

ANÁLISE DE PROCEDIMENTOS REALIZADOS EM INFANTO-JUVENIS DE 0 A 14 ANOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 INSULINO-DEPENDENTE NO ANO DE 2022 POR REGIÕES NO BRASIL.

Carlos Henrique de Moura Gonçalves¹, Julia Rodrigues de Carvalho¹, Lucas de Oliveira Rodrigues¹, Maria Anthonia Dobri Teixeira¹, Victoria Luiza Ferreira Araujo Vieira¹, Rosa Maria Elias², Hugo Dias Hoffmann-Santos²

1. Acadêmico de medicina. Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, Mato Grosso, Brasil.

2. Docente do curso de medicina. Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, Mato Grosso, Brasil

Resumo

Introdução: A patologia diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizada como uma doença autoimune, com repercussões endócrina-metabólica, que afeta as células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas desencadeando deficiência absoluta de insulina, o Brasil ocupa o 3º lugar no ranking mundial em número de casos. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo fazer a análise de procedimentos realizados em pacientes de 0 a 14 anos com DM1 insulino-dependente no ano de 2022 no Brasil. **Métodos:** O trabalho é estudo epidemiológico, observacional, analítico com delineamento transversal utilizando dados provenientes do Sistema de Informação Ambulatorial do Brasil, abrangendo infanto-juvenis com o diagnóstico de DM1 em 2022. Foram incluídas variáveis como mês de atendimento, UF de residência, faixa etária, sexo, raça, procedimento realizado, valor do procedimento, região, entre outros. Foi utilizada a linguagem de programação estatística R, e a análise de dados feita por meio do teste estatístico qui-quadrado de Pearson, no Software R 4.3.3. **Resultados:** Ao longo do ano de 2022 foram realizados um total de 100.368 procedimentos em pacientes pediátricos com DM1. Observou-se que a região Sudeste realizou mais procedimentos quanto à aplicação em números absolutos de insulina análoga de ação rápida 100 UI/mL e a região Norte menos. A faixa etária de 0 a 4 anos foi a mais afetada com complicações. As regiões de residência com maior percentual do uso de Insulina Análoga de Ação Rápida 100 UI/ml foram as regiões Nordeste e Centro-Oeste e menor utilização no Norte. Na comparação do uso de insulina em pacientes sem e com complicações do DM1, foi observado uma menor utilização na em pacientes com complicações na região Centro-Oeste. O preço médio dos procedimentos foi cerca de 11 vezes maior na região Norte e o menor custo médio no Centro-Oeste. **Conclusão:** De acordo os resultados obtidos é notória uma disparidade regional na distribuição da insulina análoga de ação rápida, com maior acesso no Sudeste e custos mais elevados no Norte, além de uma alta incidência de complicações entre lactentes e pré-escolares. Evidenciando a necessidade de padronização do acesso às abordagens terapêuticas da DM1, visando reduzir disparidades e garantir tratamento equitativo em todas as regiões do Brasil.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Insulina de Ação Curta, Complicações do Diabetes.

Introdução

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença endócrina-metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de diversas disfunções e insuficiências orgânicas. Esta condição autoimune afeta as células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas, resultando em uma deficiência absoluta de insulina.¹ Desta maneira, é necessário o tratamento contínuo com insulina exógena para mimetizar a secreção fisiológica e alcançar o controle glicêmico adequado. O DM1 corresponde entre 5 a 10% dos casos de diabetes mellitus, e tem sua maior prevalência na infância entre 10-14 anos, podendo ter origem autoimune ou idiopática.¹

No cenário global, o DM1 representa entre 5% e 10% dos casos de diabetes mellitus, afetando cerca de 1,52 milhões de crianças e adolescentes no mundo. Em 2022, foram diagnosticados 530 mil novos casos de DM1 no mundo, dos quais 201 mil ocorreram em menores de 20 anos. O Brasil, por sua vez, ocupa o terceiro lugar no ranking mundial com maior número de casos, evidenciando a importância de medidas eficazes para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dessa população.³

O DM1 afeta diretamente a qualidade de vida dos seus portadores, principalmente no que se refere à saúde psicológica e emocional dos pacientes e de seus familiares.⁴ Além disso, é imprescindível que o controle glicêmico nos regimes de tratamento com insulina para portadores de DM1 seja rigoroso e definitivo, mimetizando a secreção fisiológica de insulina, com o objetivo de atingir as metas glicêmicas adequadas. Recomenda-se tratamento intensivo com insulina basal em bolus por meio de múltiplas injeções diárias (MDI), ou infusão contínua de insulina subcutânea (CSII), em todas as idades, com início imediatamente após o diagnóstico clínico, para prevenir descompensação metabólica e cetoacidose diabética.⁶ Contudo, devido a melhora global na assistência e tratamento do DM1 observa-se aumento na prevalência de adultos com esta afecção que foram diagnosticados ainda na infância, de modo que no ano de 2022 a média de idade de pessoas com DM1 era de 40 anos.³

A partir da necessidade do controle da doença surge a dificuldade quanto a administração da insulina e sua acessibilidade. Evidências têm demonstrado que a maior dificuldade da terapia medicamentosa é com o ajuste da alimentação, na busca do controle da glicemia.⁷ Na DM1, a terapia insulínica intensiva, com múltiplas aplicações diárias ou com bomba de infusão contínua, consegue alcançar melhores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e reduz significativamente o risco de complicações microvasculares, quando comparada com os esquemas de uma ou duas aplicações de insulina diárias.⁸ Entretanto, a

dificuldade de acesso à insulina, a seringas e agulhas, associada à falta de recursos financeiros da família do portador, são fatores que justificam o descontrole no cuidado supervisionado.

