto a proporção dessas populações varia nas diferentes regiões brasileiras o que dificulta a extrapolação dos dados encontrados no Sul para a região Norte, por exemplo¹⁰². Na Tabela 12 encontra-se a composição étnica dos estados onde a incidência do DM1 já foi estudada em comparação com Minas Gerais.

| Tabela 12 – Distribuição da população de cinco estados em relação à etnia e raça | | | | |
|---|--------|-------|-------|---------------------|
| | Branco | Negro | Pardo | Asiáticos/Indígenas |
| Minas Gerais | 53,6 | 7,8 | 37,6 | 1 |
| São Paulo | 70,7 | 4,4 | 22,8 | 2,1 |
| Paraíba | 42,6 | 4 | 52,3 | 1,1 |
| Santa Catarina | 89,3 | 2,6 | 7 | 1,1 |
| Rio Grande do Sul | 86,5 | 5,2 | 7,5 | 0,8 |

Fonte: IBGE 2008

Apesar de se encontrar no Sudeste, o estado de Minas Gerais possui uma população branca bem menor que a do estado de São Paulo. Essa proporção difere muito também das proporções étnicas dos estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul. A proporção de ameríndios e asiáticos é similar entre os estados avaliados.

A diferença na composição étnica poderia explicar a diferença de incidência entre os estados e possivelmente o alto número de crianças diagnosticadas muito jovens encontrada no nosso estudo. Por ter uma maior proporção de negros e pardos a população de Minas Gerais seria geneticamente menos susceptível ao DM1 em relação aos estados de maioria branca, entretanto o Brasil é um país de elevada miscigenação racial e tal proteção genética pode ter diminuído ao longo das gerações.

A contribuição genética no desenvolvimento do DM1 tem se modificado nos últimos 50 anos. Genótipos do HLA que anteriormente eram considerados como alto risco vem diminuindo sua frequência enquanto que aumentou a incidência da doença em indivíduos com genótipos de baixo risco que, em décadas anteriores dificilmente desenvolveriam a doença. Fourlanos et al.¹⁰³ analisaram a relação do ano de nascimento e a idade ao diagnóstico com os genes HLA Classe II DRB1 em 462 pacientes diagnosticados antes dos 18 anos desde 1950. Apesar da idade média do diagnóstico não ter mudado ao longo das décadas o estudo demonstrou um aumento da proporção de genótipos consideradas de baixo risco enquanto que a incidência dos genótipos de alto risco se manteve estável. A explicação seria que mudanças de fatores ambientais podem ter aumentado a penetrância desses genes de baixo risco.

Pelo fato de o DM1 ter origem poligênica e grande quantidade de genes identificados e ainda por descobrir associados com a doença, teoriza-se que cada indivíduo portador de DM1 apresenta uma combinação única de alelos susceptíveis que, interagindo com diferentes gatilhos ambientais, levaria a uma única doença. Essa combinação de alelos poderia influir inclusive na idade ao diagnóstico do DM1. Alguns genes como o PTPN2, o TRP53 e o IFIH1 já foram associados ao desenvolvimento mais precoce da doença²⁴.

Os fatores ambientais também exercem efeitos distintos quando atuam em diferentes regiões. O estudo multicêntrico The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) recrutou para acompanhamento 7.540 recém nascidos entre 2004 e 2010 em seis centros localizados nos Estados Unidos, Finlândia, Alemanha e Suécia. Foram avaliadas amostras fecais de 90 participantes, demonstrando diferenças na microbiota intestinal de acordo com a região habitada. Os autores defendem que tais diferenças devam ser levadas em consideração já que pode haver diversidade da microbiota em populações com genótipos

semelhantes de acordo com a região de moradia o que poderia influenciar na manifestação do DM1¹⁰⁴.

Apesar do aumento da incidência do DM1 na população entre 0 e 14 anos, alguns estudos demonstraram que em adultos jovens a incidência da doença se manteve estável ou diminuiu. Tal observação levou alguns autores a crer que a incidência global do DM1 não está aumentando e sim se deslocando para idades mais jovens^{105,106}. Para os defensores da teoria da aceleração, fatores ambientais não estariam levando um maior número de pessoas a desenvolver autoimunidade e sim acelerando o processo que leva à insuficiência pancreática o que acarretaria o início mais precoce da doença.

A avaliação da influência de fatores ambientais já foi vastamente investigada na associação com o DM1, entretanto poucos foram os estudos que avaliaram a influência desses fatores na apresentação mais precoce da doença.

No estudo não houve diferença na classificação socioeconômica entre as faixas etárias mas, pode-se notar que em relação a essa variável nossa casuística mostrou-se bastante homogênea. Não foram entrevistadas famílias de níveis socioeconômicos elevados (A1, A2 e B1) e tampouco famílias de condições muito precárias (apenas 1 família classificada como D e nenhuma como E). O fato da ausência de famílias abastadas no nosso estudo pode ser explicado pela amostra proveniente de um serviço público de saúde que costuma atender a camada mais carente da população.

Avaliando os demais indicadores socioeconômicos em nosso estudo tampouco foi encontrada associação entre o desenvolvimento precoce do DM1 e o nível de escolaridade dos pais ou a estrutura familiar. A homogeneidade da amostra que ocorreu na classificação socioeconômica possivelmente influenciou na ausência de associação.

Apesar de haver indícios de homogeneidade dos indicadores socioeconômicos da nossa amostra, foi observada associação entre o maior número de pessoas na casa e o desenvolvimento de DM1 em crianças abaixo de 5 anos.

O maior número de pessoas na casa seria um indicador indireto de más condições de habitação e conseqüentemente, maior exposição a infecções¹⁰⁷. Avaliar o efeito do adoecimento precoce e dos indicadores socioeconômicos na idade do desenvolvimento do DM1 seria uma forma de testar tanto a Teoria da Higiene quanto a Teoria da Aceleração na nossa população.

Em diversos países desenvolvidos a associação entre alto nível socioeconômico e maior risco de DM1 foi estabelecida^{83,108,109}. No Brasil, o único estudo encontrado avaliando a associação entre condição socioeconômica e DM1, relatou uma frequência maior da doença em camadas sociais mais pobres¹⁴.

Em seu estudo de base populacional em Turim na Itália, Bruno et al.⁸⁴ avaliaram todos os pacientes diagnosticados com DM1 entre 0 e 29 anos nascidos entre 1967 e 2006. Os autores observaram uma chance três vezes maior de desenvolver DM1 em crianças de 0 a 3 anos que moravam em domicílios com maior número de pessoas. Paradoxalmente na faixa etária entre 4 e 14 anos o baixo nível de escolaridade dos pais teve um efeito protetor no desenvolvimento da doença. Para os autores, os efeitos distintos dos indicadores socioeconômicos em diferentes faixas etárias estariam relacionados à heterogeneidade da etiopatogênese da doença.

