



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins

**Avaliação da Percepção de Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular
em Indivíduos Jovens com Diabetes *Mellitus* Tipo 1**

Florianópolis, 2023

Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins

Avaliação da Percepção de Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em
Indivíduos Jovens com Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Fernando Ronsoni

Florianópolis-SC, 2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Martins, Jéssica Mallmann Erbes Schaefer

Avaliação da percepção de hipoglicemia e função autonômica cardiovascular em indivíduos jovens com diabetes mellitus tipo 1 Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins ; orientador, Jefferson Luiz Brum Marques, coorientador, Marcelo Fernando Ronsoni , 2023.

65 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. diabetes mellitus tipo 1 . 3. neuropatia autonômica cardiovascular . 4. percepção reduzida de hipoglicemia . I. Marques, Jefferson Luiz Brum . II. Ronsoni , Marcelo Fernando . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. IV. Título.

Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins

**Avaliação da Percepção de Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular
em Indivíduos Jovens com Diabetes *Mellitus* Tipo 1**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 02 de maio de 2023,
pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Simone van de Sande Lee
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Rose Marie Muller Linhares
Universidade do Sul de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques
Orientador(a)

Florianópolis-SC, 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, Dr. Jefferson e Dr. Marcelo, por todo apoio e ensinamentos recebidos durante a realização de minha pesquisa. Certamente, contar com a paciência e conhecimento de professores tão capacitados foi um grande privilégio.

Agradeço ao meu marido, Jorge, que foi paciente e compreensivo durante todo o processo. Obrigada por tornar meus dias mais leves e apoiar todos os meus projetos pessoais e profissionais.

Agradeço a meus pais Benício e Elisabete, minha irmã Carolina, meus sogros Jorge e Cassia e todos os meus familiares pelo amor, apoio e carinho que sempre recebi.

Agradeço a todos os pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo e tornaram possível este projeto, também aos médicos e demais funcionários do HU-UFSC e do HIJG que permitiram que minha pesquisa fosse realizada.

RESUMO

A hipoglicemia é um fator limitante no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Episódios recorrentes de hipoglicemia causam diminuição da sua percepção e uma das possíveis causas é a diminuição dos sintomas autonômicos. A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação precoce e prevalente do DM1. O objetivo deste estudo é avaliar a percepção da hipoglicemia e a função autonômica cardiovascular em indivíduos jovens com DM 1. Trata-se de estudo transversal, que incluiu indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de DM1 e idade entre 10 e 30 anos. A avaliação da percepção à hipoglicemia foi realizada por meio do questionário de Clarke e a avaliação da função autonômica por meio de testes de reflexos autonômicos cardiovasculares (CARTs), seguindo o protocolo de O'Brien. Foram avaliados 114 participantes, com médias de: idade de $16,98 \pm 5,57$ anos; idade ao diagnóstico de DM1 $10,25 \pm 4,11$ anos; e tempo de diagnóstico de DM1 de $6,77 \pm 6,22$ anos. A média de HbA1c foi de $9,31 \pm 2,69$ % ou $78,22 \pm 29,4$ mmol/mol. A prevalência de percepção reduzida à hipoglicemia foi de 15,8%. NAC subclínica foi demonstrada em 22,8% e NAC estabelecida em 7% dos indivíduos. Não foi demonstrada correlação entre percepção reduzida à hipoglicemia e NAC, mas episódios prévios de hipoglicemia grave foram mais frequentes em pacientes com NAC subclínica. Menor atividade parassimpática e menor variabilidade da frequência cardíaca foram correlacionadas a maior tempo de diagnóstico e maiores valores de HbA1c. A avaliação da percepção reduzida à hipoglicemia por meio do questionário de Clarke e da NAC por meio dos CARTs permite o diagnóstico e melhor acompanhamento destas complicações comuns e precoces do DM1. Apesar de não ter sido demonstrada correlação entre percepção reduzida à hipoglicemia e NAC, o estudo mostrou que existem muitos fatores que interligam a ocorrência de hipoglicemia grave e a função autonômica cardiovascular

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1; percepção reduzida à hipoglicemia; neuropatia autonômica cardiovascular.

ABSTRACT

Hypoglycemia is a limiting factor in the treatment of type 1 diabetes mellitus (T1D). Recurrent episodes of hypoglycemia cause a decrease in its perception and one of the possible causes is the decrease in autonomic symptoms. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is an early and prevalent complication of T1D. The objective of this study is to evaluate hypoglycemia awareness and cardiovascular autonomic function in young individuals with type 1 diabetes mellitus. This is a cross-sectional study, carried out with patients diagnosed with T1D and aged between 10 and 30 years. The assessment of hypoglycemia awareness was performed using Clarke's questionnaire and the assessment of autonomic function using cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs), following the O'Brien protocol. We evaluated 114 patients, aged 16.98 ± 5.57 years; age at T1D diagnosis 10.25 ± 4.11 years; and the time since diabetes diagnosis 6.77 ± 6.22 years. The mean HbA1c was $9.31 \pm 2.69\%$ or 78.22 ± 29.4 mmol/mol. The prevalence of reduced perception of hypoglycemia was 15.8%. Subclinical CAN was demonstrated in 22.8% and established CAN in 7% of patients. No correlation was demonstrated between hypoglycemia unawareness and CAN, but previous episodes of severe hypoglycemia were more frequent in patients with subclinical CAN. Lower parasympathetic activity and lower heart rate variability were correlated with longer time since diagnosis and higher HbA1c values. The evaluation of hypoglycemia unawareness through the Clarke questionnaire and of CAN through the CARTs allows the diagnosis and better follow-up of these common and early complications of T1D. Although we did not demonstrate a correlation between reduced perception of hypoglycemia and CAN, our study showed that there are many factors that link the occurrence of severe hypoglycemia and cardiovascular autonomic function.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; hypoglycemia unawareness; cardiovascular autonomic neuropathy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Percepção de hipoglicemias de acordo com a função autonômica cardiovascular	32
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição da casuística de acordo com percepção à hipoglicemia.....	31
Tabela 2- Distribuição da casuística de acordo com a função autonômica cardiovascular.....	32
Tabela 3-Parâmetros da avaliação autonômica cardiovascular de acordo com percepção à hipoglicemia.....	33
Tabela 4- Correlação entre tempo de diagnóstico de DM1 e parâmetros da função autonômica cardiovascular.....	34
Tabela 5- Correlação entre HbA1c e parâmetros da função autonômica cardiovascular.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Apen	<i>Entropia</i> aproximada
CARTs	Testes de reflexos autonômicos cardiovasculares
CS	<i>Composite score</i>
CSI	Índice cardíaco simpático
CVI	Índice cardíaco vagal
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DP	Desvio padrão
GAD	Glutamato descarboxilase
HbA1c	Hemoglobina glicada
HF	Componente de alta frequência
IAA	Anticorpo anti insulina
IA2	Tirosina fosfatase
ICA	Anticorpo anti ilhota pancreática
LF	Componente de baixa frequência
LF/HF	Relação entre componente de baixa frequência e de alta frequência
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NN	Intervalos RR normais
PN	Percepção normal a hipoglicemia
PR	Percepção reduzida a hipoglicemia
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos NN em um intervalo de tempo
RMSSD	Valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos
RR	Intervalo entre as ondas R
SD1	Desvio padrão perpendicular à linha de identidade do gráfico de Poincaré
SD2	Desvio padrão ao longo da linha de identidade do gráfico de Poincaré
SNA	Sistema Nervoso Autonômico
TALE	Termo de assentimento pela criança ou adolescente
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
ZnT8	Transportador de zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1.....	15
1.1.1	EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.1.2	TRATAMENTO.....	17
1.1.3	METAS.....	17
1.1.4	COMPLICAÇÕES.....	18
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO GERAL.....	20
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3	DESENVOLVIMENTO	21
3.1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
3.1.1	HIPOGLICEMIA.....	21
3.1.2	REDUÇÃO DA PERCEPÇÃO DE HIPOGLICEMIA.....	22
3.1.3	NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR.....	23
4	MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	25
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	25
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	25
4.3.1	Critérios de Inclusão.....	25
4.3.2	Critérios de Exclusão.....	26
4.4	DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....	26
4.5	QUESTIONÁRIO DE CLARKE.....	27
4.6	AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR.....	27
4.6.1	Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	28
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	39
7.1	TRABALHOS FUTUROS.....	39
8	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE CLARKE.....	50
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS.....	52
	ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS.....	56
	ANEXO C - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS.....	60
	ANEXO D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADOLESCENTES.....	63

1. INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1

Diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas decorrentes de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina e são caracterizadas por hiperglicemia crônica. A secreção inadequada e a resistência à ação da insulina geram alterações no metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas. A hiperglicemia crônica é associada a complicações em diversos órgãos, principalmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (WORLD HEALTH ORGANIZATION/ INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013; ELSAYED *et al.*, 2023).

De acordo com a fisiopatologia, o DM é dividido em categorias: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) e diabetes decorrente de outras causas (monogênico, por doenças pancreáticas exócrinas e associado a medicações)(ELSAIED *et al.*, 2023). O DM1 é uma doença autoimune crônica, associada a fatores genéticos e ambientais, que leva a perda imunomediada de células beta pancreáticas e resulta em deficiência de insulina(FLIER;UNDERHILL;EISENBARTH, 1986; ATKINSON; EISENBARTH, 2001; ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014).

A progressão do DM1 é dividida em estágios. No estágio 1, o indivíduo com predisposição genética desenvolve os autoanticorpos contra as células beta pancreáticas, mas mantém normoglicemia. No estágio 2 inicia a intolerância a glicose (disglicemia) decorrente da destruição progressiva das células produtoras de insulina, mantendo-se assintomático. No estágio 3, que ocorre após a destruição da maioria das células beta pancreáticas, iniciam-se os sintomas de DM (INSEL *et al.*, 2015).

A hiperglicemia e a deficiência de insulina causam diurese osmótica, poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, sintomas característicos do diabetes (GENUTH; PALMER; NATHAN, 2018). Em crianças, outros sintomas comuns são: desaceleração de crescimento, suscetibilidade a candidíase perineal e piora do desempenho escolar. A presença de cetoacidose diabética também é comum no diagnóstico (LIBMAN *et al.*, 2022).

A confirmação do diagnóstico de DM1 é feito pela presença de autoanticorpos anti ilhota pancreática (ICA), anti tirosina fosfatase (IA2), anti insulina (IAA), anti

glutamato descarboxilase (GAD) ou anti transportador de zinco (ZnT8) (GENUTH; PALMER; NATHAN, 2018). A positividade persistente para pelo menos dois destes anticorpos é um preditor de evolução para DM (ZIEGLER *et al.*, 2013). O diagnóstico da hiperglicemia pode ser feito por meio de glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, teste de tolerância oral a glicose com glicemia igual ou acima de 200 mg/dL após 2 horas da ingestão de 75 gramas de glicose anidra, hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou superior a 6,5% ou glicose plasmática randômica igual ou superior a 200 mg/dL na presença de sintomas de hiperglicemia. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois resultados anormais na mesma amostra ou em duas amostras diferentes (ELSAYED *et al.*, 2023; LIBMAN *et al.*, 2022).

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

DM1 é a forma mais comum de DM em crianças e adolescentes e é uma das doenças crônicas mais comuns na infância (SHAH; NADEAU, 2020). Usando ferramenta de simulação de dados, o T1DIndex estimou em 2022 que 8,7 milhões de pessoas no mundo vivam com diabetes tipo 1 e que 1,52 milhões destes têm menos de 20 anos. No Brasil, estima-se que 588.800 pessoas vivam com DM1 (GREGORY *et al.*, 2022).

A incidência de DM1 varia de acordo com a faixa etária, sendo que os diagnósticos são mais frequentes entre os 10 e 14 anos de idade (TUMOMILEHTO *et al.*, 2020; JASEM *et al.*, 2019; HAYNES *et al.*, 2020). Na maioria das populações mundiais é observada tendência de incremento de incidência de DM1, com média de 3 a 4,4% de aumento por ano (OGLE *et al.*, 2022; TUOMILEHTO *et al.*, 2020; WILLIS *et al.*, 2022; PATTERSON *et al.*, 2019; GREGORY *et al.*, 2022). No Brasil, este aumento de incidência é estimado em 5% ao ano (GREGORY *et al.*, 2022).