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece diversos procedimentos para o diagnóstico e tratamento do DM1, incluindo dosagem de peptídeo-C, pesquisa de anticorpos anti-ilhota de Langerhans (ICA) e pesquisa de anticorpos anti-insulina (IAA) para o diagnóstico, e diferentes tipos de insulinas para o tratamento. O acompanhamento ambulatorial especializado é fundamental para o manejo adequado do DM1 em crianças e adolescentes, proporcionando monitoramento da glicemia e ajuste do tratamento insulínico, orientação sobre alimentação, atividade física e autocuidado, detecção e tratamento precoce de complicações, além de apoio psicológico e social para pacientes e familiares.¹⁰

A partir das lacunas no perfil de acessibilidade e distribuição de insulina a nível regional, o objetivo deste estudo é fazer a análise de procedimentos realizados em pacientes de 0 a 14 anos com DM1 insulino-dependente no ano de 2022 no Brasil.

Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo epidemiológico, observacional, analítico com delineamento transversal utilizando dados provenientes do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) obtidos diretamente do servidor do DATASUS e com linguagem de programação estatística R. Foram incluídos indivíduos com faixa etária de 0 a 14 anos de todo Brasil, atendidos de janeiro a dezembro de 2022 com o diagnóstico de Diabetes mellitus insulino-dependente, cujo CID-10 corresponde a categoria E10.

As variáveis incluídas no estudo foram: mês de atendimento, UF de residência, faixa etária, sexo, raça, procedimento realizado na mesma UF de residência, procedimento realizado no mesmo município de residência, procedimento realizado, CID 10 do diagnóstico, valor do procedimento, local onde foi realizado o procedimento, documento operacional, tipo de atendimento e região.

A proporção de procedimentos de insulina foi calculado tendo por numerador o total de procedimentos realizados para aplicação de insulina análoga de ação rápida 100 Ui/mL e por denominador o total de procedimentos gerais realizados, multiplicado por 100.

As variáveis categóricas, foram sumarizadas por meio de frequências absoluta (n) e relativa (%). A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada através do teste estatístico qui-quadrado de Pearson, sendo considerado significância estatística p-valor < 0,05. Todas as análises foram realizadas no Software R 4.3.3 (R Core Team, Vienna, Austria).

Resultado

No período do estudo foram observados um total de 100.368 procedimentos neste ano. A figura 1 mostra que a região Sudeste realizou mais procedimentos quanto à aplicação em números absolutos de insulina análoga de ação rápida 100 UI/mL em detrimento das demais regiões do Brasil. Observa-se, ainda, que a região Norte, comparativamente, apresentou menor número deste procedimento.

