

Perfil farmacoepidemiológico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1
Pharmacoepidemiological profile of patients with mellitus type 1 diabetes
Perfil farmacoepidemiológico de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Recebido: 31/03/2020 | Revisado: 02/04/2020 | Aceito: 02/04/2020 | Publicado: 04/04/2020

Gisele Lopes Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6603-2935>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: giselelopescavalcante1@gmail.com

Maria Camila Leal de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2779-1530>

Centro Universitário Santo Agostinho

E-mail: camilaleal.cw7@hotmail.com

Alexsander Frederick Viana Do Lago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4185-2993>

Centro Universitário Facid Wyden, Brasil

E-mail: fredvianalago@gmail.com

José Virgulino de Oliveira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1203-4518>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: josevirgulino@hotmai.com

Mateus Henrique de Almeida da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-4547>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mateushenrick69@gmail.com

José Nilton de Araújo Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1578-3656>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: josenilton.ifpi@hotmail.com

Hyan Ribeiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3812-846X>

Centro Universitário Facid wyden, Brasil

E-mail: hyanribeiro16@outlook.com

Karícia Lima de Freitas Bonfim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9805-6883>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: karicia_freitas@hotmail.com

Milene de Kássia Pessoa Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0642-8847>

Hospital Farmacêutico Itacor, Brasil

E-mail: milenedekassia@hotmail.com

Jeorgio Leão Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-1582>

Centro Universitário Facid wyden, Brasil

E-mail: jeorgio.araujo@facid.edu.br

Resumo

A Diabetes *Mellitus* é um importante problema de saúde, que acomete milhões de pessoas no Brasil e no mundo. O tipo Diabetes *Mellitus* 1 é uma patologia predominante autoimune, onde as células β pancreáticas são destruídas progressivamente, resultando na deficiência absoluta de insulina. Este estudo visa descrever quantitativamente o perfil farmacoepidemiológico de pacientes portadores de DM1 atendidos pelo componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) do Piauí. A pesquisa foi realizada no CEAF/SESAPI, através de um levantamento de dados feito por análises de protocolos e cadastros dos portadores de DM1 atendidos neste local no período de janeiro a julho de 2017. O presente estudo, mostrou os portadores de DM1 atendidos pelo CEAF/SESAPI, são predominantemente adolescentes e adultos jovens, provenientes da capital do estado. A pesquisa demonstrou, que apenas 37% dos portadores de DM1, estão com bom controle glicêmico, demonstrando sinal de alerta. Foi evidenciado que entre as complicações agudas ocasionadas pela DM1, a hipoglicemia foi a mais frequente, em relação as complicações crônicas, 28% já apresentavam os mesmos, sendo a microalbuminúria a de maior ocorrência. As prescrições contidas nos protocolos dos pacientes foram analisadas e verificou-se, que 42% destas, apresentava-se fora das exigências da lei, o que pode atrapalhar o desenvolvimento da terapia farmacológica. Com isso observa-se a importância de se analisar o perfil farmacoepidemiológico de pacientes com DM1, como dado de relevância para a discussão sobre o uso dos medicamentos aos pacientes DM1 do CEAF/SESAPI específico de diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes; Insulina; Juventude.

Abstract

Diabetes Mellitus is an important health problem that affects millions of people in Brazil and worldwide. The type Diabetes Mellitus 1 is a predominantly autoimmune pathology, where pancreatic β cells are progressively destroyed, resulting in absolute insulin deficiency. This study aims to quantitatively describe the pharmacoepidemiological profile of patients with DM1 treated by the specialized pharmaceutical assistance component (CEAF) in Piauí. The research was carried out at CEAF / SESAPI, through a data survey carried out through analysis of protocols and records of patients with DM1 attended at this location from January to July 2017. The present study showed the patients with DM1 attended by CEAF / SESAPI, are predominantly teenagers and young adults, from the state capital. The survey showed that only 37% of DM1 patients have good glycemic control, showing a warning sign. It was shown that among the acute complications caused by DM1, hypoglycemia was the most frequent, in relation to chronic complications, 28% already had the same, with microalbuminuria being the most frequent. The prescriptions contained in the patients' protocols were analyzed and it was found that 42% of them were outside the requirements of the law, which can hinder the development of pharmacological therapy. Thus, it is possible to observe the importance of analyzing the pharmacoepidemiological profile of patients with DM1, as a relevant data for the discussion on the use of medications for DM1 patients of the CEAF / SESAPI specific to diabetics.

Keywords: Diabetes; Insulin; Youth.