Estudos epidemiológicos mostraram aumento expressivo da incidência durante a pandemia por COVID-19 na Alemanha e Estados Unidos da América (KAMRATH *et al.*, 2022; BARRETT *et al.*, 2022; UNSWORTH *et al.*, 2020), o que pode ser explicado pela precipitação do diagnóstico clínico de DM1 durante doenças concomitantes (LIBMAN *et al.*, 2022).

1.1.2. TRATAMENTO

A principal característica do DM1 é a disfunção das células beta pancreáticas produtoras de insulina. A insulinopenia causa hiperglicemia e contribui para outros distúrbios metabólicos como a hipertrigliceridemia e a cetoacidose. O tratamento com insulina é fundamental para controlar a glicemia e prevenir a descompensação metabólica e, quando feito de forma intensiva, mostrou-se eficaz e seguro, reduzindo a HbA1c e as complicações macro e microvasculares (ELSAYED *et al.*, 2023c; SAMUELSSON; STEINECK; GUBBJORNDOTTIR, 2014; CARLSEN *et al.*, 2017; NATHAN *et al.*, 2005).

Atualmente, recomenda-se que o tratamento intensivo do DM1 seja feito utilizando múltiplas doses diárias de insulina pré-prandial e basal ou sistema de infusão contínua de insulina (ELSAYED *et al.*, 2023c). O desenvolvimento dos análogos de insulina, sistemas de monitorização contínua de glicose e sistemas automatizados de administração de insulina, permitiram que o uso da tecnologia associada à educação dos pacientes e suas famílias tornassem as metas para o tratamento mais tangíveis, minimizando a hiperglicemia com a maior segurança possível e evitando os episódios de hipoglicemia (GEHARDSSON *et al.*, 2021; CAMERON *et al.*, 2013; MILLER *et al.*, 2020).

1.1.3. METAS

O controle glicêmico é avaliado pela aferição da HbA1c, da glicose capilar, do monitoramento contínuo de glicose, da avaliação do tempo diário no alvo, do indicador de gerenciamento de glicose e do coeficiente de variabilidade glicêmica (ELSAYED *et al.*, 2023b).

A HbA1c ainda é usada na maioria dos estudos clínicos, mas o monitoramento contínuo da glicose tem se mostrado muito útil no auto gerenciamento do DM, permitindo melhora no controle com menor risco de hipoglicemia. A meta do tratamento do DM1 para a maioria dos adultos e crianças é manter a HbA1c abaixo de 7% sem hipoglicemia significativa (ELSAYED, *et al.*, 2023b; DE BOCK *et al.*, 2022; ELSAYED *et al.*, 2023a).

Para aqueles que usam monitoramento contínuo de glicose, é indicado manter

a glicose no intervalo de 70-180 mg/dL por mais de 70% do tempo ao longo do dia, abaixo de 70 mg/dL por menos de 4% do tempo e abaixo de 54 mg/dL por menos de 1% do tempo (ELSAYED *et al.*, 2023b). O tempo no alvo se correlaciona bem com os valores de HbA1c (ADVANI, 2020; AVARI *et al.*, 2020; VIGERSKY; MCMAHON, 2019) e maior tempo no alvo está associado a diminuição do risco de complicações agudas e crônicas (MAYEDA *et al.*, 2020; YOO *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020).

O controle glicêmico intensivo, mantendo a HbA1c abaixo de 7%, é comprovadamente associado a diminuição de complicações microvasculares (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993) e este benefício se mantém a longo prazo (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/ EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 2015). Para adolescentes e adultos jovens, além de diminuir o risco de complicações, o controle glicêmico intensivo é importante pelo efeito de memória metabólica (GEHARDSSON *et al.*, 2021; CAMERON *et al.*, 2013; SAMUELSSON; STEINECK; GUBBJORNSDOTTIR, 2014; DIABETES CONTROLE AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1994).

1.1.4. COMPLICAÇÕES

Nefropatia, retinopatia, neuropatia, doença periodontal e doença macrovascular são exemplos de complicações crônicas do DM. Como consequências, ocorrem: insuficiência renal e hipertensão pela nefropatia; diminuição da acuidade visual e cegueira pela retinopatia; dor, parestesia e diminuição da sensibilidade pela neuropatia periférica; hipotensão postural, gastroparesia pela neuropatia autonômica; cardiopatia, doença vascular periférica e infarto agudo do miocárdio pela doença macrovascular (BJORNSTAD *et al.*, 2022).

No Brasil, são perdidos em média 33,2 anos saudáveis por pessoa com DM1 diagnosticado aos 10 anos. Estima-se que 5,7 anos são perdidos por complicações crônicas, 25,4 anos por redução da expectativa de vida e 2,1 anos com tratamento e cuidados com o DM1 (GREGORY *et al.*, 2022).

Todas as complicações crônicas levam a redução de qualidade de vida, mas as doenças cardiovasculares têm destaque por contribuírem de forma significativa como causa de morte na população com DM. Existem evidências de que o controle

glicêmico intensivo logo após o diagnóstico é benéfico para sua prevenção e de que a proteção gerada persiste por décadas e é associada a redução de mortalidade (NATAH *et al.*, 2005; DI ANGELANTONIO *et al.*, 2015; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/ EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 2009). Para jovens que tiveram o diagnóstico de DM1 na infância, a mortalidade precoce ainda está associada de forma significativa às doenças vasculares (SANDAHL *et al.*, 2017). O tratamento intensivo, identificação de fatores de risco e o diagnóstico precoce são fundamentais para a prevenção das complicações crônicas do DM1 (BOJESTIG *et al.*, 1994; DOWNIE *et al.*, 2011; URBINA *et al.*, 2019; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/ EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 2015).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar se existe correlação entre a diminuição da percepção da hipoglicemia e a disfunção autonômica cardiovascular em indivíduos jovens com diabetes *mellitus* tipo 1.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a redução da percepção de hipoglicemia em pacientes jovens com diabetes *mellitus* tipo 1 por meio do questionário de Clarke.
- Avaliar a função autonômica cardiovascular por meio de registros eletrocardiográficos e análise da variabilidade da frequência cardíaca.
- Analisar a associação da percepção diminuída de hipoglicemia e da neuropatia autonômica cardiovascular com a ocorrência prévia de hipoglicemias graves e com a hemoglobina glicada.
- Analisar a associação entre idade, tempo de doença, HbA1c e hipoglicemias graves prévias com os parâmetros eletrocardiográficos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1.1 HIPOGLICEMIA

O tratamento do DM1 tem avançado muito com o uso de tecnologias, mas a hipoglicemia ainda é uma barreira para atingir as metas propostas (SEAQUIST *et al.*, 2013; DIOURI *et al.*, 2021; URAKAMI *et al.*, 2020).

A hipoglicemia é classificada em níveis, sendo o nível 1 quando a glicemia está entre 54 e 70mg/dL; nível 2 quando a glicemia está abaixo de 54 mg/dL e nível 3 quando a hipoglicemia exige a ajuda de terceiros para o seu tratamento, independente do seu valor. Quando sintomática, a hipoglicemia pode causar tremores, irritabilidade, confusão mental, taquicardia e aumento da fome. Abaixo de 70mg/dL, em indivíduos sem DM, já são esperadas respostas neuroendócrinas à diminuição da glicemia e abaixo de 54 mg/dL iniciam os sintomas neuroglicopênicos. Na hipoglicemia nível 3, ocorre comprometimento do nível de consciência, o que caracteriza um quadro grave (ELSAYED *et al.*, 2023b) e está associada a aumento de mortalidade (ZOUNGAS *et al.*, 2010; MCCOY *et al.*, 2012).

O controle glicêmico intensivo está associado a menor risco de complicações crônicas, mas aumenta o risco de hipoglicemia grave em até três vezes quando comparado ao tratamento convencional (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1997). A associação entre o tratamento intensivo e o risco de hipoglicemia grave não é totalmente explicada por menores valores de HbA1c (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1997). Em estudos mais recentes, valores mais baixos de HbA1c não foram preditores de maior risco de hipoglicemia grave em crianças (HAYNES *et al.*, 2019; HAYNES *et al.*, 2017; KARGES *et al.*, 2017; BIRKEBAEK *et al.*, 2017). Outros fatores já foram identificados como predisponentes a novos episódios de hipoglicemia, como a variabilidade glicêmica e o número de episódios prévios (KILPATRICK *et al.*, 2007; BARKAI; VÁMOSI; LUKÁCS, 1998).

3.1.2 REDUÇÃO DA PERCEPÇÃO DE HIPOGLICEMIA

Episódios recorrentes de hipoglicemia estão associados a diminuição de sua percepção, quando os sintomas não são detectados adequadamente pelo indivíduo com DM. A percepção diminuída à hipoglicemia é uma complicação do tratamento com insulina (GRAVELIN; FRIER, 2010) e está associada à ocorrência de hipoglicemias graves em adultos (GOLD; MACLEOD; FRIER, 1994; HENDRIECKX *et al.*, 2017), crianças e adolescentes (ABRAHAM *et al.*, 2017; LY *et al.*, 2009; GRAVELING *et al.*, 2014).

A presença e reconhecimento de sintomas autonômicos e neuroglicopênicos leva a percepção da hipoglicemia (COX *et al.*, 1993). Com a diminuição da glicemia, é esperado o surgimento de sintomas autonômicos seguidos de sintomas neuroglicopênicos. Entretanto, é frequente que os primeiros sintomas percebidos pelos indivíduos com DM sejam a diminuição da concentração, o pensamento lentificado, a fraqueza e tontura (HENDRIECKX *et al.*, 2017; COX *et al.*, 1993; HEPBURN *et al.*, 1991).

A neuroglicopenia pode diminuir a percepção dos sintomas de hipoglicemia, por alterar o nível de atenção (HEPBURN *et al.*, 1991). Além disso, uma das explicações para a diminuição da percepção dos sintomas autonômicos é a redução da resposta de contra regulação (COX *et al.*, 1993; RYDER *et al.*, 1990; DAGOGO-JACK; CRAFT; CRYER, 1993). Hipoglicemias recorrentes estão associadas à diminuição da secreção de adrenalina (DAGOGO-JACK; CRAFT; CRYER, 1993) e podem levar a insuficiência autonômica relacionada à hipoglicemia (CRYER, 2013). A diminuição progressiva da contra regulação está associada a neuropatia autonômica (FANELLI *et al.*, 1997; MEYER *et al.*, 1998; BOTTINI *et al.*, 1997), mas estudos com adultos com DM1 não mostraram associação entre a percepção diminuída da hipoglicemia e a neuropatia autonômica (RYDER *et al.*, 1990; OLSEN *et al.*, 2016; PAES *et al.*, 2020).

A disfunção autonômica e a redução da contra regulação não parecem ser as únicas causas da percepção diminuída à hipoglicemia, já que a restauração desta percepção é possível mesmo sem modificar as respostas contra regulatórias (DAGOGO-JACK; CRAFT; CRYER, 1993; FANELLI *et al.*, 1997). Os efeitos de hipoglicemias recorrentes no controle autonômico central têm sido estudados como possíveis causas da percepção diminuída à hipoglicemia (CRYER, 2013).

Para a identificação de indivíduos com percepção diminuída da hipoglicemia podem ser usados os questionários de Gold (GOLD; MACLEOD; FRIER, 1994) e de Clarke (CLARKE *et al.*, 1995), ambos já adaptados e validados para o português brasileiro (STEFENON *et al.*, 2020). Para crianças e adolescentes, o uso do questionário de Clarke mostrou-se mais eficaz e confiável, especialmente acima de 9 anos de idade (GRAVELING *et al.*, 2014; HATLE *et al.*, 2020).

3.1.3 NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) foi definida pelo Consenso de Toronto como “o comprometimento do controle autonômico do sistema cardiovascular” e é associada a um aumento significativo na mortalidade de indivíduos com DM1 (MASER *et al.*, 2003; VINIK; ZIEGLER, 2007; POP-BUSUI; BRAFFETT *et al.*, 2017; O'BRIEN; MCFADDEN; CORRALL, 1991; SOEDAMAH-MUTHU *et al.*, 2008).