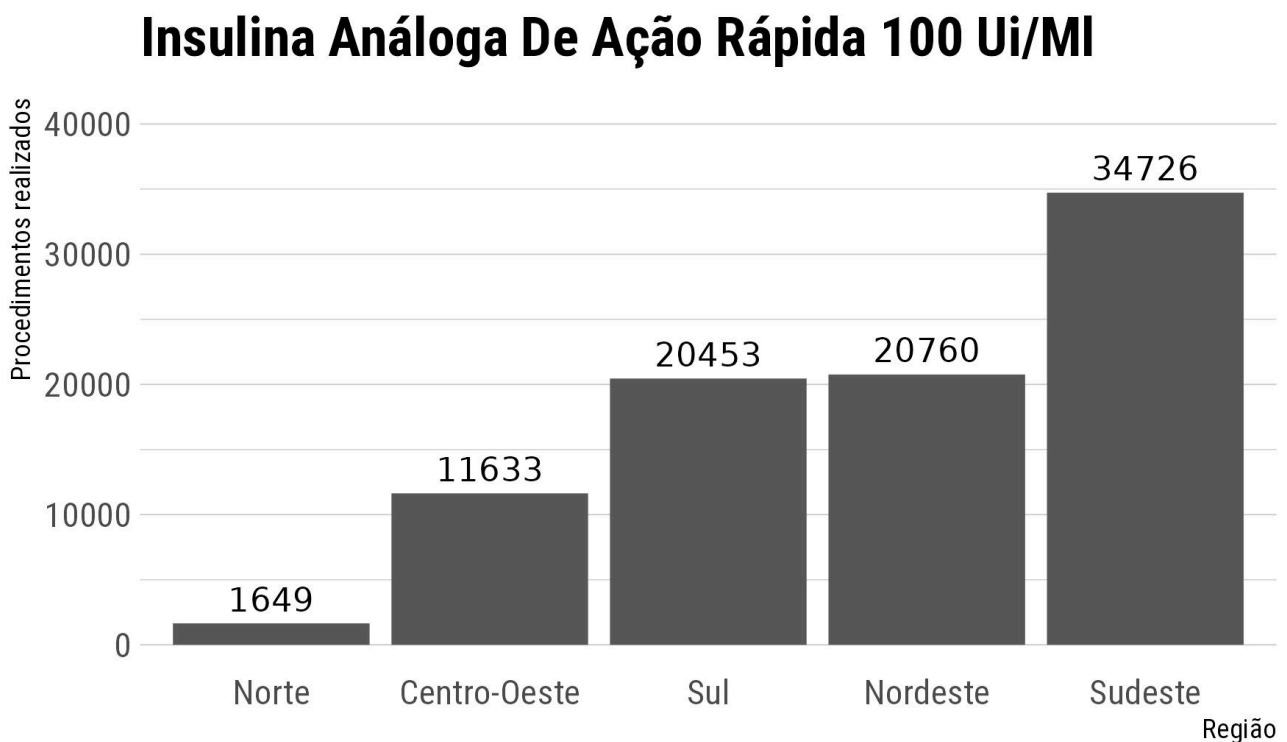


Figura 1. Distribuição do procedimento realizado com insulina análoga de ação rápida 100 UI/mL em infanto-juvenis com diabetes tipo 1 nas regiões brasileiras no ano de 2022.

A figura 2 compara a prevalência de complicações entre indivíduos de 0 a 14 anos diagnosticados com DM1 atendidos ambulatorialmente no Brasil segundo faixa etária e demonstra que houve associação estatisticamente significativa entre a faixa etária de 0 a 4 anos e a presença de complicações, pois foi observada maior prevalência desse desfecho. Dentre as complicações relacionadas, foram incluídas: cetoacidose diabética, coma, complicações circulatórias periféricas, complicações múltiplas, complicações neurológicas, complicações não especificadas, complicações oftálmicas, complicações renais e outras complicações especificadas.

$$\chi^2_{\text{Pearson}}(2) = 237.12, p = 3.24e-52, \hat{V}_{\text{Cramer}} = 0.05, \text{CI}_{95\%} [0.04, 1.00], n_{\text{obs}} = 99,810$$

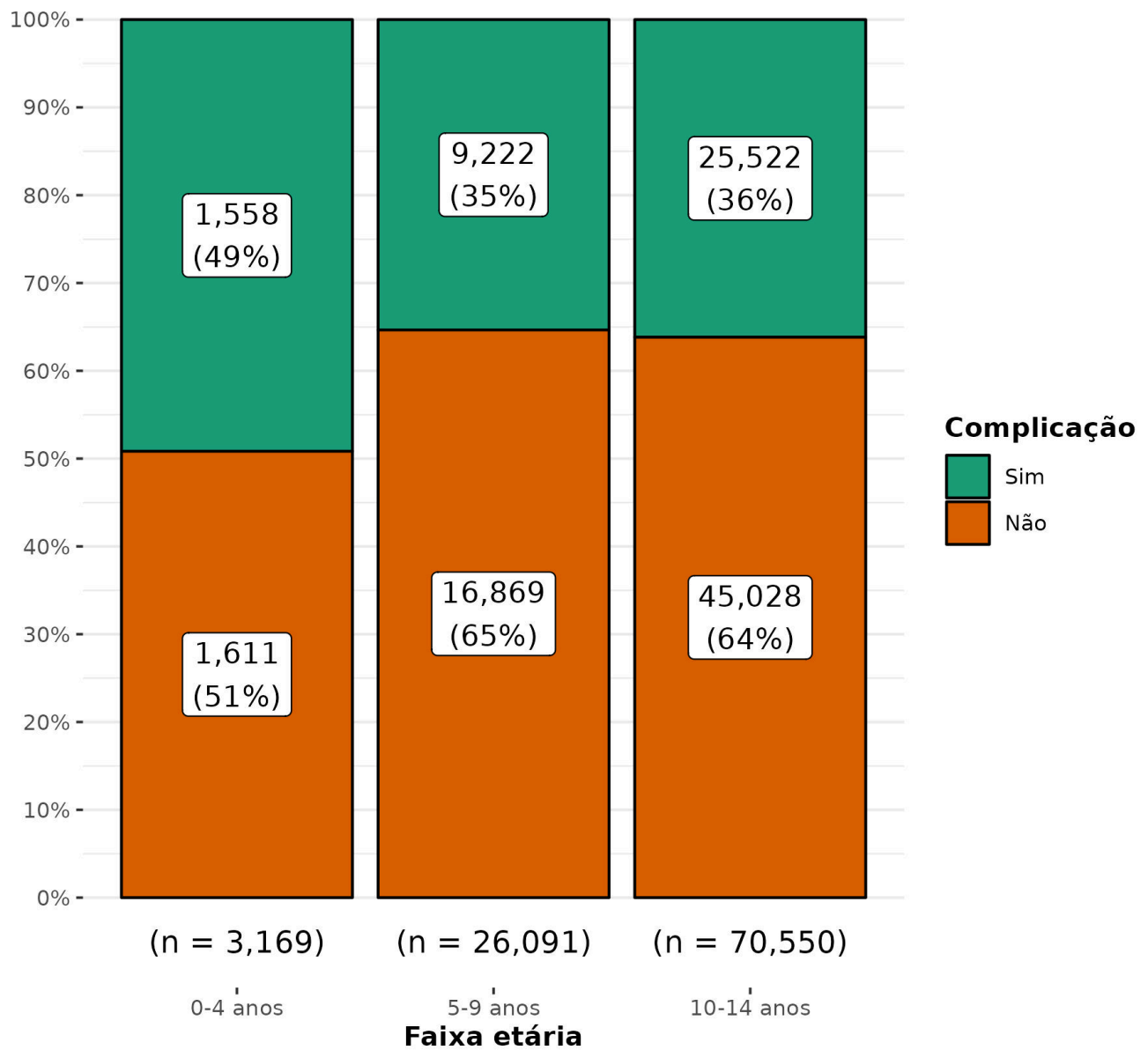


Figura 2. Prevalência de complicações em infanto-juvenis com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 entre 0-14 anos no Brasil no ano de 2022.