Resumen

La diabetes mellitus es un importante problema de salud que afecta a millones de personas en Brasil y en todo el mundo. El tipo Diabetes Mellitus 1 es una patología predominantemente autoinmune, donde las células β pancreáticas se destruyen progresivamente, lo que resulta en una deficiencia absoluta de insulina. Este estudio tiene como objetivo describir cuantitativamente el perfil farmacoepidemiológico de pacientes con DM1 tratados por el componente de asistencia farmacéutica especializada (CEAF) en Piauí. La investigación se llevó a cabo en CEAF / SESAPI, a través de una encuesta de datos realizada a través del análisis de protocolos y registros de pacientes con DM1 atendidos en este lugar de enero a julio de 2017. El presente estudio mostró que los pacientes con DM1 atendidos CEAF / SESAPI, son predominantemente adolescentes y adultos jóvenes, de la capital del estado. La encuesta mostró que solo el 37% de los pacientes con DM1 tienen un buen control glucémico, mostrando una señal de advertencia. Se demostró que entre las complicaciones agudas causadas por DM1, la hipoglucemia era la más frecuente, en relación con las complicaciones crónicas, el 28% ya tenía la misma, siendo la microalbuminuria la más frecuente. Se analizaron las recetas contenidas en los protocolos de los pacientes y se descubrió que el 42% de ellos estaban fuera de los requisitos de la ley, lo que puede dificultar el desarrollo de la

terapia farmacológica. Por lo tanto, es posible observar la importancia de analizar el perfil farmacoepidemiológico de pacientes con DM1, como datos relevantes para la discusión sobre el uso de medicamentos para pacientes con DM1 del CEAF / SESAPI específicos para diabéticos.

Palabras clave: Diabetes; Insulina; Juventud.

1. Introdução

O termo farmacoepidemiologia, abrange dois elementos: “fármaco” e “epidemiologia”, fazendo ponte entre duas grandes áreas: a farmacologia clínica, que estuda os efeitos dos fármacos em humanos, e a epidemiologia, que estuda a distribuição e os determinantes de doenças na população (Strom, Kimmel, & Hennessy, 2012; Edlavitch, 2018). O Diabetes *Mellitus* (DM) está entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), caracteriza pelo o aumento de da glicose no sangue, devido ao corpo não produzir insulina ou não conseguir empregar adequadamente a insulina que produz. Subdividida em quatro tipos. O DM1 inclui todas as formas de diabetes em que ocorre primariamente a destruição das células-beta pancreáticas, produtoras de insulina. Caracteriza-se como uma patologia autoimune, na grande maioria dos casos, podendo também se apresentar na forma idiopática (Miculis, Mascarenhas, Boguszewski, & de Campos, 2010; Animaw, & Seyoum, 2017).

O tratamento consiste em administrações diárias de insulina, onde existem diversos tipos e múltiplos esquemas terapêuticos, escolhidos de acordo com o quadro clínico do paciente. Para que o tratamento seja eficaz, é necessário que ocorra aplicação de insulina nos horários corretos e de forma adequada, monitorização da glicose sanguínea e realização de dieta e exercícios físicos (Chien, Larson, Nakamura, & Lin, 2007; Delamater, de Wit, McDarby, Malik, & Acerini, 2014).

A incidência do DM1 no Brasil, apresenta-se como a 3º maior do mundo, com mais de 30 mil portadores da doença. Essa patologia está associada a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes, se mostrando uma patologia de difícil controle e dolorosa uma vez que os portadores são insulino-dependentes, estima-se que os tratamentos para DM1 geram um custo direto para o Brasil em torno de 2,9 bilhões de dólares anualmente. O amplo predomínio do DM2 sobre o DM1 nas populações, bem como o impacto na saúde pública, faz com que a investigação de aspectos fisiopatológicos se concentre mais no tipo 2, assim existe uma produção incipiente da DM1 em decorrência dos dados epidemiológicos (Ogurtsova et al., 2017).

O objetivo deste trabalho consiste em descrever o perfil farmacoepidemiológico de pacientes portadores de DM1 atendidos pelo componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) do Piauí. Além dos seus objetivos específicos que foram, distribuição dos portadores de DM1 quanto ao sexo, faixa etária, naturalidade, raça\cor\etnia e índice de massa corpórea; identificação dos esquemas terapêuticos mais prescritos, identificação do controle metabólico e associação com a frequência de administração das insulinas; verificar o aparecimento das complicações agudas e crônicas, além da devida análise de prescrições, que constam nos prontuários dos pacientes, quando as exigências da legislação.