Alguns dos sinais e sintomas da NAC são: taquicardia em repouso, intolerância ao exercício e hipotensão postural (VINIK; ERBAS; CASELLINI, 2013). A maioria dos casos é assintomática, o que exige a realização de exames complementares para o seu diagnóstico (ANG *et al.*, 2020; POP-BUSUI, BOULTON, *et al.*, 2017). Os testes de reflexos autonômicos cardiovasculares (CARTs) considerados padrão ouro são: a avaliação da frequência cardíaca em repouso, durante a respiração profunda, ao levantar e durante a manobra de Valsalva; e da pressão arterial em repouso e ao levantar (SPALLONE *et al.*, 2011; SPALLONE, 2019).

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) permite verificar a adaptação do sistema nervoso autonômico, sendo que uma alta VFC é um sinal de mecanismos autonômicos eficientes (PUMPRLA *et al.*, 2002).

A disfunção autonômica cardiovascular é frequente em crianças e adolescentes com DM1 (METWALLEY; HAMED; FARGHALY, 2018; BOYSEN *et al.*, 2007; CHESSA *et al.*, 2002). A gravidade da disfunção autonômica parece estar associada à duração e ao mau controle da doença (METWALLEY; HAMED; FARGHALY, 2018; CHESSA *et al.*, 2002; JAISWAL *et al.*, 2018). Também, já foi demonstrada a associação entre disfunção autonômica cardiovascular e hipoglicemia (KOIVIKKO *et al.*, 2005; JAISWAL *et al.*, 2014a; ADLER *et al.*, 2009; LIMBERG *et al.*,

2014) evidenciando o fato de que a prevenção de complicações não envolve apenas a diminuição da glicemia plasmática, mas também a redução da variabilidade glicêmica (JAISWAL *et al.*, 2014a; CERIELLO; MONNIER; OWENS, 2019; LIN; FISHER; POP-BUSUI, 2020).

A identificação de indivíduos com risco aumentado de hipoglicemia grave pela diminuição da sua percepção da queda da glicose é uma forma de tornar o tratamento do DM1 mais seguro. O diagnóstico precoce da disfunção autonômica cardiovascular e a identificação de fatores atribuíveis ao seu aparecimento podem permitir o desenvolvimento de estratégias para diminuição da mortalidade associada a esta complicação.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo com delineamento transversal, observacional, realizado em 2 centros de pesquisa.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado após a análise e aprovação do projeto de pesquisa pela Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário (HU-UFSC/Ebserh) e pelos comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) (CAAE: 49430821.0.0000.0121) e do Hospital Infantil Joana de Gusmão (CAAE: 49430821.0.3001.5361) como instituição coparticipante. Foram cumpridas todas as exigências éticas nacionais e internacionais para a pesquisa com seres humanos, baseadas na Declaração de Helsinki e na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 e faixa etária entre 10 e 30 anos atendidos nos ambulatórios de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC/Ebserh) e do Hospital Infantil Joana de Gusmão entre o período agosto de 2021 e julho de 2022.

4.3.1 Critérios de Inclusão

Indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da *American Diabetes Association* (ADA) descritos abaixo e faixa etária de 10 a 30 anos atendidos nos ambulatórios de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC/Ebserh) e do

Hospital Infantil Joana de Gusmão entre agosto de 2021 e julho de 2022. Foram obtidas as assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo participante ou seu responsável legal se idade menor que 18 anos (Anexos A e B) e do termo de assentimento pela criança ou adolescente (TALE) (Anexos C e D).

4.3.2 Critérios de Exclusão

Os critérios clínicos de exclusão foram: diagnóstico de arritmia ou insuficiência cardíaca; uso de betabloqueadores ou a não obtenção do TCLE ou TALE.

4.4 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Os dados clínicos (comorbidades, tempo de diagnóstico de DM1, tratamentos utilizados, número de hipoglicemias graves nos últimos 6 e 12 meses) e exames laboratoriais (hemoglobina glicada) foram coletados do prontuário a partir da consulta de rotina realizada pelos indivíduos.

Foram considerados episódios de hipoglicemia grave aqueles com comprometimento do nível de consciência, com necessidade de ajuda de outras pessoas para sua correção.

A dosagem de hemoglobina glicada foi realizada pelo método de afinidade com boronato e cromatografia líquida de alta eficiência e expressa em porcentagem %.

O diagnóstico do DM foi realizado conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da *American Diabetes Association* (ADA): glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, teste de tolerância oral a glicose com glicemia igual ou acima de 200 mg/dL após 2 horas da ingestão de 75 gramas de glicose anidra, HbA1c igual ou superior a 6,5% ou glicose plasmática randômica igual ou superior a 200 mg/dL na presença de sintomas de hiperglicemia. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, foram necessários dois resultados anormais na mesma amostra ou em duas amostras diferentes. O diagnóstico de autoimunidade do DM1 foi feito pela presença de autoanticorpos anti ilhota

pancreática (ICA), anti tirosina fosfatase (IA2), anti insulina (IAA), anti glutamato descarboxilase (GAD) ou anti transportador de zinco (ZnT8).

4.5 QUESTIONÁRIO DE CLARKE

O questionário de Clarke (Apêndice A) utiliza oito questões para avaliar a frequência de episódios de hipoglicemia, a percepção das hipoglicemias e uma estimativa subjetiva do limiar para aparecimento de sintomas. Cada resposta é classificada como percepção normal (PN) ou percepção reduzida (PR). A presença de quatro ou mais respostas marcadas como PR classifica o indivíduo como tendo percepção diminuída da hipoglicemia.

4.6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR

Os testes para avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA) foram baseados no método de O'Brien (O'BRIEN; O'HARE; CORRALL, 1996) e incluem: (a) variação do intervalo RR em decúbito dorsal por 90 segundos; (b) variação do intervalo RR durante respiração profunda (5 segundos para inspiração e 5 segundos para expiração) durante 60 segundos; (c) variação do intervalo RR durante a manobra de Valsalva (soprar em um medidor de pressão, mantendo a pressão em torno de 40 mmHg por 15 segundos e por 45 segundos subsequentes); (d) variação do intervalo RR ao se levantar e por 90 segundos; (e) a resposta simpática avaliada pelas alterações da pressão arterial ao mudar de posição, em decúbito dorsal e em ortostase.

Cada um destes 5 testes recebeu score: 0 (normal); 1 (borderline); e 2 (anormal). Um *Composite Score* (CS) foi calculado como a soma algébrica dos resultados dos cinco testes e classificado como NAC positivo (+) (neuropatia autônoma cardiovascular presente) se CS igual ou superior a 3 (pelo menos um teste anormal e dois *borderline*, ou três testes *borderline*) e NAC negativo (–)

(neuropatia autonômica cardiovascular ausente) se CS inferior a 3 (todos os testes normais, 2 testes *borderline* ou apenas 1 teste anormal).

Foi avaliada a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) conforme estabelecido pela *Task Force* da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Norte Americana de Estimulação e Eletrofisiologia (MALIK *et al.*, 1996). Nesta avaliação o indivíduo ficou em repouso completo, respirando normalmente, em decúbito dorsal e seu eletrocardiograma (derivação V5 modificada ou DII) foi registrado digitalmente durante cinco (05) minutos.

Todos os sinais registrados foram analisados usando o software AFTscan, desenvolvido pela equipe de pesquisadores seguindo os procedimentos definidos por O'Brien (O'BRIEN; O'HARE; CORRALL, 1996) e pela *Task Force* (MALIK *et al.*, 1996).

4.6.1 Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A análise da Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) foi realizada por métodos lineares, no domínio do tempo (medidas estatísticas) e no domínio da frequência (métodos espectrais); e, por métodos não lineares, que medem a imprevisibilidade em uma série temporal.

No domínio de tempo, foram calculados e expressos em milissegundos: a média do intervalo NN (intervalos RR normais), a média da frequência cardíaca (FC), variações da FC secundárias a respiração profunda, manobra de Valsalva e ao se levantar (MALIK *et al.*, 1996).

As medidas estatísticas foram derivadas das medidas diretas dos intervalos NN ou da diferença entre os intervalos NN:

- SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos NN em um intervalo de tempo. Reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade em um período. Representa a atividade simpática e parassimpática.
- rMSSD: valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos, corresponde a atividade parassimpática.

No domínio da frequência, foi realizada análise espectral da VFC para

obter informações sobre amplitude e potência em função da frequência. As bandas de frequência avaliadas foram:

- HF: componente de alta frequência, com variação de 0,15 a 0,4 Hz, indicador de modulação vagal, mediada pela respiração;
- LF: componente de baixa frequência, com variação entre 0,04 e 0,15Hz, indicador da atuação parassimpática e simpática, com predominância da última;

A relação entre LF e HF (LF/HF) reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, demonstrando o balanço simpato-vagal global sobre o coração (GIEMBYCZ *et al.*, 2004),

As medidas não lineares foram avaliadas por meio do gráfico de Poincaré ou Lorenz *plot*, que é uma representação gráfica das flutuações dos intervalos, na qual cada intervalo RR é traçado como uma função dos intervalos RR anteriores dentro de um plano cartesiano. Os seguintes parâmetros foram calculados por este gráfico (RAJENDRA ACHARYA *et al.*, 2006; VANDERLEI *et al.*, 2010):

- SD1: desvio padrão perpendicular à linha de identidade do gráfico de Poincaré, relacionado a variabilidade a curto prazo entre os intervalos RR, refletindo a atuação do parassimpático.
- SD2: desvio padrão ao longo da linha de identidade do gráfico de Poincaré, relacionado a variabilidade a longo prazo dos intervalos RR, indicando a atuação do sistema simpático e parassimpático.
- CSI: índice cardíaco simpático
- CVI: índice cardíaco vagal
- Apen: entropia aproximada. Mede a regularidade e complexidade de uma série temporal. Valores maiores de Apen indicam baixa previsibilidade das flutuações nos intervalos RR sucessivos. Valores baixos de Apen indicam que o sinal é regular e previsível (KUUSELA, 2012).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O programa Excel® foi usado para a tabulação de dados e o programa

SPSS® 29.0 para a análise estatística. O teste de hipóteses foi realizado por meio de estatística paramétrica e/ou não-paramétrica conforme os testes de distribuição dos dados. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade das variáveis. O índice adotado como significativo foi o $p < 0,05$.

A análise descritiva foi realizada com medidas de frequência, média e desvio-padrão. Foi usado o teste t-Student para analisar as diferenças entre os grupos para as variáveis de distribuição normal, teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para analisar diferença entre grupos para variáveis de distribuição não normal. A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a correção entre as variáveis de distribuição não normal.

5 RESULTADOS

Foram avaliados os dados de 114 indivíduos, sendo 61 do sexo feminino (53,5%) e 53 do sexo masculino (46,5%). A média de idade dos participantes foi de $16,98 \pm 5,57$ anos; a média de idade ao diagnóstico de DM1 $10,25 \pm 4,11$ anos; e a média de tempo de diagnóstico de DM1 foi de $6,77 \pm 6,22$ anos. A média de HbA1c foi de $9,31 \pm 2,69$ % ou $78,22 \pm 29,4$ mmol/mol.

Considerando o resultado do questionário de Clarke, 96 indivíduos foram considerados com percepção normal (PN) à hipoglicemia (84,2%) e 18 com percepção reduzida (PR) à hipoglicemia (15,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de HbA1c e idade ao diagnóstico entre os grupos PN e PR. A média de idade e de duração do DM1 foram maiores no grupo PR (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com percepção à hipoglicemia.