A figura 3 demonstra a proporção dos procedimentos realizados nas regiões do Brasil no ano de 2022, destacando o predomínio da distribuição da Insulina Análoga de Ação Rápida 100 UI/ml em detrimento dos demais procedimentos realizados. Observa-se que as regiões de residência com maior percentual do uso de insulina comparado aos demais procedimentos foram as regiões Nordeste e Centro-Oeste, sendo a região Norte a menos prevalente deste procedimento comparativamente aos demais.

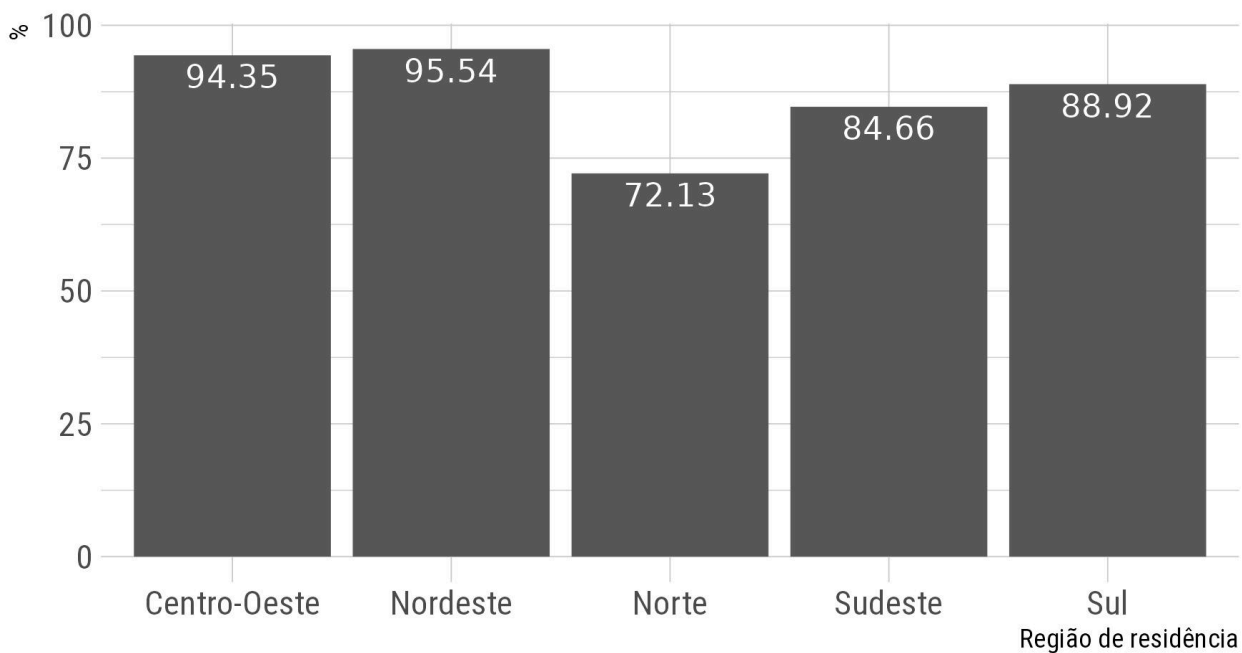


Figura 3. Proporção entre a distribuição da insulina sobre os demais procedimentos no Brasil por região de residência no ano de 2022.

A figura 4 mostra uma significância estatística em relação a proporção do uso de insulina análoga de ação rápida 100 Ui/ml, quando relacionados pacientes com e sem complicações causadas pelo DM1 na região Centro-Oeste, sendo evidenciado menor uso dessa insulina em pacientes com presença de complicações. Em contrapartida essa análise nas demais regiões não teve significância estatística, sendo a mesma proporção do uso de insulina em pacientes com ou sem complicações.