No nosso estudo a observação de que crianças que vivem em piores condições sanitárias desenvolvem DM1 mais cedo seria uma evidência contrária à Teoria da Higiene. Por outro lado, vivendo em condições precárias, as famílias estariam expostas a um ambiente propício para infecções e conseqüentemente a um risco maior de contágio infeccioso no período pré e perinatal. O desenvolvimento precoce do DM1 decorrente dessas infecções perinatais sustentaria a hipótese da Teoria da Aceleração.

No entanto não foi encontrada associação entre doença no primeiro ano de vida e desenvolvimento precoce de DM1, tampouco com as variáveis perinatais como condições do parto e antropometria ao nascer.

6.1 Fatores alimentares

O glúten possui em sua composição duas proteínas de depósito chamadas prolinas: as gliadinas e as gluteninas. A digestão das proteínas no organismo humano permite que elas sejam hidrolisadas em aminoácidos e di- ou tri-peptídeos antes de passarem pelo epitélio intestinal. Esse processo funciona como um mecanismo de defesa contra lesões epiteliais, devido à incapacidade desses peptídeos de provocarem respostas imunes.

As prolinas contidas no glúten são proteínas de alta resistência ao processo enzimático digestivo. Pelo fato da quebra dessas proteínas ocorrer em um ritmo menor quando comparado a outros nutrientes, refeições ricas em glúten tendem a acumular peptídeos gliadina no lúmen intestinal por um período prolongado⁶³.

Em modelos animais foi demonstrado que a gliadina potencializa a atividade das células *natural killer* contra as células beta do pâncreas⁶⁴.

No presente estudo foi encontrada associação entre a ingestão de glúten após os 6 meses e o desenvolvimento de DM1 antes dos 5 anos de idade. Um efeito protetor da ingestão precoce desse nutriente no desenvolvimento DM1 em crianças mais novas foi um achado inesperado

nesse estudo já que a ingestão de glúten na infância tem sido apontada como um possível contribuinte no desenvolvimento de DM1.

Entretanto a introdução de outros alimentos após os 6 meses de idade já foi associada ao maior risco de desenvolver a doença. Frederiksen et al.³⁹ coletaram dados em relação à alimentação no primeiro ano de vida de 1.835 crianças participantes do estudo DAISY e encontraram um risco aumentado de desenvolver DM1 nas crianças que ingeriram aveia e arroz após os 6 meses de idade em relação às que ingeriram esses alimentos entre 4 e 5 meses de idade (RR 2,23 [CI 95%: 1,14-4,39] p=0,01). Tal descoberta vai de encontro à recomendação de aleitamento exclusivo até os 6 meses de idade. Os autores justificaram esse achado com a possibilidade de crianças maiores receberem uma quantidade maior de alimentos que crianças mais novas, conseqüentemente, aumentando exposição aos antígenos alimentares. Outra explicação seria em relação ao possível efeito protetor do leite materno que poderia ter sido suspenso aos 6 meses, à época de primeira exposição a alimentos. O mesmo estudo demonstrou que a introdução de glúten em conjunto com o aleitamento materno conferiu proteção para o desenvolvimento de DM1. O maior risco para DM1 portanto, poderia estar relacionado à ausência da proteção do LM na época da introdução dos alimentos.

Os dados na literatura em relação ao papel do glúten na gênese do DM1 são conflitantes com alguns estudos encontrando associação com o desenvolvimento de DM1 e outros não^{37,67}.

Uma limitação do nosso estudo em relação a essa análise é o número pequeno de pacientes que forneceram informações a respeito da idade de introdução do glúten (n=136). Tal informação dificilmente era encontrada nos prontuários médicos já que tal questionamento não é rotina na anamnese pediátrica como a idade de introdução de suco e comida. Por esse motivo os dados obtidos derivam exclusivamente das entrevistas realizadas com os pacientes em atendimento, que também podem sofrer viés de memória.

Em relação aos demais alimentos tampouco foi encontrada alguma associação entre o desenvolvimento precoce de DM1 e: tempo de LM, idade de introdução de LV, suco e alimentos sólidos.

6.2 A variação temporal, indicadores de saúde e o aleitamento materno

Desde a década de 80 diversos estudos vem tentando demonstrar a correlação inversa entre o menor tempo de aleitamento materno e a elevada incidência de DM1⁵². Na República Tcheca, um estudo caso controle comparou 868 crianças com DM1 e 1.466 controles e observou maior chance de DM1 em crianças que não amamentaram (OR=1.93 [95% CI: 1.33–2.80])¹¹⁰.

Apesar dessa associação, os estudos prospectivos ainda não foram capazes de demonstrar um inquestionável fator protetor da amamentação no desenvolvimento do DM1 e resultados contraditórios ainda vem sendo apresentados^{42,59}. A maior dificuldade de se avaliar o efeito do LM no DM1 é a randomização de pacientes em grupos homogêneos já que, devido à quantidade de benefícios já conhecidos para a criança que amamenta, a comunidade científica considera antiético randomizar uma criança para o grupo sem LM.

O LM possui uma variedade de células e moléculas responsáveis pela prevenção de infecções no lactente. A imunoglobulina IgA, a lisozima e a lactoferrina além de leucócitos (neutrófilos, macrófagos e linfócitos T e B) atuam na proteção contra agentes infecciosos comuns da idade. A IgA secretória também tem o papel de aumentar a resistência da flora intestinal do recém nascido.

Um outro mecanismo de proteção que o LM teria contra o DM1 seria a presença de grandes quantidades de insulina em sua composição. A insulina recebida de forma oral através do LM tem importância na regulação da permeabilidade intestinal para macromoléculas. Essa regulação propiciada pelo LM teria a capacidade de reduzir a exposição a macromoléculas como proteínas do LV ou do glúten por exemplo, reduzindo a chance de uma resposta imune a esses antígenos³⁶.

Apesar de o leite materno não ter se mostrado como fator protetor no nosso estudo, a relação com a variação temporal da idade ao diagnóstico encontrada é passível de algumas considerações.

Em 1981 foi iniciada no Brasil uma campanha promovida pelo Ministério da Saúde e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) na tentativa de promover o aleitamento natural entre as mães brasileiras. Até essa época havia uma intensa propaganda da indústria alimentícia com abordagens publicitárias agressivas promovendo os alimentos industrializados em detrimento do LM¹¹¹. Em 1986 foi iniciada a implantação em nível nacional do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher e da Criança do MS em conjunto com o Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS).