	Percepção Normal		Percepção Reduzida		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	16,10	5,48	19,50	5,53	0,029*
Idade ao diagnóstico (anos)	10,38	4,25	9,22	3,93	0,224
Tempo de diagnóstico (anos)	6,11	5,70	10,28	7,76	0,031*
HbA1c (%)	9,34	2,79	9,12	2,12	0,944

DP= desvio padrão; HbA1c= hemoglobina glicada *p<0,05

Após avaliação da função autonômica cardiovascular, 80 participantes não apresentaram critérios para neuropatia autonômica cardiovascular (70,2%), 26 (22,8%) apresentaram neuropatia autonômica cardiovascular subclínica e 8 (7%) neuropatia autonômica cardiovascular estabelecida. Nove indivíduos (7,9%) apresentaram percepção reduzida à hipoglicemia associada a algum grau de neuropatia autonômica cardiovascular. Não houve diferença estatisticamente significativa na idade atual do participante, na idade ao diagnóstico de DM, no tempo de diagnóstico de DM e na HbA1c entre os sujeitos sem NAC, com NAC subclínica e com NAC estabelecida (Tabela 2).

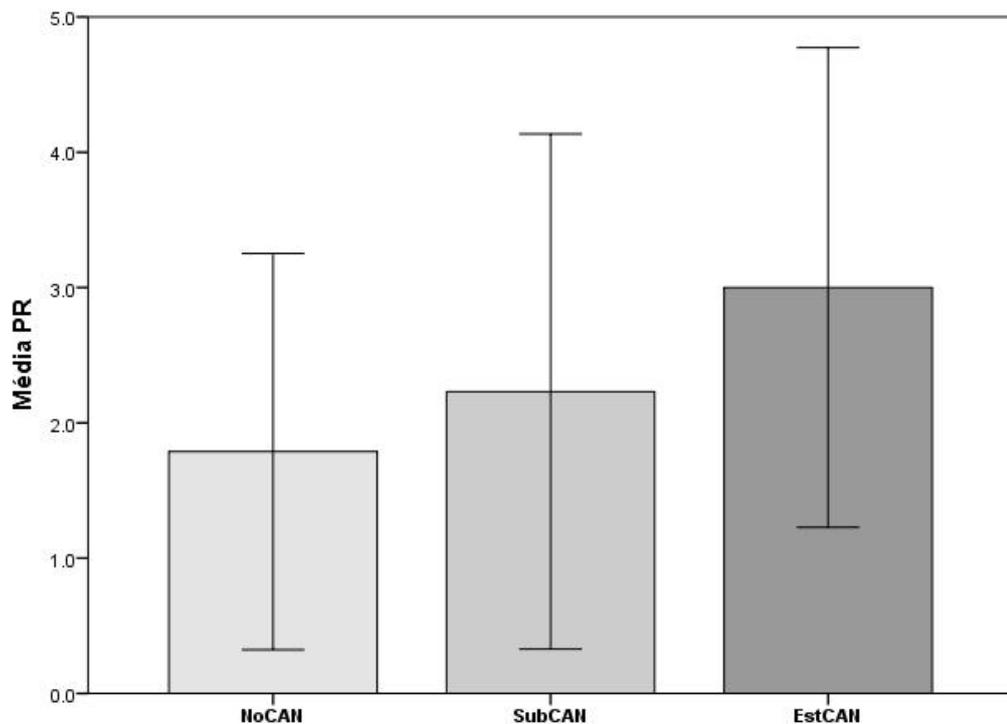
Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com a função autonômica cardiovascular.

	Sem NAC		NAC Subclínica		NAC Estabelecida		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	16,40	5,65	17,81	5,27	20,13	4,91	0,068
Idade ao diagnóstico (anos)	10,43	3,68	9,50	4,93	10,88	5,51	0,431
Tempo de diagnóstico (anos)	5,96	5,93	8,47	6,80	9,36	6,05	0,061
HbA1c (%)	9,13	2,73	9,45	2,69	10,60	2,13	0,226

DM1= diabetes mellitus tipo 1; DP=desvio padrão; HbA1c= hemoglobina glicada; NAC= neuropatia autonômica cardiovascular.

Os indivíduos com NAC estabelecida e subclínica apresentaram maior média de respostas PR no questionário de Clarke ($3 \pm 1,77$), quando comparados aos pacientes com NAC subclínica ($2,23 \pm 1,90$) e com função autonômica cardiovascular normal ($1,79 \pm 1,46$) mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,083$) (Figura 1).

Figura 1- Percepção de hipoglicemias de acordo com a função autonômica cardiovascular.



Barras de erro: ± 1 SD

EstCAN= neuropatia autonômica cardiovascular estabelecida NoCAN= sem neuropatia autonômica cardiovascular PR= percepção reduzida a hipoglicemia SubCAN= neuropatia autonômica cardiovascular subclínica.

Não houve diferença significativa entre os parâmetros da função autonômica cardiovascular quando comparados os grupos com percepção normal e reduzida à hipoglicemia (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros da avaliação autonômica cardiovascular de acordo com percepção à hipoglicemia.

Parâmetros	Percepção Normal		Percepção Reduzida		p
	Média	DP	Média	DP	
FC em pé (bpm)	94,46	14,28	92,94	13,28	0,677
FC deitado (bpm)	78,38	13,50	74,06	11,95	0,208
PAS deitado (mmHg)	109,49	13,91	110,44	9,24	0,718
PAD deitado (mmHg)	68,40	8,97	71,17	6,14	0,116
PAD em pé (mmHg)	80,05	9,86	79,22	8,54	0,739
LF (ms ²) ¹	2,42	0,52	2,30	0,61	0,422
HF (ms ²) ¹	2,54	0,69	2,61	0,79	0,739
LF/HF ¹	-0,13	0,43	-0,30	0,44	0,125
RR ¹	2,88	0,07	2,90	0,06	0,221
SDNN (ms) ¹	1,53	0,25	1,51	0,30	0,818
RMSSD (ms) ¹	1,48	0,34	1,51	0,36	0,695
Apen ¹	-0,98	0,42	-1,03	0,43	0,631

Apen=entropia aproximada; FC = frequência cardíaca; HF = alta frequência; LF = baixa frequência; LF/HF = relação entre baixa e alta frequências; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; RMSSD = valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos; RR = entre as ondas R; SDNN = desvio-padrão entre os intervalos NN..

¹Os parâmetros LF, HF, LF/HF, RR, SDNN, RMSSD e Apen foram transformados logaritmicamente.

*p<0,05

No grupo com percepção normal à hipoglicemia, 8 participantes (8,3%) tiveram um *composite score* (CS) igual ou superior a 3, caracterizando algum grau de neuropatia autonômica cardiovascular. No grupo com percepção reduzida à hipoglicemia, 4 indivíduos (22,2%) tiveram CS igual ou superior a 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a distribuição do CS entre os grupos com percepção normal e reduzida à hipoglicemia (p=0,057).

O tempo de diagnóstico de DM1 apresentou correlação positiva com o número de hipoglicemias graves em 1 ano ($\rho=0,246$; p=0,008) e em 6 meses ($\rho=0,197$; p=0,036). A idade atual correlacionou-se positivamente ao número de hipoglicemias graves nos últimos 6 meses ($\rho=0,259$; p=0,007). Também houve correlação positiva do tempo de diagnóstico com os valores de CS, pressão sistólica deitado, pressão diastólica deitado, pressão sistólica em pé e pressão

diastólica em pé. Houve correlação negativa entre os parâmetros CVI, Apen, LogSDNN, LogRMSSD, LogLF e LogHF com o tempo de diagnóstico de DM1 (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre tempo de diagnóstico de DM1 e parâmetros da função autonômica cardiovascular.

Variável	Coefficiente de Correlação (ρ)	p
<i>Composite score</i>	0,248	0,008
PAS deitado	0,426	<0,001
PAD deitado	0,434	<0,001
PAS em pé	0,273	0,003
PAD em pé	0,364	<0,001
CVI	-0,347	<0,001
Apen	-0,364	<0,001
LogSDNN	-0,346	<0,001
LogRMSSD	-0,328	<0,001
LogLF	-0,344	<0,001
LogHF	-0,317	<0,001

Apen= entropia aproximada; CVI = índice cardíaco vagal; HF = alta frequência; LF = baixa frequência; LF/HF = relação entre baixa e alta frequências; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; RMSSD = valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos; RR = entre as ondas R; SDNN = desvio-padrão entre os intervalos NN.

Os valores de HbA1c correlacionaram-se de forma negativa com a variabilidade da frequência cardíaca em repouso ($\rho=-0,257$; $p=0,006$) e durante respiração profunda ($\rho=-0,248$; $p=0,008$). Também houve correlação negativa dos valores de HbA1c e os parâmetros CVI, Apen, LogSDNN, LogRMSSD, LogLF, LogHF (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação entre HbA1c e parâmetros da função autonômica cardiovascular.

Variável	Coefficiente de Correlação (ρ)	p
CVI	-0,324	<0,001
Apen	-0,252	<0,001
LogSDNN	-0,307	<0,001
LogRMSSD	-0,320	<0,001
LogLF	-0,323	<0,001
LogHF	-0,338	<0,001

Apen= entropia aproximada; CVI = índice cardíaco vagal; HF = alta frequência; LF = baixa frequência; RMSSD = valor quadrático da média do quadrado das diferenças entre os intervalos NN sucessivos; RR = entre as ondas R; SDNN = desvio-padrão entre os intervalos NN.

A distribuição de hipoglicemias graves (com perda de consciência ou convulsões) no último ano foi maior no grupo com NAC subclínica ($0,96 \pm 2,11$ episódios/ano) do que nos grupos sem NAC ($0,14 \pm 0,55$ episódios/ano) e com NAC estabelecida ($0,25 \pm 0,71$ episódios/ano) ($p=0,027$).

A idade ao diagnóstico correlacionou-se negativamente com os valores de HbA1c ($\rho=-0,239$; $p=0,011$).

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a prevalência de percepção reduzida à hipoglicemia (15,8%) foi compatível com estudos anteriores, que demonstraram prevalência de 25% em adultos (GRAVELING; FRIER, 2010) e variação entre 16 e 37% em crianças e adolescentes com DM (BARKAI; VÁMOSI; LUKÁCS, 1998; LY *et al.*, 2009; GRAVELING *et al.*, 2014; ALKHATATBEH; ABDALQADER; ALQUDAH, 2019; JOHNSON *et al.*, 2013).

Não foi encontrada correlação entre percepção reduzida a hipoglicemia e neuropatia autonômica cardiovascular, assim como estudos prévios realizados com jovens e adultos com DM1 (RYDER *et al.*, 1990; OLSEN *et al.*, 2016; PAES *et al.*, 2020). Apesar da diminuição dos sintomas autonômicos estar associada a diminuição da percepção à hipoglicemia, as alterações funcionais geradas pelos episódios recorrentes de hipoglicemia parecem ocorrer no sistema nervoso central ou em suas vias aferentes ou eferentes e não necessariamente alteram o sistema autonômico cardiovascular (CRYER, 2013).

O fato de pacientes com percepção reduzida a hipoglicemia aparentemente não terem maior prevalência de disfunção autonômica, pode ser usado para a detecção precoce de hipoglicemia por meio de dispositivos que avaliam a variabilidade da frequência cardíaca (BEKKINK *et al.*, 2019; KOENEMAN *et al.*, 2022).

A prevalência de algum grau de neuropatia autonômica cardiovascular em nosso estudo foi de 29,8%, quando somamos aqueles com neuropatia autonômica cardiovascular subclínica (22,8%) e estabelecida (7%). Em revisão sistemática de 2013 que incluiu 19 estudos com 3943 indivíduos com diabetes de até 24 anos de idade, foi demonstrada prevalência semelhante (28%) de alterações nos testes de função autonômica (TANG *et al.*, 2013). Em estudo de coorte de 2018 realizado entre 2011 e 2015 nos Estados Unidos de América (EUA) com 1646 indivíduos, a prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular em jovens com DM1 foi de 12% (JAISWAL *et al.*, 2018).

Nos pacientes com NAC estabelecida, o número de respostas PR ao questionário de Clarke foi maior do que nos demais grupos. Apesar deste resultado não ter apresentado significância estatística, ele demonstra uma maior tendência dos pacientes com NAC a terem percepção reduzida a hipoglicemia, o que pode

ser explicado pela diminuição da resposta adrenérgica que ocorre pelo comprometimento autonômico (BOTTINI *et al.*, 1997).