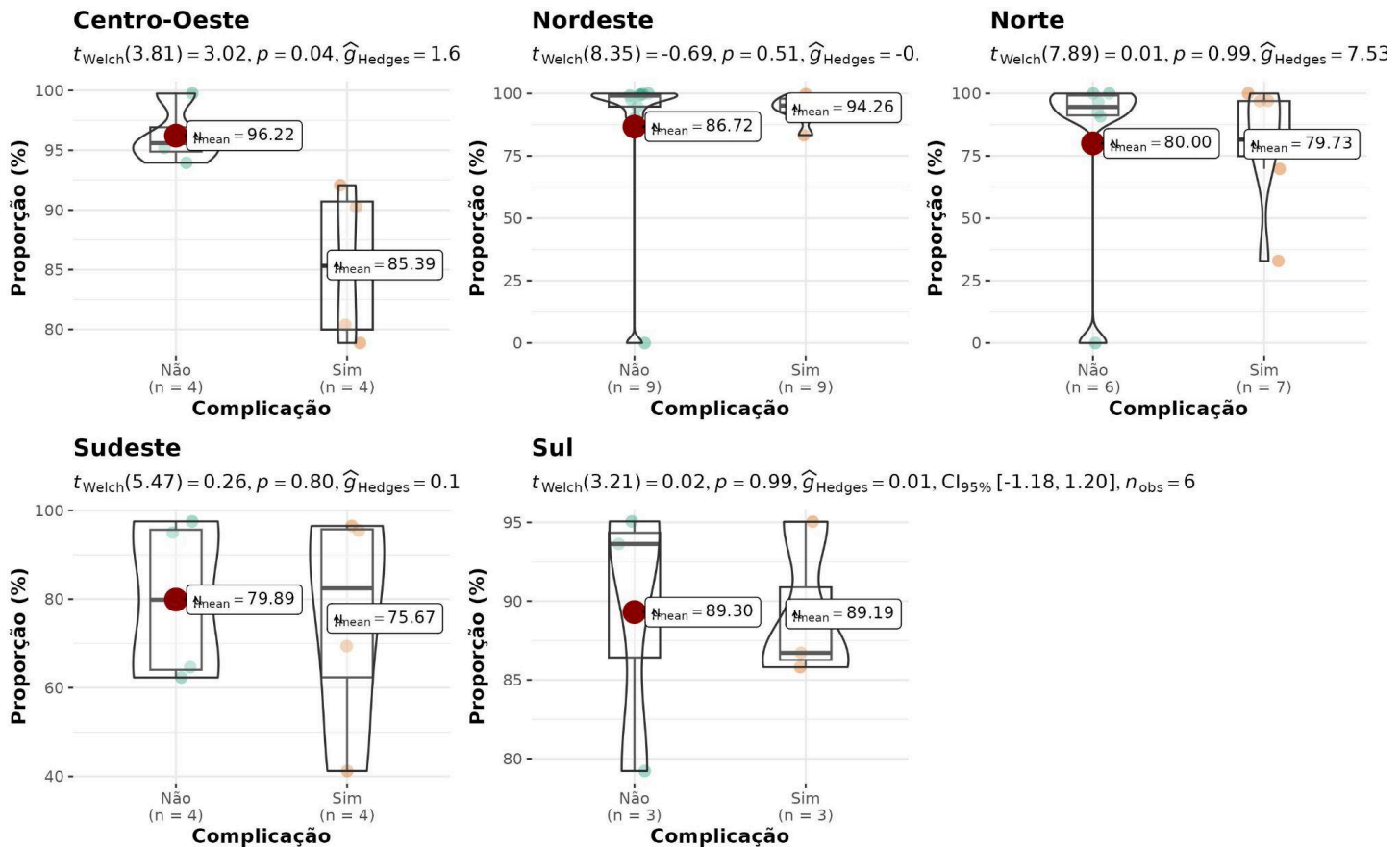


Figura 4. Proporção entre o uso de insulina análoga de ação rápida 100ui/ml frente a um quadro de complicação ou não por região de residência no Brasil no ano de 2022.

A figura 5 compara a proporção do valor médio em reais dos procedimentos realizados em pacientes com DM1 entre 0 a 14 anos em 2022 nas diferentes regiões do Brasil e demonstra que houve associação estatisticamente significativa. Observa-se que o custo médio na região Norte foi o maior entre todas as regiões, com um valor aproximadamente 11 vezes maior do que a região Centro-Oeste que registrou o menor preço médio do Brasil.