Figueiredo e Goulart¹¹² avaliaram a eficácia desse programa por meio da ação do Departamento de Pediatria da FM-UFMG em um bairro periférico de Belo Horizonte. Entre o período de 1980 e 1992 houve nessa comunidade um aumento significativo da prática do aleitamento materno após a implantação do programa. Entretanto os autores verificaram que o atendimento de pré natal e as maternidades não participavam do processo educativo de incentivo ao aleitamento materno.

A despeito dos esforços desse programa, até a década de 1980 o acesso ao sistema público de saúde não ocorria de maneira universal e estava disponível apenas para os trabalhadores que contribuía para a Previdência Social. Estima-se que antes de 1988, apenas 30 milhões de pessoas tinham acesso aos serviços públicos de saúde. Com a criação da Constituição Federal de 1988 teve origem o Sistema Único de Saúde (SUS) com seus princípios fundamentais, dentre eles a universalidade do acesso à saúde. A partir desse período a abrangência aumentou e estima-se que atualmente cerca de 140 milhões de indivíduos é usuária do SUS¹¹³.

Na tentativa de modificar o modelo assistencial vigente na época visando a promoção, prevenção e educação em saúde, em 1991 o MS criou o Programa de Agentes Comunitários em Saúde (PACS) com o objetivo de estipular um vínculo entre os serviços de atenção básica e a comunidade de sua responsabilidade. Diante dos efeitos positivos do programa, em 1994 foi criado o Programa de Saúde da Família (PSF) com a implantação de equipes constituídas de: médico, enfermeira, técnico de enfermagem e agentes comunitários nos serviços de atenção básica¹¹⁴.

A implantação dos PSFs se deu de maneira progressiva e atualmente abrange todo o território nacional. Apesar das dificuldades de promoção à saúde ainda encontradas pelo SUS, os PSFs foram responsáveis por melhorias em diversos indicadores de saúde, dentre eles o incentivo ao aleitamento materno. Estudo avaliando a implantação do PSF no município de Sobral no Ceará observou um aumento do percentual de crianças em aleitamento materno exclusivo até o 4º mês de 50% em 1995 para 69,48% em 2002. Esse trabalho também verificou melhora significativas no percentual de crianças imunizadas (de 68% para 96,5%) e gestantes com pré natal (76,01% para 95,14%)¹¹⁵.

Outro estudo, esse em Pelotas, verificou que as orientações em relação ao aleitamento materno durante as consultas de pré natal eram mais frequentes nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) que possuíam equipes de PSF em comparação com as unidades tradicionais¹¹⁶.

Além das melhorias da atenção básica, em 1994 foi implementado nas maternidades da rede pública da cidade de Belo Horizonte um projeto de reestruturação da assistência à mulher e à criança baseado na Iniciativa Hospital Amigo da Criança da UNICEF. Atualmente a RMBH possui 9 maternidades credenciadas como Hospital Amigo da Criança e os benefícios desse programa já foram bem estabelecidos em diversos países, inclusive no Brasil^{117,118}.

Em Belo Horizonte os efeitos desse projeto puderam ser vistos no trabalho de Alves et al.¹¹⁹ que entrevistaram 790 mães de crianças menores que 24 meses, usuárias de uma UBS. Nesse estudo o percentual de mães que receberam orientação para amamentar na maternidade

passou de 47,5% em 1980 para 88,1% em 2004 e o percentual de recém nascidos que iniciaram o aleitamento materno nas maternidades também aumentou significativamente.

A incidência de DM1 em crianças com 4 anos ou menos foi muito alta em nosso estudo entre os anos de 1985 e 1994 e a partir desse ano passou a cair até se tornar a faixa etária menos frequente entre 2010 e 2014. Apesar de a faixa etária entre 0 e 4 anos ter sido pouco frequente no quinquênio de 1980 e 1984 outras evidências sugerem um alto índice de DM1 precoce nesse período. Dentre os pacientes avaliados em nosso estudo 20 deles que tiveram diagnóstico entre 1969 e 1979 foram excluídos da análise pelo número pequeno no período. Entretanto, desses 20 pacientes diagnosticados antes de 1980, 10 (50%) desenvolveram a doença entre 0 e 4 anos de idade. Apesar de não ser possível afirmar, existem evidências de que a incidência de DM1 em crianças muito novas sempre foi alta na nossa população.

Aceitando essa hipótese, poderíamos teorizar que algum evento, provavelmente de caráter ambiental, teria elevado a idade média do diagnóstico ao longo das últimas três décadas, principalmente nas camadas sociais menos favorecidas representada pela nossa amostra.

Dentre os candidatos a ter exercido tal influência, o aleitamento materno que coincidentemente aumentou a sua prevalência no mesmo período do estudo, deve ser levado em consideração. Apesar de o nosso estudo não ter mostrado associação do LM com a idade de desenvolvimento do DM1 esse fato pode ser explicado pelo baixo número de pacientes que dispunham de informações a respeito do aleitamento materno na nossa amostra. Mais estudos são necessários para avaliar se o LM possui de fato efeito protetor para o desenvolvimento de DM1 em crianças jovens na nossa população.

6.3 Considerações Finais

Diante de tantos resultados conflitantes em relação aos agentes relacionados ao desenvolvimento do DM1, existe o consenso de que ainda não é possível definir um denominador comum para o desenvolvimento da doença. A variação genética das populações é muito extensa e a interação entre os genótipos com fatores ambientais ocorre de maneira distinta em cada região.

Nesse estudo foi observado uma alta prevalência de diagnóstico de DM1 em crianças muito novas na camada social menos favorecida da RMBH. Diante desse fato podemos concluir que a Teoria da Higiene não se aplica na nossa população.

A Teoria da Aceleração poderia estar envolvida se considerarmos que as crianças habitantes de domicílios superlotados e, conseqüentemente com piores condições sanitárias, podem estar desenvolvendo DM1 mais cedo.

Essa hipótese também pode ser reforçada se considerarmos que o aumento da prevalência do aleitamento materno e as melhorias dos indicadores de saúde que ocorreram nas últimas décadas podem estar diminuindo a prevalência de doenças infecciosas e, por conseguinte reduzindo a chance de desenvolvimento de DM1 em crianças mais jovens.