Maiores valores de HbA1c apresentaram correlação negativa com a variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante a respiração profunda e também com o parâmetro Apen (entropia aproximada), que reflete a imprevisibilidade de flutuações da frequência cardíaca. Esta correlação demonstra que um pior controle glicêmico está associado a uma piora do funcionamento autonômico cardiovascular. Já foi demonstrada a associação entre menor variabilidade da frequência cardíaca e aumento da mortalidade (DEKKER *et al.*, 1997; JARCZOK *et al.*, 2022). Os pacientes com maior tempo de duração de DM1 também apresentaram maiores *composite scores* na avaliação autonômica. A associação de tempo de doença e pior controle glicêmico com o aumento do risco de complicações crônicas do DM1 já está bem estabelecida (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1994; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; SPALLONE *et al.*, 2011) e a HbA1c elevada é fator preditor de NAC (STELLA *et al.*, 2000; WITTE *et al.*, 2005; ORCHARD *et al.*, 1996; POP-BUSUI, 2010).

Menores valores de CVI, RMSSD e LogHF, que refletem a atividade parassimpática, foram correlacionados a maior tempo de doença e a maiores valores de HbA1c. Na evolução da NAC, o comprometimento do sistema parassimpático é um dos sinais mais precoces e pode estar presente até mesmo em indivíduos com pré-diabetes (SPALLONE, 2019).

Um maior tempo de duração do DM1 apresentou correlação com maiores níveis de pressão arterial tanto em decúbito quanto em pé, o que pode significar um risco aumentado para hipertensão nesta população. A prevalência de hipertensão arterial entre pacientes com DM é maior do que na população geral, inclusive entre crianças e adolescentes, sendo o tempo de doença um fator de risco para as complicações (RODRIGUEZ *et al.*, 2006; DOST *et al.*, 2008; VAZEOU *et al.*, 2022).

O tempo de doença também teve correlação positiva com o número de hipoglicemias graves no último ano e nos últimos 6 meses. Uma das possíveis explicações para o maior risco de hipoglicemia grave em pacientes com maior duração do DM é a maior prevalência de disfunção autonômica neste grupo de pacientes (YUN *et al.*, 2014; STEPHENSON *et al.*, 1996). Entretanto, quando

dividimos os pacientes de acordo com a função autonômica, o grupo com NAC subclínica foi o que apresentou maior número de hipoglicemias graves, até mesmo quando comparado àqueles com NAC estabelecida. Episódios prévios de hipoglicemia podem gerar alterações subclínicas da função autonômica cardiovascular, como a redução da variabilidade da frequência cardíaca e da sensibilidade barorreflexa (JAISWAL *et al.*, 2014). Essas alterações não são suficientes para preencher critérios para NAC estabelecida quando usamos os CARTs para seu diagnóstico, o que justificaria a associação entre NAC subclínica, e não da NAC estabelecida, e episódios prévios de hipoglicemia grave.

A idade ao diagnóstico apresentou correlação negativa com os valores de HbA1c, dado discordante de estudo de coorte realizado nos EUA entre 1993 e 2009 com 2218 indivíduos com DM1, que mostrou que o diagnóstico mais tardio se correlacionou com pior controle glicêmico (CLEMENTS *et al.*, 2014). O tempo de diagnóstico e a idade atual apresentaram correlação com piores valores de HbA1c em estudos de coorte realizados na Etiópia entre 2015 e 2018 com 389 indivíduos (KIDIE *et al.*, 2022) e na Escócia entre 1997 e 1999 com 1,609 indivíduos (SCOTTISH STUDY GROUP FOR THE CARE OF THE YOUNG DIABETIC, 2001), mas em nosso estudo não houve esta correlação. O fato de diagnósticos mais precoces estarem correlacionados a pior controle glicêmico em nosso estudo pode refletir a dificuldade encontrada pelas famílias para o adequado tratamento de crianças pequenas. Um dos fatores associados a pior controle glicêmico nesta faixa etária é o medo de hipoglicemia (HAUGSTVEDT *et al.*, 2010; PATTON *et al.*, 2007; JOHNSON *et al.*, 2013).

O número reduzido de pacientes com percepção reduzida à hipoglicemia em nosso estudo foi uma limitação para a comparação da função autonômica cardiovascular dos grupos PR e PN. A avaliação da percepção à hipoglicemia com o questionário de Clarke e da função autonômica cardiovascular por meio dos CARTs permitiu estimar a prevalência de complicações importantes do DM1 em uma população jovem com a doença.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de percepção reduzida à hipoglicemia e de neuropatia autonômica cardiovascular em nosso estudo foi semelhante aos resultados de estudos anteriores, o que ilustra as quais prevalentes e precoces são estas complicações do DM1.

Não demonstramos correlação entre percepção reduzida à hipoglicemia e NAC, mas episódios prévios de hipoglicemia grave foram mais frequentes em pacientes com NAC subclínica, o que demonstra possível conexão da hipoglicemia com a piora da função autonômica cardiovascular.

Menor atividade parassimpática e menor variabilidade da frequência cardíaca foram correlacionados a maior tempo de diagnóstico e a maiores valores de HbA1c, o que reforça a recomendação de realizar exames complementares para diagnóstico de CAN em pacientes com estes fatores de risco.

A avaliação da percepção reduzida à hipoglicemia por meio do questionário de Clarke e da NAC através dos CARTs permite o diagnóstico e melhor acompanhamento destas complicações comuns e precoces do DM1.

Apesar de não termos demonstrado correlação entre percepção reduzida à hipoglicemia e NAC, nosso estudo mostrou que existem muitos fatores que interligam a ocorrência de hipoglicemias graves e a função autonômica cardiovascular.

7.1 TRABALHOS FUTUROS

São necessários estudos envolvendo maior número de indivíduos e com acompanhamento longitudinal para uma melhor avaliação do significado e prognóstico das alterações autonômicas cardiovasculares na população jovem com DM1.

8 REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, Mary B. *et al.* **Reduced Prevalence of Impaired Awareness of Hypoglycemia in a Population-Based Clinic Sample of Youth with Type 1 Diabetes.** *Pediatric Diabetes* 18 (8): 729–33. 2017 <https://doi.org/10.1111/pedi.12460>.
- ADLER, Gail K. *et al.* **Antecedent Hypoglycemia Impairs Autonomic Cardiovascular Function Implications for Rigorous Glycemic Control.** *Diabetes* 58 (2): 360–66. 2009 <https://doi.org/10.2337/db08-1153>.
- ADVANI, Andrew. **Positioning Time in Range in Diabetes Management.** *Diabetologia* 63 (2): 242–52. 2020 <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05027-0>.
- ALKHATABEH, Mohammad J. *et al.* **Impaired Awareness of Hypoglycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in North of Jordan.** *BMC Endocrine Disorders* 19 (1). 2019 <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0441-9>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care* 36 (Supplement_1): 2013 S67–74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>.
- ANG, Lynn *et al.* **Cardiovascular Autonomic Neuropathy: A Silent Killer with Long Reach.** *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* Elsevier B.V. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102646>.
- ANGELANTONIO, Emanuele Di *et al.* **Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality.** *JAMA* 314 (1): 52. 2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>.
- ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S. **Type 1 Diabetes: New Perspectives on Disease Pathogenesis and Treatment.** *The Lancet* 358 2001 (9277): 221–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05415-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05415-0).
- ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S ; MICHELS, Aaron W. **Type 1 Diabetes.** *The Lancet* 383 (9911): 69–82. 2014 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).
- AVARI, Parizad *et al.* **Differences for Percentage Times in Glycemic Range Between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 22 (3): 222–27. 2020. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0276>.
- BARKAI , L. ; VÁMOSI, I. ; LUKÁCS, K. **Prospective Assessment of Severe Hypoglycaemia in Diabetic Children and Adolescents with Impaired and Normal Awareness of Hypoglycaemia.** *Diabetologia* 41 (8): 898–903. 1998 <https://doi.org/10.1007/s001250051005>.
- BARRETT, Catherine E. *et al.* **Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged.** *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 71 (2): 59–65. 2022 <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7102E2>.
- BEKKINK, Marleen Olde *et al.* **Early Detection of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Heart Rate Variability Measured by a Wearable Device.** *Diabetes Care* 42 (4): 689–92. 2019. <https://doi.org/10.2337/dc18-1843>.
- BIRKEBAEK, NH *et al.* **Incidence of Severe Hypoglycemia in Children with Type 1 Diabetes in the Nordic Countries in the Period 2008–2012: Association with Hemoglobin A 1c and Treatment Modality.** *BMJ Open Diabetes Research & Care* 5 (1): e000377. 2017 <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000377>.
- BJORNSTAD, Petter *et al.*. 2022. **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines**

- 2022: Microvascular and Macrovascular Complications in Children and Adolescents with Diabetes.** *Pediatric Diabetes* 23 (8): 1432–50. 2022 <https://doi.org/10.1111/PEDI.13444>.
- BOCK, Martin de *et al.* **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic Targets and Glucose Monitoring for Children, Adolescents, and Young People with Diabetes.** *Pediatric Diabetes* 23 (8): 1270–76. 2022 <https://doi.org/10.1111/pedi.13455>.
- BOJESTIG, Mats *et al.* Hans J. Arnqvist, Goran Hermansson, Bengt E. Karlberg, and Johnny Ludvigsson. Declining Incidence of Nephropathy in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1994 Jan 6;330(1):15-8. doi: 10.1056/NEJM199401063300103
- BOTTINI, P., E. *et al.* **Contribution of Autonomic Neuropathy to Reduced Plasma Adrenaline Responses to Hypoglycemia in IDDM: Evidence for a Nonselective Defect.** *Diabetes* 46 (5): 814–23. 1997 <https://doi.org/10.2337/diab.46.5.814>.
- BOYSEN, Arnulf *et al.* **Autonomic Function Testing in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus.** *Pediatric Diabetes* 8 (5): 261–64. 2007 <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00254.x>.
- CAMERON, FJ *et al.* **Lessons from the Hvidoere International Study Group on Childhood Diabetes: Be Dogmatic about Outcome and Flexible in Approach.** *Pediatric Diabetes* 14 (7): 473–80. 2013 <https://doi.org/10.1111/pedi.12036>.
- CARLSEN, Siri *et al.* **Glycemic Control and Complications in Patients with Type 1 Diabetes - a Registry-Based Longitudinal Study of Adolescents and Young Adults.** *Pediatric Diabetes* 18 (3): 188–95. 2017 <https://doi.org/10.1111/pedi.12372>.
- CERIELLO, Antonio; MONNIER, Louis; OWENS, David. **Glycaemic Variability in Diabetes: Clinical and Therapeutic Implications.** *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 7 (3): 221–30. 2019 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
- CHESSA, Massimo *et al.* **Role of Heart Rate Variability in the Early Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy in Children.** *Herz* 27 (8): 785–90. 2002. <https://doi.org/10.1007/s00059-002-2340-4>.
- CLARKE, William L. *et al.* **Reduced Awareness of Hypoglycemia in Adults with IDDM: A Prospective Study of Hypoglycemic Frequency and Associated Symptoms.** *Diabetes Care* 18 (4): 517–22. 1995 <https://doi.org/10.2337/diacare.18.4.517>.
- CLEMENTS, Mark A *et al.* **Age at Diagnosis Predicts Deterioration in Glycaemic Control among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes.** *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2 (1): e000039. 2014. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000039>.
- COX, D. J. *et al.* **Perceived Symptoms in the Recognition of Hypoglycemia.** *Diabetes Care* 16 (2): 519–27. 1993. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.2.519>.
- CRYER, Philip E. **Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes.** *New England Journal of Medicine* 369 (4): 362–72. 2013. <https://doi.org/10.1056/nejmra1215228>.
- DAGOGO- JACK, Samuel E; CRAFT, Suzanne; CRYER, Philip. **Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Symptoms of , and Defense against Subsequent Hypoglycemia.** *Journal of Clinical Investigation* 91 (March): 819–28. 1993
- DEKKER, Jacqueline M. *et al.* **Heart Rate Variability from Short**