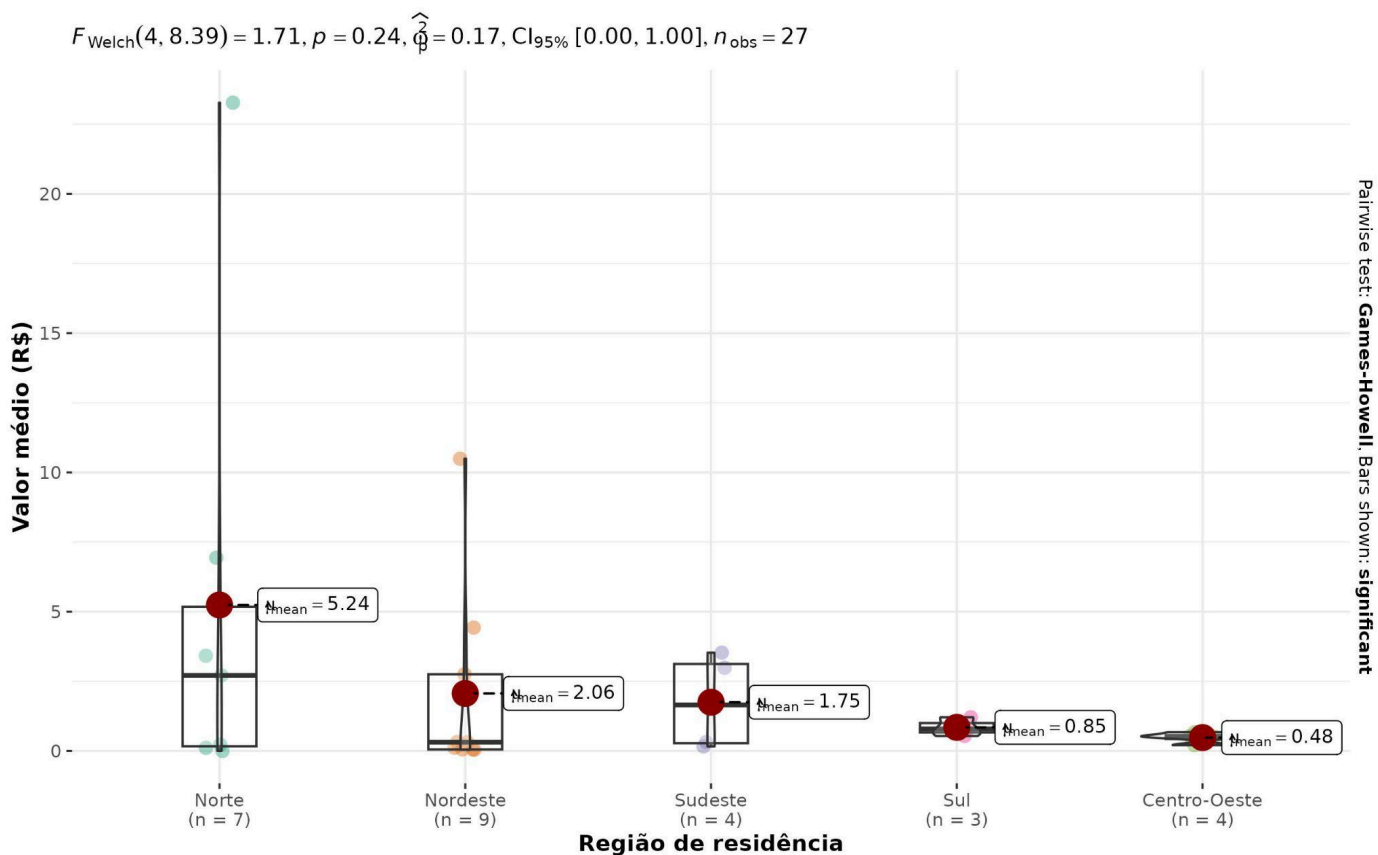


Figura 5. Valor médio em reais de procedimentos em infanto-juvenis de 0-14 anos com DM1 no Brasil por região de residência no ano de 2022.

Discussão

O SUS preconiza a acessibilidade aos fármacos para tratamento da DM1, sendo um deles a insulina análoga de ação rápida 100UI/ML. Entretanto neste estudo observa-se uma desigualdade na distribuição desta medicação. Dentre as regiões do território brasileiro no ano de 2022 a região Sudeste destacou-se como a região com maior acesso em números absolutos de insulina análoga de ação rápida 100UI/ML. Já a região Norte do país apresenta menor acesso a esta medicação. O motivo desta pluralidade de cenários no acesso a insulina, pode ser explicado por diversos fatores, dentre eles, destaca-se a falta de autossuficiência na produção, que eleva o preço e dificulta o acesso nas regiões mais remotas do país.¹¹ Além disso, outros fatores podem ser pontuados, como a falta de acesso à saúde básica, a educação e ao conhecimento sobre a DM1 por parte do paciente e seus familiares, o que faz com que as famílias não entendam a real importância do uso adequado da insulina e do autocuidado.¹²

Em 2017, o Ministério da Saúde incorporou as insulinas análogas aos medicamentos à disposição do SUS para ampla distribuição em território nacional. Há mais de 20 anos, o Brasil dependia da importação de insulina humana.¹¹ Já em 2024, a Fundação Oswaldo Cruz, visando maior autonomia do Complexo Econômico e Industrial de Saúde, assinou protocolo de cooperação entre setor público e privado, para a produção de 20 milhões de unidades de carpules e canetas de Insulina Glargina, anualmente, em fábrica de Minas Gerais.¹³ A produção nacional, visando suprir toda a demanda do medicamento, ainda está em fase inicial de implantação e poderá ser um marco na transposição de limitações orçamentárias e na política de acesso. A universalidade do acesso com menor custo, poderá se tornar viável em menos tempo, visando a dissolução das heterogeneidades regionais evidenciadas na figura 1.

No achado dos resultados, a associação estatisticamente significativa entre a faixa etária de 0 a 4 anos e a prevalência de complicações em crianças com DM1, sendo incluídas cetoacidose diabética, complicações circulatórias, periféricas, neurológicas, renais e outras, pode ser explicada pela maior susceptibilidade que neonatos e crianças pequenas tem a infecções por causa do sistema imune ainda imaturo. Além disso, alguns dos fatores ambientais associados ao desencadeamento do diabetes tipo 1 são: infecções virais (p. ex., caxumba, citomegalovírus, rubéola, influenza, H1N1, enterovírus, rotavírus, coxsackie B4, e, mais recentemente o SARS-CoV-2);¹⁴ antecipação do desmame com introdução precoce de leite de vaca e cereais; idade materna acima de 35 anos, parto cesáreo e ganho ponderal materno excessivo durante a gestação;¹⁵ deficiência de vitamina D; estresse físico, psíquico ou emocional.¹⁶ Esses fatores impactam diretamente a faixa etária especificada no nosso estudo, contribuindo para prevalência de complicações em crianças com DM1.

Um estudo publicado no The Lancet sobre DM1 e suas complicações, demonstrou que a hiperglicemia, em quadro de cetoacidose, por exemplo, compõe a forma primária de apresentação inicial da DM1 em crianças menores. Além disso, a hiperglicemia é o fator de risco primário para a manifestação de complicações microvasculares como a retinopatia, neuropatia, nefropatia, podendo afetar a função cognitiva, o coração e outros órgãos.¹⁷ Entretanto, ainda são escassos os estudos sobre a incidência dessas complicações por faixa etária nas regiões do Brasil, como este artigo se propôs a fazer.