7. CONCLUSÕES

- Foi encontrada uma proporção elevada de crianças e adolescentes com diagnóstico de DM1 na idade entre 0 e 4 anos de idade entre os pacientes atendidos pelo Serviço de Endocrinologia do HC-UFMG
- Houve redução da proporção de crianças com diagnóstico de DM1 entre 0 e 4 anos de idade ao longo dos quinquênios entre 1980 e 2014
- Houve aumento da proporção de crianças e adolescentes com diagnóstico de DM1 com 10 anos de idade ou mais ao longo dos quinquênios entre 1980 e 2014
- Foi observada associação entre a introdução tardia de glúten e o desenvolvimento precoce de DM1
- Foi observada associação entre maior número de pessoas na casa e o desenvolvimento precoce de DM1

8. REFERÊNCIAS

1. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2515-20.
2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
3. Milton B, Holland P, Whitehead M. The social and economic consequences of childhood-onset Type 1 diabetes mellitus across the lifecourse: a systematic review. *Diabet Med*. 2006;23(8):821-9.
4. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G, Group ES. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:6-14.
5. 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(10):1516-26.
6. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
7. Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia*. 2002;45(4):588-94.
8. Bendas A, Rothe U, Kiess W, Kapellen TM, Stange T, Manuwald U, et al. Trends in Incidence Rates during 1999-2008 and Prevalence in 2008 of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Germany--Model-Based National Estimates. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132716.
9. Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes*. 2013;62(10):3542-6.
10. Fu JF, Liang L, Gong CX, Xiong F, Luo FH, Liu GL, et al. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers. *World J Pediatr*. 2013;9(2):127-34.
11. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, Murphy KM, Aguilar A, Rezvani I, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1597-603.

12. Sella T, Shoshan A, Goren I, Shalev V, Blumenfeld O, Laron Z, et al. A retrospective study of the incidence of diagnosed Type 1 diabetes among children and adolescents in a large health organization in Israel, 2000-2008. *Diabet Med.* 2011;28(1):48-53.
13. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes.* 2012;5:628.
14. Negrato CA, Dias JP, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of Type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(6):373-7.
15. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One.* 2012;7(2):e32640.
16. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985-2010). *Diabetes Care.* 2012;35(11):2300-2.
17. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA.* 2013;310(4):427-8.
18. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):161-75.
19. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(5):300-8.
20. Lisboa H, Graebin R, Butzke L, Rodrigues C. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Passo Fundo, RS, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 1998;31(12):1553-6.
21. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010;464(7293):1293-300.
22. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1646-54.
23. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009;41(6):703-7.
24. Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(4):263-70.

25. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes*. 1993;42(9):1351-63.
26. Nisticò L, Iafusco D, Galderisi A, Fagnani C, Cotichini R, Toccaceli V, et al. Emerging effects of early environmental factors over genetic background for type 1 diabetes susceptibility: evidence from a Nationwide Italian Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1483-91.
27. Zhao Z, Sun C, Wang C, Li P, Wang W, Ye J, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):947-53.
28. Söderström U, Aman J, Hjern A. Being born in Sweden increases the risk for type 1 diabetes - a study of migration of children to Sweden as a natural experiment. *Acta Paediatr*. 2012;101(1):73-7.
29. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1506S-13S.
30. Cilio CM, Bosco S, Moretti C, Farilla L, Savignoni F, Colarizi P, et al. Congenital autoimmune diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1529-31.
31. Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovi J, Kocev N, Milan B, Ratkov I, et al. Stressful life events and psychological dysfunctions before the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(4):527-34.
32. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia*. 2006;49(1):20-4.
33. Kolb H, Elliott RB. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? *Diabetologia*. 1994;37(7):729.
34. Millward BA, Alviggi L, Hoskins PJ, Johnston C, Heaton D, Bottazzo GF, et al. Immune changes associated with insulin dependent diabetes may remit without causing the disease: a study in identical twins. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6523):793-6.
35. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
36. Egro FM. Why is type 1 diabetes increasing? *J Mol Endocrinol*. 2013;51(1):R1-13.
37. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003;290(13):1721-8.

38. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. 1999;48(11):2145-9.
39. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808-15.
40. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):31-8.
41. Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A. Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2015;58(6):1188-97.
42. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, Torjesen PA, Andersen LF, Rønningen KS. Infant feeding in relation to islet autoimmunity and type 1 diabetes in genetically susceptible children: the MIDIA Study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):257-63.
43. Lempainen J, Tauriainen S, Vaarala O, Mäkelä M, Honkanen H, Marttila J, et al. Interaction of enterovirus infection and cow's milk-based formula nutrition in type 1 diabetes-associated autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(2):177-85.
44. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, Dosch HM, Dupre J, Fraser W, et al. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(22):2279-87.
45. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):1821S-3S.
46. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, Erlich HA, Beaty B, Klingensmith G, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Autoimmun*. 1996;9(3):405-10.
47. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia*. 1996;39(7):807-12.
48. Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1900-8.
49. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1301-5.

50. Teshima CW, Meddings JB. The measurement and clinical significance of intestinal permeability. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(5):443-9.
51. Lamb MM, Simpson MD, Seifert J, Scott FW, Rewers M, Norris JM. The association between IgG4 antibodies to dietary factors, islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *PLoS One.* 2013;8(2):e57936.
52. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau-Christiansen B, Kastrup K, et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet.* 1984;2(8411):1083-6.
53. Leal DT, Fialho FA, Dias IMÁV, Nascimento Ld, Arruda WC. O perfil de portadores de diabetes tipo 1 considerando seu histórico de aleitamento materno. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2011;15(1):68-74.
54. Collado-Mesa F, Díaz-Díaz O. Frequency and duration of breast-feeding in Cuban children with Type 1 diabetes mellitus (DM). *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 1998;1(3):294-7.
55. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care.* 1994;17(1):13-9.
56. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Rev.* 2012;70(9):509-19.
57. Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, Group AS. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr.* 2007;97(1):111-6.
58. Chmiel R, Beyerlein A, Knopff A, Hummel S, Ziegler AG, Winkler C. Early infant feeding and risk of developing islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015;52(3):621-4.
59. Virtanen SM, Takkinen HM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Salmenhaara M, Uusitalo L, et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(8):965-71.
60. Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(3):218-20.
61. Savilahti E, Saarinen KM. Early infant feeding and type 1 diabetes. *Eur J Nutr.* 2009;48(4):243-9.

62. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):e194-5.
63. Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(9):1770-80.
64. Larsen J, Dall M, Antvorskov JC, Weile C, Engkilde K, Josefsen K, et al. Dietary gluten increases natural killer cell cytotoxicity and cytokine secretion. *Eur J Immunol*. 2014;44(10):3056-67.
65. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, Arcovio C, Bonifacio E, Bosi E. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):162-5.
66. Mojibian M, Chakir H, Lefebvre DE, Crookshank JA, Sonier B, Keely E, et al. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(8):1789-96.
67. Welander A, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease at gluten introduction and risk of childhood diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2014;165(2):326-31.e1.
68. Crume TL, Crandell J, Norris JM, Dabelea D, Fangman MT, Pettitt DJ, et al. Timing of complementary food introduction and age at diagnosis of type 1 diabetes: the SEARCH nutrition ancillary study (SNAS). *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(11):1258-60.
69. Sipetić SB, Vlajinac HD, Kocev NI, Marinković JM, Radmanović SZ, Bjekić MD. The Belgrade childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes. *Eur J Public Health*. 2005;15(2):117-22.
70. Cinek O, Stene LC, Kramna L, Tapia G, Oikarinen S, Witsø E, et al. Enterovirus RNA in longitudinal blood samples and risk of islet autoimmunity in children with a high genetic risk of type 1 diabetes: the MIDIA study. *Diabetologia*. 2014;57(10):2193-200.
71. González N, Torres-Avilés F, Carrasco E, Salas F, Pérez F. Estudio temporal de diabetes mellitus tipo 1 en Chile: asociación con factores ambientales durante el período 2000-2007. *Revista médica de Chile*. 2013;141(5):595-601.
72. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):446-55.
73. Snell-Bergeon JK, Smith J, Dong F, Barón AE, Barriga K, Norris JM, et al. Early childhood infections and the risk of islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2553-8.

74. Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler AG. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes*. 2011;60(12):3300-6.
75. Adlercreutz EH, Wingren CJ, Vincente RP, Merlo J, Agardh D. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2015;104(2):178-84.
76. Khashan AS, Kenny LC, Lundholm C, Kearney PM, Gong T, McNamee R, et al. Gestational Age and Birth Weight and the Risk of Childhood Type 1 Diabetes: A Population-Based Cohort and Sibling Design Study. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2308-15.
77. Khashan AS, Kenny LC, Lundholm C, Kearney PM, Gong T, Almqvist C. Mode of obstetrical delivery and type 1 diabetes: a sibling design study. *Pediatrics*. 2014;134(3):e806-13.
78. Lee HY, Lu CL, Chen HF, Su HF, Li CY. Perinatal and childhood risk factors for early-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study in Taiwan. *Eur J Public Health*. 2015;25(6):1024-9.
79. Algert CS, McElduff A, Morris JM, Roberts CL. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort. *Diabet Med*. 2009;26(12):1193-7.
80. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Bulsara MK, Cinek O, Rosenbauer J, et al. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes*. 2010;59(2):486-94.
81. Borrás V, Freitas A, Castell C, Gispert R, Jané M. Type 1 diabetes and perinatal factors in Catalonia (Spain). *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 Pt 2):419-23.
82. Kuchlbauer V, Vogel M, Gausche R, Kapellen T, Rothe U, Vogel C, et al. High birth weights but not excessive weight gain prior to manifestation are related to earlier onset of diabetes in childhood: 'accelerator hypothesis' revisited. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(6):428-35.
83. D'Angeli MA, Merzon E, Valbuena LF, Tirschwell D, Paris CA, Mueller BA. Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(8):732-8.
84. Bruno G, Spadea T, Picariello R, Gruden G, Barutta F, Cerutti F, et al. Early life socioeconomic indicators and risk of type 1 diabetes in children and young adults. *J Pediatr*. 2013;162(3):600-5.e1.
85. Hall K, Frederiksen B, Rewers M, Norris JM. Daycare attendance, breastfeeding, and the development of type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young. *Biomed Res Int*. 2015;2015:203947.

86. Carrasco E, Angel B, Codner E, García D, Ugarte F, Bruzzone V, et al. Incidência de diabetes mellitus tipo 1 en Santiago de Chile: análisis por comunas de la Región Metropolitana en el período 2000-2004. *Revista médica de Chile*. 2006;134(10):1258-64.
87. Virtanen SM, Takkinen HM, Nwaru BI, Kaila M, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Microbial exposure in infancy and subsequent appearance of type 1 diabetes mellitus-associated autoantibodies: a cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):755-63.
88. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:4-17.
89. 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(14):977-86.
90. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD005103.
91. Cameron FJ, Wherrett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet*. 2015;385(9982):2096-106.
92. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents (*). *Pediatr Diabetes*. 2012;13(3):215-28.
93. Silva IN, da Silva Reis MC, Duarte MV, de Albuquerque CTM. Características sociodemográficas e clínicas de crianças e adolescentes diabéticos em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. *CEP*. 2008;30130:100.
94. Rodrigues TMB. Avaliação da estatura final de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1998.
95. Brasil. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01/07/2014. 2014 [Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2014/>. Acesso em 30/11/2015.
96. Brasil. Nossa história 2014 [Available from: <http://www.ebserh.gov.br/web/hc-ufmg/nossa-historia>. Acesso em 30/11/2015.
97. Brasil. Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios: acesso e utilização dos serviços de saúde. Rio de Janeiro: IBGE; 2000.
98. Silveira VMFd, Menezes AMB, Post CLA, Machado EC. Uma amostra de pacientes com diabetes tipo 1 no sul do Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2001;45(5):433-40.

99. Ferreira SR, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simoes AC, Ventureli CR. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care*. 1993;16(5):701-4.
100. de Campos JJB, Almeida HG, Iochida LC, Franco LJ. Incidência de Diabetes Mellitus Insulino Dependente (Tipo 1) na Cidade de Londrina, PR-Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1998;42(1):37.
101. Collado-Mesa F, Barceló A, Arheart KL, Messiah SE. An ecological analysis of childhood-onset type 1 diabetes incidence and prevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15(6):388-94.
102. Brasil. Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça.: IBGE; 2011.
103. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, Morahan G, Honeyman MC, Colman PG, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-9.
104. Kempainen KM, Ardisson AN, Davis-Richardson AG, Fagen JR, Gano KA, León-Novelo LG, et al. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(2):329-32.
105. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 2002;25(5):840-6.
106. Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med*. 2003;20(6):437-41.
107. Brasil. Síntese de Indicadores Sociais 2002. IBGE; 2003.
108. Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia*. 1996;39(9):1063-9.
109. Gopinath S, Ortqvist E, Norgren S, Green A, Sanjeevi CB. Variations in incidence of type 1 diabetes in different municipalities of stockholm. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1150:200-7.
110. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr*. 2006;165(2):114-9.
111. Jelliffe E. Infant feeding practices: associated iatrogenic and commerciogenic diseases. *Pediatric Clinics of North America*. 1977;24(1):49.