- Electrocardiographic Recordings Predicts Mortality from All Causes in Middle-Aged and Elderly Men. The Zutphen Study.** *American Journal of Epidemiology* 145 (10): 899–908. 1997
<https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A009049>.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/ EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTION AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) RESEARCH GROUP. **Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration.** *Archives of Internal Medicine* 169 (14): 1307. 2009
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.1993>.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/ EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTION AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) RESEARCH GROUP. **Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes: 18 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC.** *Diabetes* 64 (2): 631–42. 2015 <https://doi.org/10.2337/db14-0930>.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. **The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.** *New England Journal of Medicine* 329 (14): 977–86. 1993
<https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. **Effect of Intensive Diabetes Treatment on the Development and Progression of Long-Term Complications in Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Diabetes Control and Complications Trial.** *The Journal of Pediatrics* 125 (2): 177–88. 1994. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70190-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70190-3).
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. **Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** *Diabetes* 46 (2): 271–86. 1997 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000705>.
- DIOURI, Omar *et al.* **Hypoglycaemia Detection and Prediction Techniques: A Systematic Review on the Latest Developments.** *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, no. December 2020: 1–19. 2021
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3449>.
- DOST, Axel *et al.* **Arterial Hypertension Determined by Ambulatory Blood Pressure Profiles.** *Diabetes Care* 31 (4): 720–25. 2008. <https://doi.org/10.2337/dc07-0824>.
- DOWNIE, Elizabeth *et al.* **Continued Reduction in the Prevalence of Retinopathy in Adolescents With Type 1 Diabetes: Role of Insulin Therapy and Glycemic Control.** *Diabetes Care* 34 (11): 2368. 2011. <https://doi.org/10.2337/DC11-0102>.
- ELSAYED, Nuha A. *et al.* **14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes—2023.** *Diabetes Care* 46 (Supplement_1): S230–53. <https://doi.org/10.2337/DC23-S014>. 2023a
- ELSAYED, Nuha A. *et al.* **2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023.** *Diabetes Care* 46 (Supplement_1): S19–40. 2023. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
- ELSAYED, Nuha A. *et al.* **6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023.** *Diabetes Care* 46 (Supplement_1): S97–110. 2023b. <https://doi.org/10.2337/DC23-S006>.
- ELSAYED, Nuha A. *et al.* **9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023.** *Diabetes Care* 46 (Supplement_1): S140–57. 2023c <https://doi.org/10.2337/DC23-S009>.

- FANELLI, Carmine *et al.* **Long-Term Intensive Therapy of IDDM Patients with Clinically Overt Autonomic Neuropathy: Effects on Hypoglycemia Awareness and Counterregulation.** *Diabetes* 46 (7): 1172–81. 1997. <https://doi.org/10.2337/diab.46.7.1172>.
- FLIER, Jeffrey S.; UNDERHILL, Lisa H.; EISENBARTH, George S. **Type I Diabetes Mellitus.** *New England Journal of Medicine* 314 (21): 1360–68. 1986. <https://doi.org/10.1056/NEJM198605223142106>.
- GENUTH, Saul M.; PALMER, Jerry P.; NATHAN, David M. **Classification and Diagnosis of Diabetes.** *Diabetes in America, 3rd Edition* 1 (1): 1–1–39. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/>.
- GEHARDSSON, Peter *et al.* **The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 23 (7): 491–99. 2021. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0618>.
- GIEMBYCZ, Mark A *et al.* **Heart Rate Variability: A Noninvasive Electrocardiographic Method to Measure the Autonomic Nervous System.** *Swiss Medical Weekly* 13 (5): 195–223. 2004. <https://doi.org/10.4414/smw.2004.10321>.
- OLD, Ann E.; MACLEOD, Kenneth M.; FRIER, Brian M. **Frequency of Severe Hypoglycemia in Patients with Type I Diabetes with Impaired Awareness of Hypoglycemia.** *Diabetes Care* 17 (7): 697–703. 1994. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.7.697>.
- GRAVELING, Alex J.; FRIER, B. M. **Impaired Awareness of Hypoglycaemia: A Review.** *Diabetes & Metabolism* 36 (October): S64–74. 2010. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(10\)70470-5](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(10)70470-5).
- GRAVELIN Alex J. *et al.* **Prevalence of Impaired Awareness of Hypoglycemia and Identification of Predictive Symptoms in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes.** *Pediatric Diabetes* 15 (3): 206–13. 2014. <https://doi.org/10.1111/pedi.12077>.
- GREGORY, Gabriel A. *et al.* **Global Incidence, Prevalence, and Mortality of Type 1 Diabetes in 2021 with Projection to 2040: A Modelling Study.** *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 10 (10): 741–60. 2022. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2).
- HATLE, Håvard *et al.* **Assessing Awareness of Hypoglycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: Evaluation of Established Questionnaires.** *Pediatric Diabetes* 21 (2): 300–309. 2020. <https://doi.org/10.1111/pedi.12951>.
- HAUGSTVEDT, A. *et al.* **Fear of Hypoglycaemia in Mothers and Fathers of Children with Type 1 Diabetes Is Associated with Poor Glycaemic Control and Parental Emotional Distress: A Population-Based Study.** *Diabetic Medicine* 27 (1): 72–78. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02867.x>.
- HAYNES, Aveni *et al.* **Incidence of Type 1 Diabetes in 0 to 14 Year Olds in Australia from 2002 to 2017.** *Pediatric Diabetes* 21 (5): 707–12. 2020. <https://doi.org/10.1111/PEDI.13025>.
- HAYNES, Aveni *et al.* **Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995.** *Diabetes Care* 42 (9): 1630–36. 2019. <https://doi.org/10.2337/dc18-2448>.
- HAYNES, Aveni *et al.* **Severe Hypoglycemia Rates Are Not Associated with**

- HbA1c: A Cross-Sectional Analysis of 3 Contemporary Pediatric Diabetes Registry Databases.** *Pediatric Diabetes* 18 (7): 643–50. 2017. <https://doi.org/10.1111/pedi.12477>.
- HENDRIECKX, Christel *et al.* **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): 577–82. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.013>.
- HEPBURN, David A. *et al.* **Symptoms of Acute Insulin-Induced Hypoglycemia in Humans with and without IDDM: Factor-Analysis Approach.** *Diabetes Care* 14 (11): 949–57. 1991 <https://doi.org/10.2337/diacare.14.11.949>.
- INSEL, Richard A. *et al.* **Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association.** *Diabetes Care* 38 (10): 1964–74. 2015. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>.
- JAISWAL, Mamta *et al.* **Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Adolescents and Young Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study.** *Pediatric Diabetes* 19 (4): 680–89. 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12633>.
- JAISWAL, Mamta *et al.* **Association between Impaired Cardiovascular Autonomic Function and Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care* 37 (9): 2616–21. 2014 <https://doi.org/10.2337/dc14-0445>.
- JARCZOK, Marc N. *et al.* **Heart Rate Variability in the Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Healthy and Patient Populations.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 143 (December): 104907. 2022. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2022.104907>.
- JASEM, D. *et al.* **Incidence, Prevalence and Clinical Manifestations at Onset of Juvenile Diabetes in Tanzania.** *Diabetes Research and Clinical Practice* 156 (October). 2019. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2019.107817>.
- JOHNSON, S. R *et al.* **Hypoglycaemia, Fear of Hypoglycaemia and Quality of Life in Children with Type 1 Diabetes and Their Parents.** *Diabetic Medicine* 30 (9): 2013. 1126–31. <https://doi.org/10.1111/dme.12247>.
- KAMRATH, Clemens *et al.* **Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry.** *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1762-1771. doi: 10.2337/dc21-0969.2022. <https://doi.org/10.2337/dc21-0969>.
- KARGES, Beate *et al.* **Glycated Hemoglobin A1c as a Risk Factor for Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes.** *Pediatric Diabetes* 18 (1): 51–58. 2017 <https://doi.org/10.1111/pedi.12348>.
- KIDIE, Atitegeb Abera *et al.* **Poor Glycemic Control and Associated Factors among Pediatric Diabetes Mellitus Patients in Northwest Ethiopia, 2020: Facility-Based Cross Sectional Retrospective Study Design.** *Scientific Reports*, Volume 12, article id. 15664.2022 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19909-8>.
- KILPATRICK, E. S. *et al.* **Relating Mean Blood Glucose and Glucose Variability to the Risk of Multiple Episodes of Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes.** *Diabetologia* 50 (12): 2553–61. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0820-z>.
- KOENEMAN, Mats *et al.* **Effect of Hypoglycemia on Heart Rate Variability in People with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia.** *Journal of Diabetes Science and Technology* 16 (5): 1144–49. 2022. <https://doi.org/10.1177/19322968211007485>.
- KOIVIKKO, Minna L. *et al.* **Effects of Sustained Insulin-Induced Hypoglycemia on**

- Cardiovascular Autonomic Regulation in Type 1 Diabetes.** *Diabetes* 54 (3): 744–50. 2005 <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.3.744>.
- KUUSELA, Tom. **Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis.** In *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis*, edited by Markad V. Kamath, Mari Watanabe, and Adrian Upton, 1st Editio, 34. Boca Raton: Taylor and Francis Group. 2012.
- LIBMAN, Ingrid *et al.* **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents.** *Pediatric Diabetes* 23 (8): 1160–74. 2022. <https://doi.org/10.1111/pedi.13454>.
- LIMBERG, Jacqueline K. *et al.* **Autonomic Control during Acute Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus.** *Clinical Autonomic Research* 24 (6): 275–83. 2014. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0253-y>.
- LIN, Yu Kuei *et al.* **Hypoglycemia Unawareness and Autonomic Dysfunction in Diabetes: Lessons Learned and Roles of Diabetes Technologies.** *Journal of Diabetes Investigation*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdi.13290>.
- LU, Jingyi *et al.* **Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 22 (2): 72–78. 2020 <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251>.
- LY, Trang T. *et al.* **Impaired Awareness of Hypoglycemia in a Population-Based Sample of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care* 32 (10): 1802–6. 2009. <https://doi.org/10.2337/DC09-0541>.
- MALIK, M. *et al.* **Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use.** *European Heart Journal*. Oxford University Press. 1996. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>.
- MASER, Raelene E. *et al.* **The Association between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals with Diabetes a Meta-Analysis.** *Diabetes Care* 26 (6): 1895–1901. 2003. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1895>.
- MAYEDA, Laura *et al.* **Glucose Time in Range and Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease.** *BMJ Open Diabetes Research & Care* 8 (1): e000991. 2020 <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>.
- MCCOY, Rozalina G. *et al.* **Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia.** *Diabetes Care* 35 (9): 1897–1901. 2012 <https://doi.org/10.2337/dc11-2054>.
- METWALLEY, Kotb Abbass; HAMED, Sherifa Ahmed; FARGHALY, Hekma Saad. **Cardiac Autonomic Function in Children with Type 1 Diabetes.** *European Journal of Pediatrics* 177 (6): 805–13. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3122-1>.
- MEYER, Christian *et al.* **Effects of Autonomic Neuropathy on Counterregulation and Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients.** *Diabetes Care* 21 (11): 1960–66. 1998. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.11.1960>.
- MILLER, Kellee M. *et al.* **HbA1c Levels in Type 1 Diabetes from Early Childhood to Older Adults: A Deeper Dive into the Influence of Technology and Socioeconomic Status on HbA1c in the T1D Exchange Clinic Registry Findings.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 22 (9): 645–50. 2020. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0393>.
- NATHAN, David M. *et al.* **Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes.** *New England Journal of Medicine*