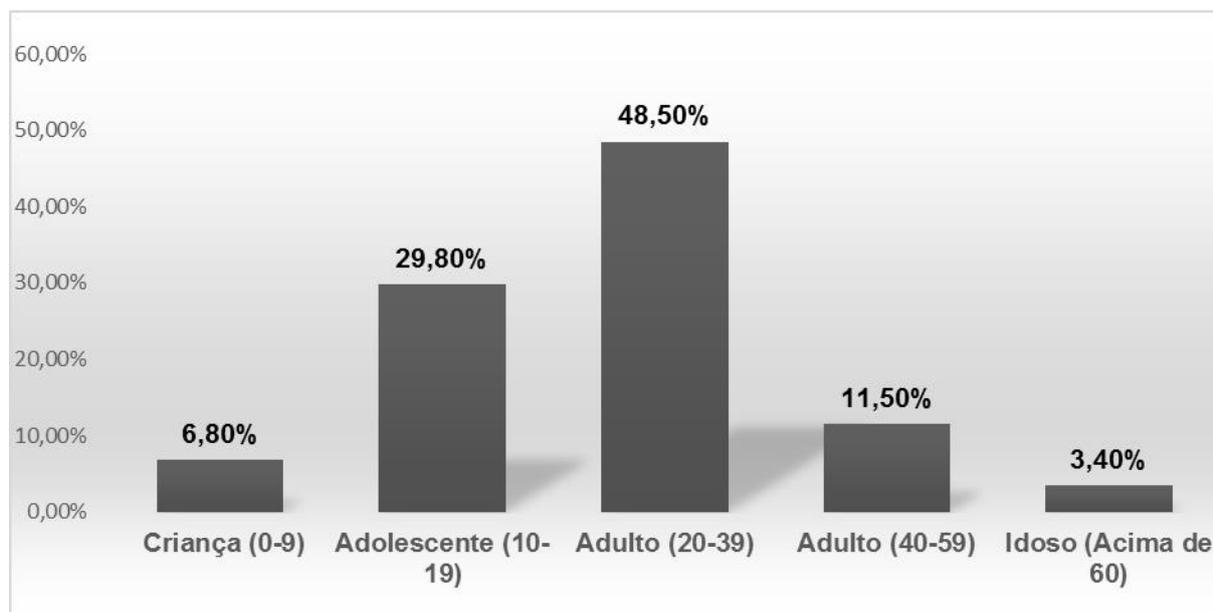
2. Metodologia

O presente estudo de investigação, atendendo aos objetivos e hipóteses propostas, caracteriza-se por ser um estudo transversal descritivo, retrospectivo de abordagem quantitativa (Pereira, et al. 2018). A pesquisa foi realizada através de um levantamento de dados feito por de análises de 208 prontuários e cadastros dos portadores de DM1 que são atendidos pelo componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) da secretaria e saúde do Piauí (SESAPI), comparações de dados já existentes e discussão desses levantamentos, a pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos, apresenta CAAE nº 68644717.2.0000.5211.

3. Resultados e Discussão

As faixas etárias dos portadores Diabetes *Mellitus* tipo 1 que são atendidos pelo componente especializado da assistência farmacêutica do Piauí (CEAF), estão demonstrados no Gráfico 1, elas foram subdividas de acordo com os padrões da ONU. Diante dos dados coletados evidenciou-se um maior número de adultos 48,5% (n=101), seguindo de adolescente 29,8% (n= 62). Apenas 3,4% (n=7), dos pacientes eram idosos, tais dados corroboram com a literatura.

Gráfico 1. Distribuição da faixa etária dos portadores de DM1 atendidos pela CEAf/SESAPI de 01 de janeiro a 31 de julho de 2017.



Fonte: Autores, 2017.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, a DM1 é diagnosticada principalmente em crianças e adolescentes, assim existem milhares de jovens atualmente vivendo a patologia (Milech et al., 2016; Dos Santos, Vieira, Dos Santos Pionório, & Silva, 2019). Os dados encontrados no presente estudo comprovam tal fato, visto que os pacientes atendidos pela CEAf, na grande maioria já tem realizado tratamento prévio antes de iniciar o mesmo neste setor e que muitos realizam o tratamento a anos (Gráfico 1).

Existe um tipo de DM1, que é diagnóstica em adultos, é chamada de LADA (Diabetes Autoimune Latente do Adulto), alguns médicos classificam como Diabetes 1.5, pois em alguns casos ela apresenta características dos dois tipos de diabetes, sendo difícil o diagnóstico (Alves et al., 2016). Nesta pesquisa foram encontrados alguns pacientes cujo diagnóstico médico era sugestivo para DM1 do tipo LADA.

Observou-se, que a maioria dos doentes de todas as faixas etárias apresentam Índices de massa corporal normal, seguindo de uma quantidade significativa de pessoas abaixo do peso, e uma pequena parte com sobrepeso. Não foi calculado o IMC das crianças, pois tal medida não se aplica a essa faixa etária.

Diante disso, os valores encontrados corroboram com a literatura uma vez que demonstra uma característica de baixo peso em grande quantidade dos portadores de DM1, sendo o emagrecimento associado a Polifagia (muita fome) um dos sintomas iniciais mais frequentes dessa patologia. Observou-se que todas as faixas etárias apresentaram um número