112. Figueiredo LM, Goulart EM. Análise da eficácia do Programa de Incentivo ao Aleitamento Materno em um bairro periférico de Belo Horizonte (Brasil): 1980/1986/1992. *J Pediatr (Rio J)*. 1995;71(4):203-8.
113. Menicucci TMG. História da reforma sanitária brasileira e do Sistema Único de Saúde: mudanças, continuidades e a agenda atual. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2014:77-92.
114. Rodrigues PH, Santos IS. Saúde e cidadania: uma visão história e comparada do SUS. *Saúde e cidadania: uma visão história e comparada do SUS*: Atheneu; 2011.
115. Silva AC. O impacto do Programa de Saúde da Família no município de Sobral-Ceará: uma análise da evolução de saúde das crianças menores de cinco anos de idade no período de 1995-2002: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2003.
116. Cruz SH, Germano JdA, Tomasi E, Facchini LA, Piccini RX, Thumé E. Orientações sobre amamentação: a vantagem do Programa de Saúde da Família em municípios gaúchos com mais de 100.000 habitantes no âmbito do PROESF. 2010.
117. Lamounier JA, Bouzada MCF, Janneu AMdS, Maranhão AGK, Araújo MdFMd, Vieira GO, et al. Iniciativa Hospital Amigo da Criança, mais de uma década no Brasil: repensando o futuro. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(2):161-9.
118. UNICEF. Placar dos Hospitais Amigos da Criança [Available from: http://www.unicef.org/brazil/pt/activities_9997.htm]. Acesso em 30/11/2015.
119. Alves CRL, Goulart EMA, Colosimo EA, Goulart LMHF. Fatores de risco para o desmame entre usuárias de uma unidade básica de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, entre 1980 e 2004 Risk factors for weaning among users of a primary. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(6):1355-67.

APÊNDICE I – Questionário padronizado aplicado aos pacientes com DM1 do HC-UFMG

QUESTIONÁRIO

| | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|--|---------------|---------------|
| Nome completo: | | | Data de nascimento: | | |
| Número do prontuário: | | | Numero identificação pesquisa: | | |
| Idade ao diagnóstico: | | | Ano da doença: | | |
| Sexo: | (1) - Masculino | (2) - Feminino | | | |
| Parto: | (1) - Vaginal | (2) - Cesárea | | | |
| Idade gestacional (em semanas): | | | Peso ao nascer (em g): | | |
| Idade gestacional: | (1) - Termo | (2) - Pré termo | (3) - Pós termo | | |
| Parente com DM1: | (1) - Não | (2) - Mãe | (3) - Pai | (4) - Irmão | (5) - Outro |
| Aleitamento materno | (1) - Sim | | (2) - Não | | |
| Duração do aleitamento materno: (em meses) | | | Duração do aleitamento materno exclusivo: | | |
| Leite de vaca? | (1) - Sim | (2) - Não | Outro leite (ex:soja)? | (1) - Sim | (2) - Não |
| Idade da introdução do leite de vaca ou outro: | | | Idade da introdução de comida sólida: | | |
| Idade da introdução de suco: | | | | | |
| Idade da introdução de gluten (ver tabela) | | | | | |
| Doença no 1º ano de vida (sem internar) | (1) - Sim | | (2) - Não | | |
| Idade em meses da doença | | | | | |
| Especificar a doença | | | | | |
| Internação no 1º ano de vida | (1) - Sim | | (2) - Não | | |
| Idade em meses da internação | | | | | |

Especificar a internação:

Idade materna (ao nascimento):

Anos de estudo mãe:

Anos de estudo pai:

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|-------------------------|
| Instrução Materna | (1) - Analfabeto/ Primário incompleto | (2) - Primário completo/ Ginásial incompleto | (3) - Ginásial completo/ Colégio incompleto | (4) - Colégio completo/ Superior incompleto | (5) - Superior completo |
| Instrução Paterna | (1) - Analfabeto/ Primário incompleto | (2) - Primário completo/ Ginásial incompleto | (3) - Ginásial completo/ Colégio incompleto | (4) - Colégio completo/ Superior incompleto | (5) - Superior completo |
| Instrução do cuidador (se não for pai ou mãe) | (1) - Analfabeto/ Primário incompleto | (2) - Primário completo/ Ginásial incompleto | (3) - Ginásial completo/ Colégio incompleto | (4) - Colégio completo/ Superior incompleto | (5) - Superior completo |

Especificar cuidador (se pais forem casados escrever pai e mãe):

Número de pessoas na casa (época do diagnóstico):

| Item | Pontos | Item | Pontos |
|----------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| TV | | Aspirador | |
| Rádio | | Máquina/tanquinho | |
| Banheiro | | DVD | |
| Automóvel | | Geladeira | |
| Empregada mensalista | | Freezer separado | |
| TOTAL: | | | |
| | 0 1 2 3 4 ou + | | 0 1 2 3 4 ou + |
| Televisão em cores | 0 1 2 3 4 5 | Aspirador de pó | 0 1 1 1 1 1 |
| Rádio | 0 1 2 3 4 | Máquina de lavar (inclui tanquinho) | 0 1 1 1 1 1 |
| Banheiro | 0 2 3 4 4 | DVD e/ou videocassete | 0 2 2 2 2 2 |
| Automóvel | 0 2 4 5 5 | Geladeira | 0 2 2 2 2 2 |
| Empregada mensalista | 0 2 4 4 4 | Freezer (independente ou duplex) | 0 1 1 1 1 1 |

APÊNDICE II – Lista de alimentos contendo glúten apresentado aos pais de pacientes entrevistados

Lista de alimentos com gluten

- Trigo, aveia (flocos/farelo/farinha), centeio, malte
- **Macarrão**
- **Pão**, bolo, **biscoito**/bolacha, torta, salgado (obs: pão de queijo e bisc de polvilho não contem gluten). Maisena não contem gluten.
- Ovomaltine, Toddy, Nescau ou outro achocolatado
- Granola, Sucrilhos, barrinha de cereal
- Café (os que não contem selo ABIC são misturados à cevada)
- Patês e embutidos

APÊNDICE III – Termos de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO II DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

Informações aos pacientes (de 7 a 12 anos)

Gostaríamos de convidar você para participar de uma pesquisa sobre Diabetes tipo 1, que é o tipo de Diabetes que você tem. Os médicos que estudam Diabetes observaram que nos últimos anos, esse tipo de Diabetes está ocorrendo em crianças mais jovens. Há 20 anos, isso não acontecia. O que queremos ver nessa pesquisa é se existe algum fator no início da vida das crianças que possa explicar esse aumento de Diabetes.

Para participar da pesquisa, você só precisa responder algumas perguntas. Seus pais vão lhe ajudar a respondê-las. Vamos fazer perguntas sobre seus primeiros meses de vida, por exemplo, se você mamou no peito, quando você começou a comer e a tomar suco e se você ficou doente quando era muito pequeno ou pequena. Isso deve levar uns 15 minutos.

Essas perguntas vão ser feitas antes ou depois da sua consulta com o seu médico, mas não vão atrapalhar o seu atendimento. Conversaremos em uma das salas do Ambulatório São Vicente e se você for chamado para a consulta, interrompemos a conversa e continuaremos depois. Essa entrevista é muito simples e não traz nenhum risco para você ou para a sua família. Para participar da pesquisa você não vai gastar nem receber dinheiro.