- 353 (25): 2643–53. 2005. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052187>.
- O'BRIEN, I. A.; O'HARE, P.; CORRALL, R. J.M. **Heart Rate Variability in Healthy Subjects: Effect of Age and the Derivation of Normal Ranges for Tests of Autonomic Function.** *British Heart Journal* 55 (4): 348–54. 1986. <https://doi.org/10.1136/hrt.55.4.348>.
- O'BRIEN, I. A.; MCFADDEN, J. P.; CORRALL, R. J.M. **The Influence of Autonomic Neuropathy on Mortality in Insulin-Dependent Diabetes.** *The Quarterly Journal of Medicine* 79 (290): 495–502. 1991 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1946930>.
- OGLE, Graham D. *et al.* **Global Estimates of Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th Edition.** *Diabetes Research and Clinical Practice* 183 (January). 2022. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2021.109083>.
- OLSEN, Sandra E. *et al.* **Impaired Awareness of Hypoglycemia in Adults with Type 1 Diabetes Is Not Associated with Autonomic Dysfunction or Peripheral Neuropathy.** *Diabetes Care* 39 (3): 426–33. 2016. <https://doi.org/10.2337/dc15-1469>.
- ORCHARD, T. J. *et al.* **Why Does Diabetic Autonomic Neuropathy Predict IDDM Mortality? An Analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study.** *Diabetes Research and Clinical Practice* 34 Suppl (SUPPL.). 1996. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(96\)90025-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(96)90025-X).
- PAES, Ticiana, L. *et al.* **Awareness of Hypoglycemia and Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Type 1 Diabetes.** *Journal of Diabetes and Its Complications* 34 (8): 107617. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107617>.
- PATTERSON, Christopher C. *et al.* **Trends and Cyclical Variation in the Incidence of Childhood Type 1 Diabetes in 26 European Centres in the 25 Year Period 1989-2013: A Multicentre Prospective Registration Study.** *Diabetologia* 62 (3): 408–17. 2019. <https://doi.org/10.1007/S00125-018-4763-3>.
- PATTON, Susana R. *et al.* **Parental Fear of Hypoglycemia: Young Children Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion.** *Pediatric Diabetes* 8 (6): 362–68. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00242.x>.
- POP-BUSUI, Rodica. **Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Clinical Perspective.** *Diabetes Care* 33 (2): 434–41. 2010. <https://doi.org/10.2337/dc09-1294>.
- POP-BUSUI, Rodica *et al.* **Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association.** *Diabetes Care* 40 (1): 136–54. 2017. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
- POP-BUSUI, Rodica *et al.* **Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study.** *Diabetes Care* 40 (1): 94–100. 2017. <https://doi.org/10.2337/dc16-1397>.
- PUMPRLA, Jiri *et al.* **Functional Assessment of Heart Rate Variability: Physiological Basis and Practical Applications.** *International Journal of Cardiology* 84 (1): 1–14. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00057-8).
- RAJENDRA ACHARYA, U., K. *et al.* **Heart Rate Variability: A Review.** *Medical & Biological Engineering & Computing* 44 (12): 1031–51. 2006. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.
- RODRIGUEZ, Beatriz L. *et al.* **Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents With Diabetes The SEARCH for Diabetes**

- in Youth Study. *Diabetes Care* 29 (8): 1891–96. 2006. <https://doi.org/10.2337/DC06-0310>.
- RYDER, R. E.J. *et al.* “Unawareness of Hypoglycaemia and Inadequate Hypoglycaemic Counterregulation: No Causal Relation with Diabetic Autonomic Neuropathy.” *British Medical Journal* 301 (6755): 783–87. 1990. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6755.783>.
- SAMUELSSON, Ulf; STEINECK, Isabelle; GUBBJORNSDOTTIR, Soffia. **A High Mean-HbA1c Value 3–15 Months after Diagnosis of Type 1 Diabetes in Childhood Is Related to Metabolic Control, Macroalbuminuria, and Retinopathy in Early Adulthood—a Pilot Study Using Two Nation-Wide Population Based Quality Registries.** *Pediatric Diabetes* 15 (3): 229–35. 2014. <https://doi.org/10.1111/PEDI.12085>.
- SANDAHL, K. *et al.* **Increased Mortality in a Danish Cohort of Young People with Type 1 Diabetes Mellitus Followed for 24 Years.** *Diabetic Medicine* 34 (3): 380–86. 2017. <https://doi.org/10.1111/DME.13124>.
- SCOTTISH STUDY GROUP FOR THE CARE OF THE YOUNG DIABETIC. **Factors Influencing Glycemic Control in Young People With Type 1 Diabetes in Scotland.** *Diabetes Care* 24 (2): 239–44. 2001. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.239>.
- SEAQUIST, Elizabeth R. *et al.* **Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (5): 1845–59. 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4127>.
- SHAH, Amy S; NADEAU, Kristen. **The Changing Face of Paediatric Diabetes Graphical Abstract HHS Public Access.** *Diabetologia* 63 (4): 683–91 2020.. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05075-6>.
- SOEDAMAH-MUTHU, Sabita S. *et al.* **Relationship between Risk Factors and Mortality in Type 1 Diabetic Patients in Europe: The Eurodiab Prospective Complications Study (PCS).** *Diabetes Care* 31 (7): 1360–66. 2008. <https://doi.org/10.2337/dc08-0107>.
- SPALLONE, Vincenza. **Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet.** *Diabetes Metab J.* Feb;43(1):3-30. 2019. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0259>.
- SPALLONE, Vincenza *et al.* **Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: Clinical Impact, Assessment, Diagnosis, and Management.** *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 27 (7): 639–53. 2011. <https://doi.org/10.1002/DMRR.1239>.
- STEFENON, Paula *et al.* **Hypoglycemia Symptoms and Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus: Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Portuguese Version of Three Questionnaires and Evaluation of Its Risk Factors.** *Diabetology and Metabolic Syndrome* 12 (1): 1–8. 2020 <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0521-z>.
- STELLA, Peter *et al.* **Cardiovascular Autonomic Neuropathy (Expiration and Inspiration Ratio) in Type 1 Diabetes: Incidence and Predictors.** *Journal of Diabetes and Its Complications* 14 (1): 1–6. 2000. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00054-4).
- STEPHENSON, J. M. *et al.* **Is Autonomic Neuropathy a Risk Factor for Severe Hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study.** *Diabetologia* 39 (11): 1372–76. 1996. <https://doi.org/10.1007/s001250050585>.

- TANG, Melissa *et al.* **Autonomic Neuropathy in Young People with Type 1 Diabetes: A Systematic Review.** *Pediatric Diabetes* 14 (4): 239–48. 2013. <https://doi.org/10.1111/pedi.12039>.
- TUOMILEHTO, Jaakko *et al.* **Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020.** *Pediatric Endocrinology Reviews : PER* 17 (Suppl 1): 198–209. 2020. <https://doi.org/10.17458/PER.VOL17.2020.TOL.EPIDEMIOLOGYCHILDTYPE1DIABETES>.
- UNSWORTH, Rebecca *et al.* **New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K.** *Diabetes Care* 43 (11): e170–71. 2020 <https://doi.org/10.2337/DC20-1551>.
- URAKAMI, Tatsuhiko. **Severe Hypoglycemia: Is It Still a Threat for Children and Adolescents With Type 1 Diabetes?** *Frontiers in Endocrinology* 11 (September): 609. 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00609>.
- URBINA, Elaine M *et al.* **Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study.** *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 8 (13). 2019. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010150>.
- VANDERLEI, Luiz Carlos Marques *et al.* **Índices Geométricos de Variabilidade Da Frequência Cardíaca Em Crianças Obesas e Eutróficas.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 95 (1): 35–40. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000082>.
- VAZEOU, Andriani *et al.* **The Importance of Office Blood Pressure Measurement Frequency and Methodology in Evaluating the Prevalence of Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The SWEET International Database.** *Diabetes Care* 45 (6): 1462–71. 2022. <https://doi.org/10.2337/DC21-2472>.
- VIGERSKY, Robert A.; MCMAHON, Chantal **The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 21 (2): 81–85. 2019. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>.
- VINIK, Aaron I.; ERBAS, Tomris; CASELLINI, Carolina. **Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy, Inflammation and Cardiovascular Disease.** *Journal of Diabetes Investigation* 4 (1): 4. 2013. <https://doi.org/10.1111/JDI.12042>.
- VINIK, Aaron I.; ZIEGLER, Dan Ziegler. **Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy.** *Circulation.* *Circulation.* 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>.
- WILLIS, Jinny *et al.* **Type 1 Diabetes Diagnosed before Age 15 Years in Canterbury, New Zealand: A 50 Year Record of Increasing Incidence.** *Pediatric Diabetes* 23 (3): 301–9. 2022. <https://doi.org/10.1111/PEDI.13305>.
- WITTE, D. R. *et al.* **Risk Factors for Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus.** *Diabetologia* 48 (1): 164–71. 2005. <https://doi.org/10.1007/S00125-004-1617-Y>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation.** 2006. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>.
- YOO, Jee Hee *et al.* **Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Time in Range, Other Core Metrics, and Albuminuria in Type 2**

- Diabetes.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 22 (10): 768–76. 2020. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0499>.
- YUN, Jae Seung et al. **Cardiovascular Autonomic Dysfunction Predicts Severe Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: A 10-Year Follow-up Study.** *Diabetes Care* 37 (1): 235–41. 2014. <https://doi.org/10.2337/DC13-1164>.
- ZIEGLER, Anette G. et al. **Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children.** *JAMA* 309 (23): 2473. 2013. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>.
- ZOUNGAS, Sophia et al. **Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death.** *New England Journal of Medicine* 363 (15): 1410–18. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>.

APÊNDICE A- QUESTIONÁRIO DE CLARKE

- 1- Marque a alternativa que melhor descreve você (marque apenas uma):
- () Eu sempre tenho sintomas quando o meu açúcar no sangue está baixo.
(PN)
- () Algumas vezes eu tenho sintomas quando o meu açúcar no sangue está baixo. (PR)
- () Eu não tenho mais sintomas quando meu açúcar no sangue está baixo.
(PR)
- 2- Você deixou de ter alguns dos sintomas que costumava sentir quando seu açúcar no sangue estava baixo?
- () Sim (PR)
- () Não (PN)
- 3- Nos últimos seis meses, com que frequência você teve episódios de hipoglicemia (açúcar baixo no sangue) em que tenha se sentido confuso, desorientado ou apático e não conseguiu se tratar sozinho.
- () Nunca (PN)
- () Uma ou duas vezes (PR)
- () Uma vez a cada 2 meses (PR)
- () Uma vez por mês (PR)
- () Mais de uma vez por mês (PR)
- 4- No último ano, com que frequência você teve episódios de hipoglicemia (açúcar baixo no sangue) em que tenha perdido a consciência (desmaiado) ou tido convulsões, precisando de glicose intravenosa (injeção de glicose na veia) ou glucagon?
- () Nunca (PN)
- () 1 vez (PR)
- () 2 vezes (PR)
- () 3 vezes (PR)
- () 4 vezes (PR)
- () 5 vezes (PR)
- () 6 vezes (PR)
- () 7 vezes (PR)
- () 8 vezes (PR)
- () 9 vezes (PR)
- () 10 vezes (PR)
- () 11 vezes (PR)
- () 12 vezes ou mais (PR)
- 5- No último mês, com que frequência você teve medidas de glicose menores do que 70mg/dl com sintomas?
- () Nunca
- () 1 a 3 vezes
- () 1 vez por semana
- () 2 a 3 vezes por semana
- () 4 a 5 vezes por semana
- () Quase diariamente (PR)

6- No último mês, com que frequência você teve medidas de glicose menores que 70mg/dl sem sintomas?

- Nunca
- 1 a 3 vezes
- 1 vez por semana
- 2 a 3 vezes por semana
- 4 a 5 vezes por semana
- Quase diariamente (PR)

(Se resposta da 5 > que resposta da 6 = PN; se resposta da 5 < que resposta da 6 = PR)

7- Quão baixo precisa ficar o seu açúcar no sangue para você ter sintomas?

- 60-69 mg/dL (PN)
- 50-59 mg/dL (PR)
- 40-49 mg/dL (PR)
- Menores de 40 mg/dL (PR)

8- Com que frequência você consegue dizer, pelos seus sintomas, que o seu açúcar no sangue está baixo?

- Nunca (PR)
- Raramente (PR)
- Algumas vezes (PR)
- Frequentemente (PN)
- Sempre (PN)

Resultado:

3 ou menos respostas PR = percepção normal à hipoglicemia

4 ou mais resposta PR = percepção reduzida à hipoglicemia

ANEXO A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS

Título do Trabalho: Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1

Você é convidado para participar de um estudo sobre “Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1”. Este é um Projeto de Pesquisa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, da aluna de mestrado Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins. A pesquisa é coordenada pelo Professor Jefferson Luiz Brum Marques.

Por favor, leia atentamente as instruções abaixo antes de decidir se deseja participar do estudo.