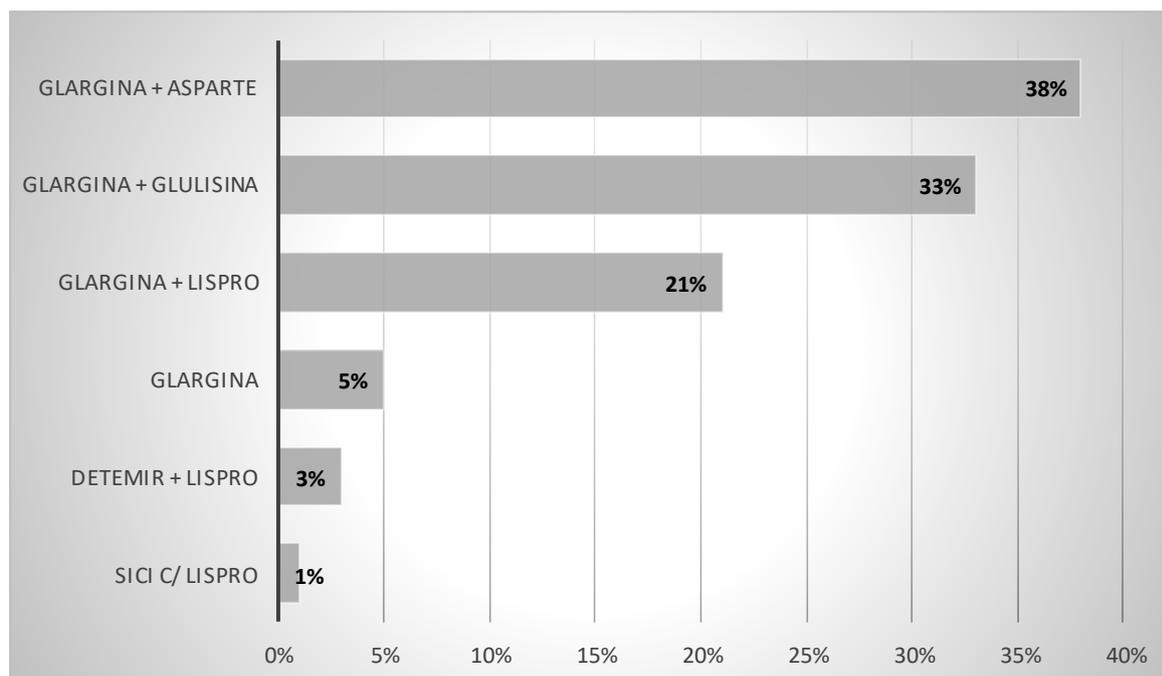
de pessoas com sobrepeso, sendo o percentual maior nos adultos 13% (n=16), isso ocorre porque insulinoterapia promove aumento de peso, assim esses pacientes devem ser monitorados para evitar ganho de excessivo (Milech et al., 2016; American Diabetes Association, 2017).

No estudo em questão, verifica-se que a maioria dos pacientes de DM1 são provenientes da capital do Piauí (Teresina), 81% (n=176) e apenas 19% (n=32) das demais cidades do interior do estado, em que Parnaíba a apresentou um maior número 4% (n=7) e as demais cidades não alcançaram 1%.

O fato da maioria dos portadores de DM1 serem provenientes da capital do estado, isso explica-se, principalmente, pelo fato do CEAF está situada na capital, facilitando o acesso para os moradores desta localidade. Além disso, Teresina ainda apresenta a maior população do estado, o que o torna o número de portadores superior das demais cidades do Piauí. Os portadores de DM1 do interior do estado que recebem medicação no CEAF, representaram apenas 19% (n=32), isso está relacionando, com o tamanho das cidades, pois muitas possuem poucos habitantes e correlaciona-se diretamente com a dificuldade de locomoção para a capital para receber as insulinas e dificuldade de transporte das mesmas, pois são medicamentos que devem ser mantidos em refrigeração.

Os esquemas de insulinização mais prescritos estão demonstrados no Gráfico 2, diante disso observou-se que o esquema mais utilizado foi a insulina Glargina em associação com a insulina asparte 38% (n=79), seguida da Glargina associada com a glulisina 33% (n=67) e da glargina associada com lispro (n=44), as demais apresentam um percentual menor.

Gráfico 2. Esquemas terapêuticos mais prescritos os portadores de DM1 atendidos pela CEAF/SESAPI de 01 de janeiro a 31 de julho de 2017.



Fonte: Autores, 2017.

Como citado anteriormente a maioria dos portadores de DM1 atendidos pelo CEAF já haviam realizado tratamento prévio, assim antes de utilizar os análogos de insulinas descritas no Gráfico 2, esses pacientes utilizaram insulinas do tipo regular e NPH, que por algum motivo não estavam sendo eficazes no tratamento e/ou causando efeitos indesejáveis, o que levou a troca da medicação.

Glargina e Determir são classificadas como análogos de insulinas de ação prolongada, que simulam o pico de secreção basal da insulina, lispro, asparte e glulisina são classificados como análogos de insulina de ação ultrarrápida, estas imitam o pico insulínico de secreção gerado após a alimentação (Davies et al., 2014). Algumas vantagens podem ser obtidas na substituição da insulina regular e NPH por esses análogos, principalmente no que diz respeito aos eventos hipoglicêmicos graves e noturnos (Litwark, 2018).