Dados da literatura mostram que tanto a incidência como a prevalência do DM1 estão aumentando globalmente, com aumento na incidência de 2% a 3% ao ano, principalmente entre menores de 15 anos, e particularmente naqueles com menos de 5 anos, conforme

observado em nosso estudo. Uma vez que crianças menores nem sempre conseguem referir adequadamente os sintomas para auxiliar o tratamento realizado por seus cuidadores, sendo a administração terapêutica da insulina mais desafiadora, por ter a necessidade de ser feita por um supervisor e readequada a partir do peso.¹⁸

Desde que a insulina foi descoberta, houve um esforço contínuo para tornar seu uso mais prático e seguro. Atualmente, os pacientes são encorajados a cuidar de si mesmos e a aplicar a insulina, assim como os familiares são instruídos a aplicá-la em pacientes mais jovens. A técnica de administração é feita por meio de injeção subcutânea de insulina, sendo os locais preferenciais: a face anterior e posterior do braço, o abdômen, face anterior da coxa, e a parte superior do glúteo. Alternar os locais de aplicação é crucial para evitar o desenvolvimento de irregularidades no tecido adiposo, como a lipohipertrofia ou lipoatrofia insulínica.¹⁹

Um estudo divulgado no JAMA em fevereiro de 2023 não encontrou diferenças estatisticamente significativas no declínio do peptídeo C em pacientes diabéticos tipo 1 recém-diagnosticados. No entanto, os resultados destacaram a importância do controle glicêmico. O grupo submetido a um tratamento mais rigoroso teve um tempo médio maior dentro da faixa ideal de glicose no sangue (entre 70-180 mg/dL) em comparação com o grupo controle. Especificamente, o tempo nessa faixa foi de 78% no grupo de tratamento intensivo, contra 64% no grupo de tratamento padrão, após ajustes, obtendo um resultado com significância estatística.²⁰ Isso ressalta a necessidade de um acompanhamento cuidadoso do controle glicêmico para reduzir eventos ou complicações relacionadas a picos de glicose no sangue, assim como mostrado em nosso estudo, na figura 2, as altas taxas de complicações pela DM1 que podem estar relacionadas à um tratamento menos rigoroso ou a falta de adesão a ele na atenção básica.

As regiões Nordeste e Centro-Oeste destacam-se na maior realização do procedimento de aplicação de insulina de ação rápida 100UI/ML em comparação às demais. Contudo, não representam maior número absoluto de acesso a esta medicação quando comparados aos demais procedimentos demandados por pacientes DM1. A administração da insulina revelou-se como o procedimento mais realizado nestas regiões, demonstrando um enfoque no tratamento intensivo. Vale ressaltar que o tratamento não engloba somente distribuição do fármaco, mas também dos materiais descartáveis, como fitas para glicosímetro, lancetas,

seringas, entre outros, evidenciando que para o seguimento do tratamento básico, requer um sistema logístico de alta complexidade.²¹

Embora a região Nordeste, juntamente com a Centro-oeste, apresenta alto índice de uso da insulina de ação rápida 100 UI/ml, paradoxalmente, apresenta alto índice de uso da insulina de ação rápida 100 UI/ml, encontram-se entre as regiões com pior controle glicêmico e sequenciamento terapêutico.²² Essa realidade, foi diferente na região Norte que apresentou menor uso de insulina em valor absoluto em comparação às demais regiões. Sendo desencadeado por uma divergência de fatores socioeconômicos, como a menor renda per capita, menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e menor acesso à educação.^{11,22} A estes, somam-se fatores inerentes ao sistema de saúde, tais como a menor disponibilidade de serviços especializados em diabetes, o acesso restrito a médicos endocrinologistas e a insuficiência de iniciativas de educação em saúde.²²

Os resultados deste estudo destacaram que o uso da insulina análoga de ação rápida 100 UI/ml foi menos frequente no manejo de complicações do diabetes tipo 1 na região Centro-Oeste, com a cetoacidose sendo uma das complicações mais comuns abordadas. Isso pode ser atribuído ao fato de que essa insulina não é comumente usada para tratar as principais complicações associadas a essa condição. Por exemplo, o tratamento da cetoacidose diabética é tradicionalmente feito com insulina regular, administrada via intravenosa, em bomba de infusão contínua com dose titulada a partir do peso do paciente.²³ Além disso, o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para diabetes tipo 1 mencionam a insulina análoga de ação rápida como uma opção terapêutica em casos ambulatoriais específicos, como quando há uso prévio de insulina NPH e regular por pelo menos 3 meses, além de outros critérios para sua inclusão no tratamento.²⁴

O custo médio de procedimentos realizados para pacientes com DM1 é maior na região Norte do país, como demonstra este estudo, e comparativamente, a região Centro-Oeste mostrou-se como a região onde os procedimentos demandados por pacientes DM1 obtiveram menores custos de aquisição. Este dado, quando comparado às taxas de internação por DM1, mostra que a região Norte é a região com maior taxa de internação no país²², fato este, que pode ser justificado pelo alto custo e baixa disponibilidade de procedimentos demandados por pacientes DM1, como o uso de insulina análoga de ação rápida. Além disso, a região norte está entre as unidades da federação que apresentaram

maior tempo de permanência de internação, corroborando assim, para a elevação dos custos com a DM1.²²