Tudo que você disser para a médica da pesquisa será mantido em segredo para as outras pessoas. A única coisa que iremos fazer com as suas respostas é usá-las na pesquisa. Os resultados podem ser publicados em revistas médicas, mas o seu nome e o nome dos seus pais ou responsáveis nunca serão publicados.

Você não é obrigado a participar desse estudo se não quiser. O seu médico irá continuar lhe atendendo do mesmo jeito se você participar ou não. Portanto fique à vontade em dizer se você não quiser participar. Você irá receber uma cópia dessa folha com os telefones das médicas responsáveis pela pesquisa. Você pode entrar em contato se quiser saber os resultados da pesquisa ou ter qualquer outra informação sobre a mesma. Se depois de responder você quiser desistir de participar é só entrar em contato que o seu nome será retirado da pesquisa.

Se você concordar em participar dessa pesquisa, por favor, assine o seu nome abaixo.

Eu, _____
_____, declaro que li e entendi o que estava escrito na carta e que concordo em participar da pesquisa.

Assinaturas:

Paciente: _____

Responsável: _____

Responsável: _____

Local e Data: Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Pesquisadoras responsáveis:

Dra Tatiana de Oliveira Rassi

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Tel: (31) 8476-5914 - Disponível para ligações
a cobrar e Whatsapp

Dra Ivani Novato Silva
Tel: (31) 3409-9773

Avenida Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II – 2º andar – sala
2005
Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG
CEP: 31270-901
Fone: (31) 34094592

**TERMO DE ASSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO II DA RESOLUÇÃO
NÚMERO 466 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012**

Informações aos pacientes (de 13 a 17 anos e maiores de 18 anos)

Gostaríamos de convidar você para participar de uma pesquisa sobre Diabetes tipo 1, que é o tipo de Diabetes que você tem. Os médicos que estudam Diabetes observaram que nos últimos anos, esse tipo de Diabetes está ocorrendo em crianças mais jovens. Há 20 anos, isso não acontecia. O que queremos ver nessa pesquisa é se existe algum fator no início da vida das crianças que possa explicar esse aumento de Diabetes.

Para participar da pesquisa, você só precisa responder algumas perguntas. Seus pais vão lhe ajudar a respondê-las caso você não saiba as respostas. Vamos fazer perguntas sobre seus primeiros meses de vida, por exemplo, se você mamou no peito, quando você começou a comer e a tomar suco e se você ficou doente quando era muito pequeno ou pequena. Isso deve levar uns 15 minutos.

Essas perguntas serão feitas antes ou depois da sua consulta com o seu médico, mas não irão atrapalhar o seu atendimento. Conversaremos em uma das salas do Ambulatório São Vicente e caso você seja chamado para a consulta, a pesquisa será interrompida e retomada depois. O questionário é muito simples e não traz nenhum risco pra você ou para a sua família. Em nenhum momento durante a pesquisa você irá gastar ou receber dinheiro.

Tudo que você disser para a médica da pesquisa será mantido em segredo para as outras pessoas. Somente as pesquisadoras terão acesso aos dados coletados. Os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revistas médicas, mas sempre mantendo em sigilo a sua identidade e a dos seus pais ou responsáveis.

Você não é obrigado a participar desse estudo se não quiser. O seu médico irá continuar lhe atendendo do mesmo jeito se você participar ou não. Portanto fique à vontade em dizer se você não quiser participar. Você irá receber uma cópia dessa folha com os telefones das médicas responsáveis pela pesquisa. Você pode entrar em contato se quiser saber os resultados da pesquisa ou ter qualquer outra informação sobre a mesma. Se depois de responder você quiser desistir de participar é só entrar em contato que o seu nome será retirado da pesquisa.

Se você concordar em participar dessa pesquisa, por favor, assine o seu nome abaixo.

Eu, _____
_____, declaro que li e compreendi o que estava escrito na carta e que concordo em participar da pesquisa.

Assinaturas:

Paciente: _____

Local e Data: Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Pesquisadoras responsáveis:

Dra Tatiana de Oliveira Rassi
Tel: (31) 8476-5914 - Disponível para ligações
a cobrar e Whatsapp

Dra Ivani Novato Silva
Tel: (31) 3409-9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)
Avenida Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II – 2º andar – sala
2005
Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG
CEP: 31270-901
Fone: (31) 34094592

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO II DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

Informações aos pais ou responsáveis (pais de crianças com menos de 6 anos ou de adolescentes entre 13 e 17 anos)

Prezado(s) pai(s) ou responsável(s),

Gostaríamos de convidar seu filho para participar de uma pesquisa sobre Diabetes tipo 1, que é o tipo de Diabetes que ele(a) tem. Os médicos que estudam Diabetes observaram que nos últimos anos, esse tipo de Diabetes está ocorrendo cada vez mais em crianças mais jovens. Há 20 anos, isso não acontecia. O que queremos ver nessa pesquisa é se existe algum fator no início da vida das crianças que possa explicar esse aumento de Diabetes.

Para participar da pesquisa, você e seu filho só precisam responder a algumas perguntas. Vamos fazer perguntas sobre os primeiros meses de vida dele(a), por exemplo: se mamou no peito, quando começou a comer e a tomar suco e se ficou doente quando era muito pequeno ou pequena. Isso deve levar uns 15 minutos.

Essas perguntas serão feitas antes ou depois da consulta do seu filho com o médico, mas não irão atrapalhar o atendimento. Conversaremos em uma das salas do Ambulatório São Vicente e caso vocês sejam chamados para a consulta, a pesquisa será interrompida e retomada depois. O questionário é muito simples e não traz nenhum risco pra você, seu filho ou para a sua família. Em nenhum momento durante a pesquisa vocês irão gastar ou receber dinheiro.

Tudo que vocês disserem para a médica da pesquisa será mantido em segredo para as outras pessoas. Somente as pesquisadoras terão acesso aos dados coletados. Os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revistas médicas, mas sempre mantendo em sigilo a sua identidade e a de seu filho.

Seu filho não é obrigado a participar desse estudo se você ou ele(a) não quiserem. O médico dele(a) irá continuar atendendo do mesmo jeito se vocês participarem ou não. Portanto fiquem à vontade em dizer caso você não queira que ele participe. Vocês irão receber uma cópia dessa folha com os telefones das médicas responsáveis pela pesquisa. Você ou seu filho podem entrar em contato se quiserem saber os resultados da pesquisa ou ter qualquer outra informação sobre a mesma. Se depois de responder você ou seu filho quiserem desistir de participar é só entrar em contato que o nome dele(a) será retirado da pesquisa.

Caso concorde com a participação do seu filho por favor, assine o seu nome abaixo.

Eu, _____, pai/mãe/responsável pelo menor _____, declaro que li e compreendi o que estava escrito na carta aos pais e concordo que meu filho(a) participe da pesquisa.

Assinaturas:

Responsável:

Responsável: _____

Local e Data: Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.