A pesquisa mostrou que apenas 37% (n=77) dos portadores de DM1 da pesquisa apresentam um bom controle glicêmico, ou seja, estão com a HbA1c dentro da meta, assim 63% (n=131) expõem índices de mau controle glicêmicos, com HbA1c alterados. A avaliação do controle glicêmico da diabetes, é realizado mediante a valores de dois recursos laboratoriais: os testes de glicemia e os HbA1c, os valores ideais de HbA1c preconizados pela ADA (2017) e Milech et al. (2016) consiste em HbA1c < 7% para adultos e menor que <7,5% em crianças e adolescentes, estes foram os valores utilizados para realização da pesquisa.

A Tabela 1, expõem de forma detalhada o percentual de cada esquema de insulinização conforme a frequência de aplicação diária do mesmo, que demonstrou bom

controle glicêmico (37%). Assim, em suma, os esquemas terapêuticos com aplicação diária ≥ 4 , apresentaram maior controle dos índices de glicemia, em relação aos demais (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de aplicação diária das insulinas utilizadas pelos portadores de DM1 atendidos pela CEAF/SESAPI de 01 de janeiro a 31 de julho de 2017.

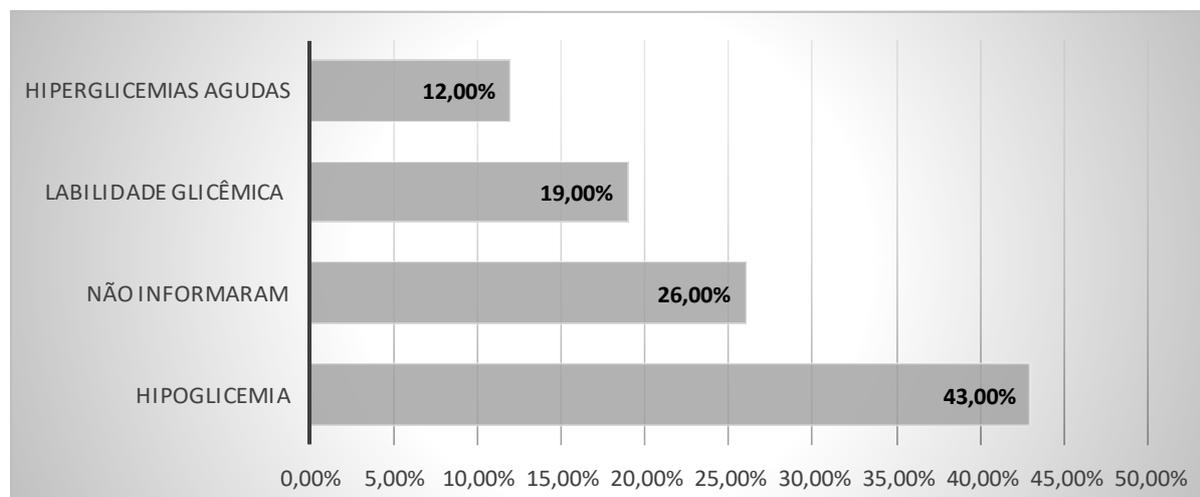
INSULINA	FREQUÊNCIA DE APLICAÇÃO DIÁRIA			
	1 adm	3 adm	≥ 4 adm	Continua
Glagina + Lispro	-	7%	25%	-
Glagina + Asparte	-	6%	23%	-
Glagina + Glulisina	-	8%	29%	-
Glargina	1%	-	-	-
Lispro (Bomba de infusão)	-	-	-	1%

Fonte: Autores, 2017.

Examinando a Tabela 1, observou-se que apenas 1% (n=1) dos pacientes, que utilizam unicamente a glargina como tratamento da DM1, apresentaram bom controle glicêmico, sendo que o paciente cujo a HbA1c está dentro dos limites era portador de LADA. Como já citado anteriormente, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza o tratamento da DM1 com dois tipos de insulinas distintos, diante disso, este estudo, assim como outros existentes na literatura, demonstra que a glargina sozinha não é eficaz no tratamento desta patologia (Milech et al., 2016).

Os esquemas terapêuticos de insulinização com dois tipos de análogos de insulina e com um número ≥ 4 administrações diárias, Glagina + Lispro 25% (n=19); Glagina + Asparte 23% (n=18); Glagina + Glulisina (n=22) demonstram os melhores resultados de controle glicêmico, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os análogos de insulina ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina). Os esquemas com dois tipos de análogos, porém 3 administrações diárias, apresentaram um percentual razoável no controle glicêmico, inferior ao de ≥ 4 administrações diárias (Tabela 1). O Gráfico 3 demonstra que a complicação aguda mais relatada entre os pacientes de DM1, foi a hipoglicemia 43% (n=89), seguida de episódios de labilidade glicêmica 19% (n=39) e de Hiperglicemias Agudas 12% (n=26), 26% (n=54) dos prontuários não apresentavam esta informação

Gráfico 3. Complicações agudas evidenciadas pelos portadores de DM1 atendidos pela CEAF/SESAPI de 01 de janeiro a 31 de julho de 2017.