Como foi evidenciado esse perfil na região Norte de ter um custo 11 vezes maior do que em outras regiões, relacionamos com a pouca disponibilidade de recursos financeiros que dificultam a aquisição da insulina, a infraestrutura das unidades de saúde a carência de profissionais qualificados que precisam adotar as medidas supracitadas de liberação via SUS para o seguimento terapêutico com a insulina análoga de ação rápida no manejo ambulatorial com o maior objetivo de evitar agudizações graves do DM1 e o melhor controle glicêmico, diminuindo a mortalidade.²⁴

As limitações do estudo foram encontrar estudos que demonstrem o perfil de incidência de DM1 com e sem complicações por região. O Banco de Dados não possui o preenchimento adequado de todas as informações específicas do que foi feito nas internações, qual outro tipo de insulina existente como a rápida e NPH. Assim como saber se a medicação distribuída foi de fato administrada.

Conclusão

Os resultados revelam uma disparidade regional na distribuição da insulina análoga de ação rápida com maior utilização e acessibilidade no Sudeste. Além de custos mais elevados no Norte, fato este que torna esta região o local com maior número de internações por complicações do DM1. Além disso, com a alta incidência de complicações na faixa etária de lactentes e de pré-escolares (0-4 anos) fica evidenciado a necessidade de padronização do acesso às abordagens terapêuticas da DM1 para o controle, acompanhamento com equipe multidisciplinar para reduzir o custo com internações e evitar comorbidades irreversíveis de modo equitativo em todas as regiões do Brasil.

Referências

1. Vilar, L. Endocrinologia clínica, 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2020.
2. Cavalcante MEPL, Ramalho ELR, Pessoa MS de A, Oliveira RC, Sparapani V de C, Nascimento LC, et al. Perfil social e clínico de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1. Revista de Enfermagem da UFSM. 2023.

3. D' Ogle G, Wang F, Gregory GA, Maniam J. Type 1 diabetes estimates in children and adults. International Diabetes Federation Atlas Reports. 2022.
4. Wagner VM, Muller-Godeffroy E, Sengbusch SV, Hager S, Thyen U. Age, metabolic control and type of insulin regime influences health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Eur J Pediatr. 2005.
5. De Wit M, Delemarre-van de Wall HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, Snoek FJ. Self-report and parent-report of physical and psychosocial well-being in Dutch adolescents with type 1 diabetes in relation to glycemic control. Health Qual Life Outcomes. 2007.
6. Silva, J.W.S., Gabbay, M.A.L, Lamounier, R.N, et. al. The 2021-2022 position of Brazilian Diabetes Society on insulin therapy in type 1 diabetes: an evidence based guideline to clinical practice. Diabetol Metab Syndr 14, 189. 2022.
7. Freitas SM, Silva LR da, Silva MMM da, Santos SOP dos, Sousa F da S, Feitosa MA, Cavalcante RMS. Childhood type 1 diabetes mellitus and difficulties in managing the disease in the Family sinus: An integrative review. RSD. 2021.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal Med. 1993.
9. Nascimento LC, Amaral MJ, Sparapani V de C, Fonseca LMM, Nunes MDR, Dupas G. Diabetes mellitus tipo 1: evidências da literatura para seu manejo adequado, na perspectiva de crianças. Rev esc enferm USP. 2011.
10. De Melo KFS, De Almeida-Pittito B, Pedrosa HC. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023.
11. Pinheiro Junior DO. Cenário farmacêutico para produção de insulina no Brasil. Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas - Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos; Rio de Janeiro. 2015.
12. World Health Organization. "Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal." Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal. 2021.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL). Resolução N°. 1.263 de 1° de Abril de 2024. Conjunto de alterações pós-registro do produto Glargilin. Diário oficial da união. 02 de Abril de 2024; Seção 1.

14. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetol*. 2017.
15. Alves C. *Endocrinologia Pediátrica – 1ª Ed*, Barueri [SP]: Editora Manole. 2019.
16. Taborsky GJ Jr, Mei Q, Hackney DJ, Munding TO. A busca pelo mecanismo de neuropatia das ilhotas simpáticas precoce no diabetes autoimune. *Diabetes Obes Metab*. 2014.
17. DeMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*; 2018.
18. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetol*. 2017.
19. Souza CR de, Zanetti ML. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. *Rev esc enferm USP*. 2000.
20. McVean J, Forlenza GP, Beck RW, et al. Effect of Tight Glycemic Control on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023.
21. Castro A del RV, Grossi SAA. Custo do tratamento do diabetes mellitus tipo 1: dificuldades das famílias. *Acta paul enferm*. 2008.
22. Da Costa LF, Sampaio TL, Moura L de, Rosa R dos S, Iser BPM. Time trend and costs of hospitalizations with diabetes mellitus as main diagnosis in the Brazilian National Health System, 2011 to 2019. *Epidemiol Serv Saúde*. 2023.
23. Santomauro AT, Santomauro Junior AC, Pessanha AB, Raduan RA, Marino EC, Lamounier RN. Diagnóstico e tratamento da Cetoacidose Diabética. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2023.
24. Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde. 2020.