Dra Tatiana de Oliveira Rassi
Tel: (31) 8476-5914 - Disponível para ligações
a cobrar e Whatsapp

Dra Ivani Novato Silva
Tel: (31) 3409-9773

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)
Avenida Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II – 2º andar – sala
2005
Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG
CEP: 31270-901
Fone: (31) 34094592

ANEXO I – Questionário socioeconômico do IBOPE



Critério de Classificação Econômica Brasil

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida abaixo é, exclusivamente de **classes econômicas**.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

| | Quantidade de Itens | | | | |
|--|---------------------|---|---|---|--------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 ou + |
| Televisão em cores | 0 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Rádio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Banheiro | 0 | 2 | 3 | 4 | 4 |
| Automóvel | 0 | 2 | 4 | 5 | 5 |
| Empregada mensalista | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| Aspirador de pó | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Máquina de lavar | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Videocassete e/ou DVD | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Geladeira | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Grau de Instrução do chefe de família

| | |
|---|---|
| Analfabeto / Primário incompleto | 0 |
| Primário completo / Ginásial incompleto | 1 |
| Ginásial completo / Colegial incompleto | 2 |
| Colegial completo / Superior incompleto | 3 |
| Superior completo | 5 |

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

| Classe | PONTOS | TOTAL BRASIL (%) |
|--------|--------|------------------|
| A1 | 30-34 | 1 |
| A2 | 25-29 | 5 |
| B1 | 21-24 | 9 |
| B2 | 17-20 | 14 |
| C | 11-16 | 36 |
| D | 6-10 | 31 |
| E | 0-5 | 4 |

ANEXO II – Parecer consubstanciado do COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS NA PRIMEIRA INFÂNCIA COM O DESENVOLVIMENTO PRECOCE DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pesquisador: Ivani Novato Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31819914.0.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 781.922

Data da Relatoria: 02/09/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal com amostra composta por pacientes diagnosticados com Diabetes Mellitus Tipo I atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Será avaliada a idade ao diagnóstico dos cerca de 200 pacientes pediátricos portadores de DM1 em acompanhamento no serviço. Esses pacientes serão convidados a responder um questionário sobre condições socioeconômicas e eventos ocorridos no primeiro ano de vida. Serão investigadas as seguintes variáveis: fatores socioeconômicos, idade ao diagnóstico, sexo, idade materna, tipo de parto, idade gestacional, classificação do peso e/ou estatura ao nascer, parente de 1º grau com DM1, duração do aleitamento materno, duração do aleitamento materno exclusivo e idade de introdução dos seguintes alimentos: leite de vaca, frutas, comida de sal (legumes/ grãos/ carne) e glúten. A coleta de informações será feita pela pesquisadora por meio de questionário padronizado, no espaço físico do Ambulatório São Vicente, no dia da consulta do paciente. Não será realizado exame físico. Dados faltantes poderão ser investigados nos prontuários médicos dos participantes. O critério de inclusão será o paciente com diagnóstico de DM1 e serão excluídos do estudo pacientes diagnosticados com outros tipos de Diabetes (Diabetes Tipo 2, Diabetes Monogênico ou Diabetes Gestacional). A descrição dos dados será feita por meio de medidas de tendência central e percentagens. Para comparação de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 781.922

médias/medianas será aplicado o teste T ou os testes não paramétricos adequados caso as variáveis não apresentem distribuição normal. As variáveis categóricas serão comparadas pelo X² com correção, quando necessário. Será considerado significativo um valor de p-alfa 0,05. Os dados coletados serão mantidos em banco de dados do Grupo de Diabetes da equipe de Endocrinologia do HC-UFMG com o fim de auxiliar pesquisas futuras.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar a distribuição de idade ao diagnóstico dos pacientes portadores de DM1 atendidos pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG, os eventos ocorridos nos primeiros anos de vida desses pacientes e a sua relação com o desenvolvimento precoce de DM1.

Objetivos Secundários: determinar a distribuição das idades ao diagnóstico do DM1 na população de pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG; verificar se fatores neonatais, fatores socioeconômicos e a introdução precoce de leite de vaca e alimentos sólidos estão associados ao desenvolvimento precoce do DM1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como a participação será por meio de resposta a um questionário, o risco será baixo e relacionado ao possível desconforto e constrangimento da entrevista.

Os benefícios esperados serão indiretos, relacionados aos resultados da pesquisa que determinará o perfil do paciente com DM1 acompanhando no Hospital das Clínicas da UFMG, e produzirá um banco de dados que poderá ser útil em determinar fatores de causalidade e em formular estratégias de prevenção da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é pertinente e de valor científico. A metodologia está adequada aos objetivos propostos e descrita de forma completa. O grau de vulnerabilidade dos participantes é alto pois são pacientes de um serviço de atenção de hospital universitário. Entretanto, o risco para o participante é baixo e os benefícios serão apenas indiretos.

As solicitações do COEP-UFMG foram atendidas: foram apresentados os termos de assentimento para menores de 18 anos e termo de consentimento para os responsáveis, com linguagem adaptada ao nível sócio-cultural e idade dos participantes. Incluiu-se nos termos as variáveis que serão investigadas por meio de entrevista e identificou-se os riscos e desconfortos esperados e as medidas a serem tomadas para minimizá-los. Explicitou-se se haverá algum tipo de ônus financeiro para o participante. Garantiu-se os direitos à desistência de participação, recebimento de uma via do termo, conhecimento dos resultados da pesquisa. Substituiu-se a assinatura de Pai

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 781.922

e Mãe por Assinatura do responsável. Foi apresentado o protocolo de entrada na DEPE/Hospital das Clínicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: informações básicas do projeto, projeto de pesquisa completo, folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável e pelo Diretor da Faculdade de Medicina, parecer consubstanciado aprovado pela Câmara Departamental, termo de compromisso assinado pelas pesquisadoras responsáveis, termo de assentimento para participantes de 7-12 anos, termo de assentimento para participantes de 13-17 anos e maiores de 18 anos, termo de consentimento para os pais de crianças com menos de 6 anos ou de adolescentes entre 13 e 17 anos, protocolo de entrada na DEPE/Hospital das Clínicas.

Recomendações:

Tendo em vista que a palavra "cópia" refere-se a um documento não original e que não detém, portanto, o mesmo valor legal do documento original, solicita-se sua substituição pela palavra "via" no TCLE, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012 itens IV.3.f e IV.5.d.

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS NA PRIMEIRA INFÂNCIA COM O DESENVOLVIMENTO PRECOCE DO DIABETES MELLITUS TIPO 1" da Pesquisadora Profa. Dra. Ivani Novato Silva.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 781.922

BELO HORIZONTE, 08 de Setembro de 2014

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)