Fonte: Autores, 2017.

Examinando o Gráfico 3, observou-se um alto percentual (43%) de pacientes DM1 com hipoglicemia durante o tratamento, mesmo com o uso de análogos de insulina, sendo que diversos portuários da pesquisa, relatavam que o paciente havia diminuindo a frequência de hipoglicemia com a troca do tipo de insulina.

De acordo com o Gráfico 3, 12% (n=26) dos pacientes apresentam hiperglicemias agudas, estas, como citadas anteriormente podem ser de dois tipos CAD e EHH. Existe algumas diferenças entre elas, no caso da EHH, não ocorre cetose e acidose, as diferenças na quantidade de insulina presente em cada condição são ditas como parcialmente responsáveis por isso (Hendrieckx et al., 2017; Lopes, Pinheiro, Barbarena, & Eckgert 2017).

A pesquisa mostrou que 19% (n=39) dos pacientes apresentavam labilidade glicêmica (Gráfico 3), sendo considerados portadores de DM1 de difícil controle, a maioria destes pacientes apresentava um nível de HbA1c alto, a labilidade glicêmica, caracteriza-se como um quadro de instabilidade glicêmica que ocorre nos pacientes com DM1, designado diabetes hiperlável ou instável, onde o mesmo apresenta hipoglicemias e hiperglicemias no mesmo dia, ou em períodos muitos curtos, neste paciente a glicose fica oscilando constantemente (Eliaschewitz et al., 2009).

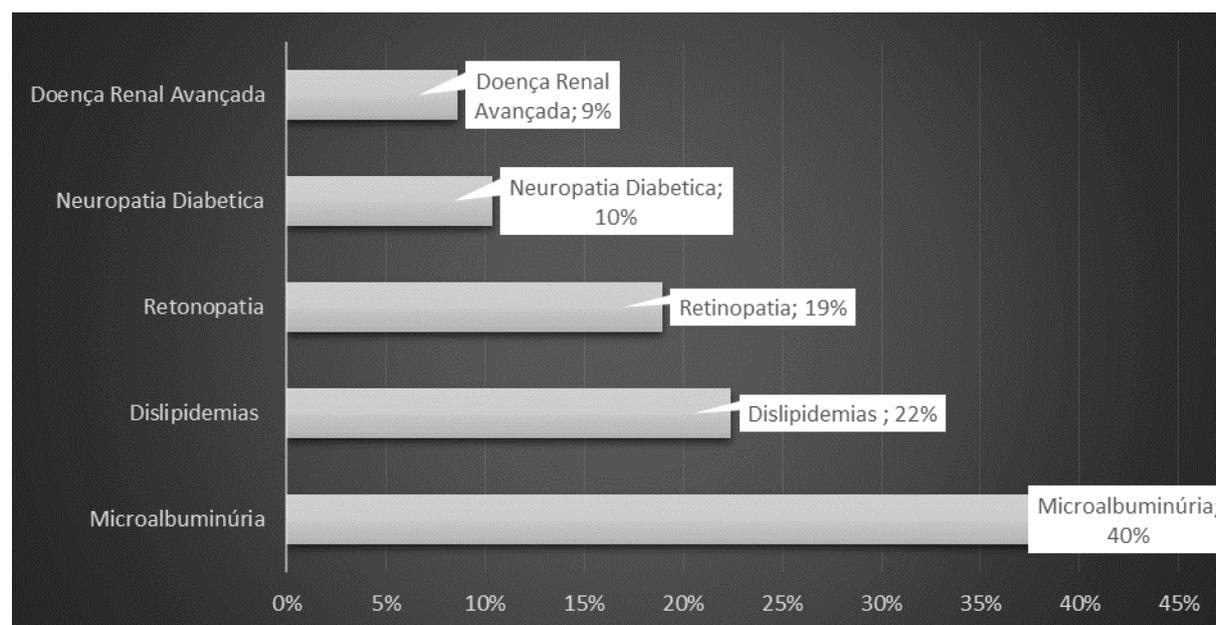
Este estudo, diferenciou a frequência de cada tipo de hipoglicemia e assim, verificou-se que a maioria dos pacientes, 57% (n=51) apresentam hipoglicemia clássica do tipo glicose <50, seguido de pacientes que apresentam desmaio e/ou perca de consciência 21% (n=19),

pacientes que apresentam disautonomia (hipoglicemias noturnas) e/ou diminuição da reposta neuroadrenérgica 17% (n=15) e pacientes que apresentaram convulsão 4% (n=4).

O tratamento para hipoglicemia é determinado de acordo com o estado do paciente, se o mesmo estiver acordado deve ser a ingestão de 10 a 15g de um açúcar oral de ação rápida. Se os sintomas persistirem por mais de 10 a 15 minutos o tratamento é repetido. Caso o paciente apresente alterações neurológicas deve-se fazer uso de glicose hipertônica de 50% venosa (Cheng, & Lau, 2013).

De acordo com os dados do estudo 58 pacientes apresentam complicações crônicas. O Gráfico 4, demonstra que complicação crônica mais frequente entre os pacientes com DM1 desta pesquisa foi a microalbuminúria 40% (n=23), seguida das dislipidemias 22% (n=13), retinopatia 19% (n=11), neuropatia diabética 10% (n=6) e doença renal 9% (n=5).

Gráfico 4. Complicações crônicas evidenciadas pelos portadores de DM1 atendidos pela CEAF/SESAPI de 01 de janeiro a 31 de julho de 2017.

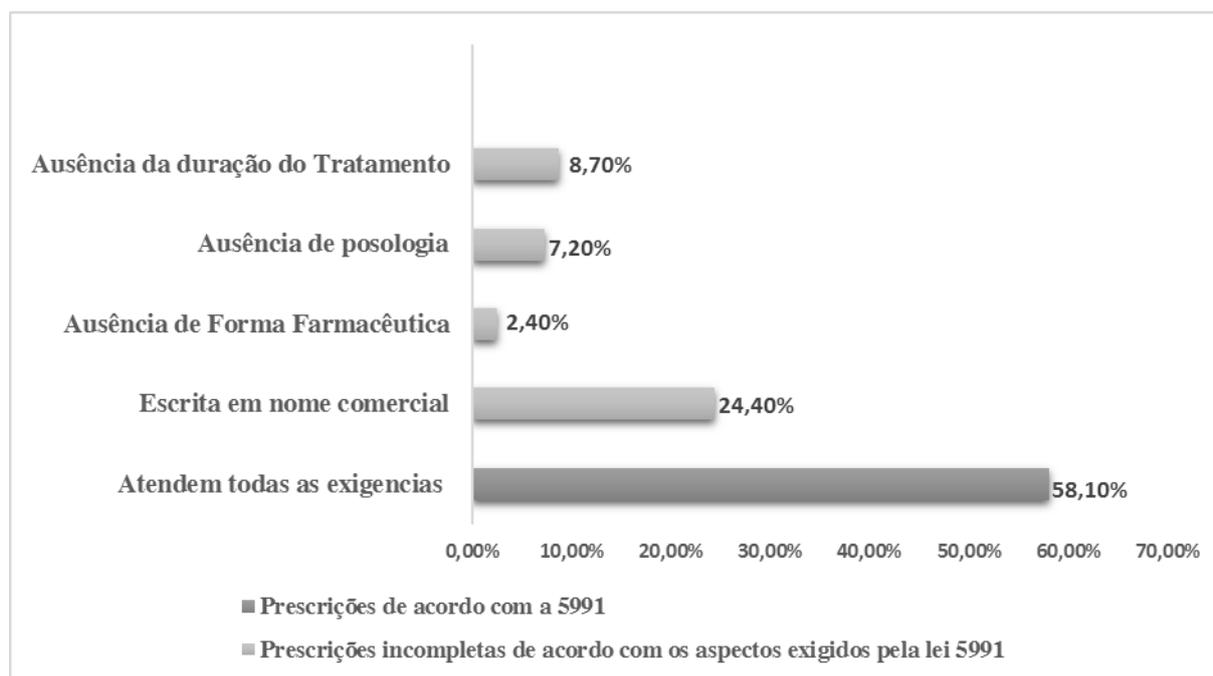


Fonte: Autores, 2017.

As complicações crônicas da DM, são decorrentes majoritariamente do controle inadequado, do tempo de evolução e de fatores genéticos da doença, são subdivididas em complicações crônicas microvasculares e macrovasculares. As microvasculares compreendem a neuropatia diabética nefropatia diabética e a retinopatia diabética. As complicações crônicas macrovasculares, são ocasionadas de alterações nos grandes vasos e causam infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (Gregg et al., 2014).

De acordo com o Gráfico 5, 58% (n=120) das prescrições se encontrava dentro das exigências da 5991/99, porém 42% (n=88), um número significativo, apresentava-se fora das exigências da lei. Dente os erros encontrados, o mais prevalente foi relacionado ao nome do medicamento está prescrito em nome comercial 24,4% (n= 51). As demais irregularidades identificadas foram, ausência de forma farmacêutica 2,4% (n=5); ausência da posologia 7,2% (n= 14) e ausência do tempo de tratamento requerido 8,7% (n=18).

Gráfico 5. Itens avaliados nas prescrições dos portadores de DM1, atendidos pela CEAF/SESAPI de 01 de janeiro a 31 de julho de 2017.



Fonte: Autores, 2017.

De acordo com a Lei 5991/73, a prescrição deve ser clara, legível e completa, e apresentar em geral o nome do paciente, data de emissão, o nome do medicamento a ser dispensado de acordo a Denominação comum Brasileira (DCB), a forma farmacêutica, posologia completa, duração do tratamento, a assinatura legível do médico e o número de seu registro (Aguiar, Silva, & Ferreira, 2006).

4. Considerações Finais

O desenvolvimento desta pesquisa evidenciou a importância de se analisar o perfil farmacoepidemiológico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, como dado de relevância para a discussão sobre o uso dos medicamentos e insumos adicionais da insulino terapia,

servindo de base para melhorar a atenção aos pacientes DM1 do componente especializado da assistência farmacêutica do Piauí e assim gerar maior eficácia no tratamento, menores custos e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Podendo ainda chamar atenção dos profissionais de saúde para outros estudos nesse grupo específico de diabéticos.

Os resultados obtidos dos pacientes DM1 do CEAF/SESAPI, geram uma base para análise de como os pacientes tratados por essa entidade estão respondendo ao tratamento e proporciona um direcionamento para intervenções futuras. Ficou evidenciado também neste estudo a pouca quantidade de pesquisas sobre o perfil farmacoepidemiológico de pacientes com DM1 no Brasil, que servissem de comparação aos resultados encontrado, quanto a nível estadual está foi a primeira pesquisa realizada no CEAF/SESAPI, utilizando este grupo específico de diabéticos.

Referências

Aguiar, G., da Silva, L. A., & Ferreira, M. A. M. (2006). Ilegibilidade e ausência de informação nas prescrições médicas: fatores de risco relacionados a erros de medicação. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 19(2), 0.

Alves, D., Kachan, B., Carboni, C., Mariano, P., Calmeiro, M., & Silva, R. (2016). LADA numa Unidade Integrada de Diabetes. *Medicina Interna*, 23(4), 22-25.

American Diabetes Association. (2019). 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*, 42(Supplement 1), S34-S45.

Animaw, W., & Seyoum, Y. (2017). Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PloS one*, 12(11).

Cheng, A. Y., & Lau, D. C. (2013). The Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines—raising the bar and setting higher standards!. *Canadian journal of diabetes*, 37(3), 137-138.

Chien, S. C., Larson, E., Nakamura, N., & Lin, S. J. (2007). Self-care problems of adolescents with type 1 diabetes in southern Taiwan. *Journal Of Pediatric Nursing*, 22(5), 404-409.

Davies, M. J., Gross, J. L., Ono, Y., Sasaki, T., Bantwal, G., Gall, M. A., & BEGIN BB T1 study group. (2014). Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal–bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(10), 922-930.

Delamater, A. M., de Wit, M., McDarby, V., Malik, J., & Acerini, C. L. (2014). Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 15(S20), 232-244.

Dos Santos, J. P., Vieira, L. D. M. C., Dos Santos Pionório, M. E., & Silva, I. P. (2019). Diabetes mellitus in Brazil: risk factors, classification and complications. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 3(11), 744-747.

Edlavitch, SA (2018). *Farmacoepidemiologia*. Routledge.

Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., Mares-Guia, T. R., Noronha, I. L., Labriola, L., & Sogayar, M. C. (2009). Transplante de ilhotas na prática clínica: estado atual e perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(1), 15-23.

Gregg, E. W., Li, Y., Wang, J., Rios Burrows, N., Ali, M. K., Rolka, D., Williams, D.E., & Geiss, L. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *New England Journal of Medicine*, 370(16), 1514-1523.

Hendrieckx, C., Hagger, V., Jenkins, A., Skinner, T. C., Pouwer, F., & Speight, J. (2017). Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES—Australia. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(3), 577-582.

Litwak, L. E. (2018). Nuevos análogos de insulina. Su utilización en pacientes con enfermedad renal crónica. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 78(1), 59.

Lopes, C. L., Pinheiro, P. P., Barberena, L. S., & Eckert, G. U. (2017). Cetoacidose diabética em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 93(2), 179-184.

Miculis, C. P., Mascarenhas, L. P., Boguszewski, M. C., & de Campos, W. (2010). Physical activity in children with type 1 diabetes. *Jornal de pediatria*, 86(4), 271-278.

Milech, A., Angelucci, A. P., Golbert, A., Matheus, A., Carrilho, A. J., & Ramalho, A. C. (2016). Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). *São Paulo: AC Farmacêutica*.

Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., D. Cavan, J.E., Shaw, L.E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.

Pereira, A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em:
https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 30 março 2020.

Strom, B. L., Kimmel, S. E., & Hennessy, S. (Eds.). (2012). *Pharmacoepidemiology*. John Wiley & Sons.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Gisele Lopes Calvalcante – 30%

Maria Camila Leal de Moura – 7%

Alexsander Frederick Viana Do Lago – 7%

José Virgulino de Oliveira Lima – 7%

Mateus Henrique de Almeida da Costa – 6%

José Nilton de Araújo Gonçalves – 7%

Hyan Ribeiro da Silva – 7%

Karícia Lima de Freitas Bonfim – 7%

Milene de Kássia Pessoa Batista – 7%

Jeorgio Leão Araujo – 15%