O objetivo deste estudo é identificar se existe associação entre a diminuição da percepção da hipoglicemia e a disfunção autonômica cardiovascular, que é uma complicação crônica do diabetes tipo 1. Estudar esta associação pode permitir melhor entendimento dos fatores associados a hipoglicemia grave, o que pode ajudar a tornar o tratamento do diabetes mais seguro.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: revisão do prontuário para registro de dados clínicos e laboratoriais, aplicação de questionário de Clarke e realização de testes de função autonômica.

Os dados clínicos (doenças associadas, tempo de diagnóstico, tratamentos utilizados, número de hipoglicemias graves no último ano) e exames laboratoriais (hemoglobina glicada- HbA1c, dosagem da creatinina, relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina) serão coletados do prontuário. O questionário de Clarke para avaliação da percepção de hipoglicemias consiste em 8 questões de múltipla escolha. O paciente pode solicitar auxílio do entrevistador caso tenha dificuldade na leitura ou interpretação das perguntas. Não será exigida a exposição de informações que possam gerar constrangimento aos entrevistados.

Os testes para avaliação autonômica cardiovascular são feitos com aparelhos para a realização de eletrocardiograma e verificação da frequência cardíaca e pressão

arterial. São indolores, não invasivos e não geram risco direto de danos físicos ou psicológicos. não causam dor e nem riscos de se machucar. Para realizá-los, será necessário que você fique por alguns minutos deitado, levante, respire de forma profunda, sopre e faça alguns exercícios. Nós explicaremos cada um dos movimentos e ajudaremos durante o teste. Durante os testes pode ocorrer desconforto físico pela necessidade de repouso e manobras de respiração e mudança de posição, que serão realizados da forma mais breve possível e somente com o seu consentimento. Caso você solicite, poderemos interromper os procedimentos a qualquer momento.

O questionário e os testes de função autonômica serão realizados durante as consultas ambulatoriais. Não serão necessários retornos além daqueles já programados para o acompanhamento. O tempo estimado para a realização do questionário e dos testes de função autonômica é 30 minutos. A avaliação será realizada em um consultório, no intervalo entre o atendimento do paciente e a discussão dos casos entre a equipe, para evitar o aumento do tempo de permanência no ambulatório.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação. Caso a aplicação do questionário e os testes de função autonômica prolonguem a permanência dos pacientes no hospital, os possíveis custos adicionais com alimentação e deslocamento serão ressarcidos. Em caso de falta à escola ou trabalho, serão fornecidas declarações de comparecimento.

Não serão coletados exames complementares adicionais. Tanto a entrevista quanto os testes de avaliação da função autonômica serão aplicados de forma a gerar o mínimo desconforto para os pacientes e seus responsáveis.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a diminuição da percepção da hipoglicemia e a neuropatia autonômica cardiovascular, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Além disso, você tem garantido o direito a solicitar indenização.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente, serão armazenados por um período de 5 anos no computador dos pesquisadores em local seguro com acesso através de senha, somente aos pesquisadores envolvidos no estudo. Após o período de armazenamento, os dados serão eliminados. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Os participantes terão livre acesso às informações da pesquisa. Os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Os pesquisadores comprometem-se a seguir a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares. Esse Termo deve ser rubricado em todas as suas páginas e assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

O projeto de pesquisa foi submetido à Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário (HU-EBSERH) aos comitês de Ética em Pesquisa da UFSC e do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. É um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Jefferson Luiz Brum Marques, pelo telefone 48 99924-7342, IEB-CTC-UFSC (Rua Rosa 119 Apto 403, Pantanal, Fpolis-SC, 88040-270), com a pesquisadora Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins, telefone: (48) 99631-6736, e-mail jem.erbes@gmail.com, Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica, Florianópolis - SC, 88025-301) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-UFSC), pelo telefone (48) 3721-6094, ou no 4º andar do Prédio Reitoria II, sala 401, de segunda à sexta, das 7h às 19h.

Eu aceito participar desta pesquisa

Assinatura do paciente:

.....

Assinatura do pesquisador:

.....

Data:/...../.....

ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS E RESPONSÁVEIS

Título do Trabalho: Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1

Seu filho (a) é convidado para participar de um estudo sobre “Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1”. Este é um Projeto de Pesquisa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, da aluna de mestrado Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins. A pesquisa é coordenada pelo Professor Jefferson Luiz Brum Marques.

Senhores Pais: Por favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu-(sua) filho-(a) se ele-(a) deseja participar do estudo e se o Senhor-(a) concorda com que ele-(a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu-(sua) filho(a) para que seja uma decisão em conjunto.

O objetivo deste estudo é identificar se existe associação entre a diminuição da percepção da hipoglicemia e a disfunção autonômica cardiovascular, que é uma complicação crônica do diabetes tipo 1. Estudar esta associação pode permitir melhor entendimento dos fatores associados à hipoglicemia grave, o que pode ajudar a tornar o tratamento do diabetes mais seguro.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: revisão do prontuário para registro de dados clínicos e laboratoriais, aplicação de questionário de Clarke e realização de testes de função autonômica.

Os dados clínicos (doenças associadas, tempo de diagnóstico, tratamentos utilizados, número de hipoglicemias graves no último ano) e exames laboratoriais (hemoglobina glicada- HbA1c, dosagem da creatinina, relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina) serão coletados do prontuário. O questionário de Clarke para avaliação da percepção de hipoglicemias consiste em 8 questões de múltipla escolha. O paciente e seus responsáveis podem solicitar auxílio do entrevistador caso tenham dificuldade na leitura ou interpretação das perguntas. Não será exigida a exposição de informações que possam gerar constrangimento aos entrevistados.

Os testes para avaliação autonômica cardiovascular são feitos com aparelhos para a realização de eletrocardiograma e verificação da frequência cardíaca e pressão arterial. São indolores, não invasivos e não geram risco direto de danos físicos ou psicológicos. Para realizá-los, será necessário que seu filho (a) fique por alguns minutos deitado, levante, respire de forma profunda, sobre e faça alguns exercícios. Nós explicaremos cada um dos movimentos e ajudaremos durante o teste. Durante os testes de função autonômica pode ocorrer desconforto físico pela necessidade de repouso e manobras de respiração e mudança de posição, que serão realizados da forma mais breve possível e somente com o consentimento do participante.

O questionário e os testes de função autonômica serão realizados durante as consultas ambulatoriais. Não serão necessários retornos além daqueles já programados para o acompanhamento. O tempo estimado para a realização do questionário e dos testes de função autonômica é 30 minutos. A avaliação será realizada em um consultório, no intervalo entre o atendimento do paciente e a discussão dos casos entre a equipe, para evitar o aumento do tempo de permanência no ambulatório.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação. Caso a aplicação do questionário e os testes de função autonômica prolonguem a permanência dos pacientes no hospital, os possíveis custos adicionais com alimentação e deslocamento serão ressarcidos. Em caso de falta à escola ou trabalho, serão fornecidas declarações de comparecimento.

Não serão coletados exames complementares adicionais. Tanto a entrevista quanto os testes de avaliação da função autonômica serão aplicados de forma a gerar o mínimo desconforto para os pacientes e seus responsáveis.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a diminuição da percepção da hipoglicemia e a neuropatia autonômica cardiovascular, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Além disso, você tem garantido o direito a solicitar indenização.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente, serão armazenados por um período de 5 anos no computador dos pesquisadores em local seguro com acesso através de senha, somente aos pesquisadores envolvidos no estudo. Após o período de armazenamento, os dados serão eliminados. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do participante não aparecerá na publicação dos resultados. Os participantes terão livre acesso às informações da pesquisa. Os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Os pesquisadores comprometem-se a seguir a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares. Esse Termo deve ser rubricado em todas as suas páginas e assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

O projeto de pesquisa foi submetido à Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário (HU-EBSERH) aos comitês de Ética em Pesquisa da UFSC e do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. É um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Jefferson Luiz Brum Marques, pelo telefone 48 99924-7342, no IEB-CTC-UFSC (Rua Rosa 119 Apto 403, Pantanal, Florianópolis-SC, 88040-270), com a pesquisadora Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins, telefone: (48) 99631-6736 , e-mail jem.erbes@gmail.com, Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica, Florianópolis - SC, 88025-301), com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-UFSC), pelo telefone (48) 3721-6094, 4º andar do Prédio Reitoria II, sala 401, de segunda à sexta, das 7h às 19h, ou com o

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica, Florianópolis - SC, 88025-301), pelo telefone 48 – 32519092 ou pelo email: cephijg@saude.sc.gov.br.

Eu aceito que meu filho (a) participe deste estudo.

Assinatura dos pais/responsáveis:

.....

Assinatura da criança/adolescente:

.....

Assinatura do pesquisador:

.....

Data:/...../.....

ANEXO C- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS

Crianças e adolescentes de 10-13 anos

Assentimento Informado para participar da pesquisa: Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1

Nome da criança/adolescente:

.....

Olá!

Esta pesquisa é realizada por Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins, médica pediatra e endocrinologista pediátrica e Jefferson Luiz Brum Marques, professor da Universidade Federal de Santa Catarina. Você é convidado para participar da pesquisa “Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1”. Esta pesquisa é um projeto de Mestrado, da Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os seus pais ou responsáveis já aceitaram participar da pesquisa e assinaram um documento parecido com este. Você pode conversar com alguém antes de decidir se quer participar. Se você não quiser participar ou em qualquer momento da pesquisa desistir da participação no estudo, isso não prejudicará o seu tratamento ou a relação com a equipe que faz seu atendimento.

Nós queremos saber se existe relação entre a diminuição da percepção dos sintomas de hipoglicemia (glicose baixa no sangue) e a função autonômica cardiovascular em jovens com diabetes tipo 1. A percepção diminuída da hipoglicemia acontece quando a pessoa não nota que está com glicose baixa. A função autonômica cardiovascular controla nossos batimentos cardíacos e pode ser prejudicada pelo diabetes mal controlado.

Você foi escolhido para participar desta pesquisa porque tem entre 10 e 25 anos de idade e tem diagnóstico de diabetes tipo 1.

Serão coletados dados do seu prontuário (onde anotamos suas informações durante a consulta), você responderá a um questionário e pode pedir ajuda dos seus responsáveis ou dos pesquisadores para isso. O questionário tem 8 questões de múltipla escolha (você deve escolher a melhor resposta entre as opções).

Os testes para avaliação autonômica cardiovascular não causam dor e nem

riscos de se machucar. Para fazermos os testes, será necessário que você fique por alguns minutos deitado, levante, respire de forma profunda, sobre e faça alguns exercícios. Nós explicaremos cada um dos movimentos e ajudaremos durante o teste. Se você ficar desconfortável, pode pedir para pararmos os testes.

Você não vai precisar coletar sangue e não precisará vir mais vezes ao hospital para participar da pesquisa. Se você faltar a escola, nós podemos fazer uma declaração de comparecimento. Se você ficar mais tempo do que o programado no hospital, podemos pagar por sua alimentação e transporte se for necessário.

Você ou seus responsáveis podem se recusar a participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa. Ninguém ficará bravo ou desapontado com você se você disser não, a escolha é sua. Você não precisa decidir agora, pode pensar sobre isso e nos avisar. Se decidir participar, pode mudar de ideia depois e tudo continuará bem.

Se você quiser saber mais informações sobre a pesquisa, podemos falar para você e para os seus responsáveis.

Não falaremos que você está na pesquisa com mais ninguém e seu nome não irá aparecer em nenhum lugar. Quando a pesquisa estiver pronta, falaremos sobre ela para outros profissionais através de artigos e congressos, sem falar o seu nome.

Sua participação nesta pesquisa vai nos ajudar a entender melhor a percepção da hipoglicemia e a função autonômica dos pacientes com diabetes tipo 1. Entender a relação entre esses fatores pode ajudar outros médicos e pacientes a diminuir o risco de hipoglicemias graves e complicações do diabetes tipo 1.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Jefferson Luiz Brum Marques, pelo telefone 48 99924-7342, ou no IEB-CTC-UFSC (Rua Rosa 119 Apto 403, Pantanal, Fpolis-SC, 88040-270), com a pesquisadora Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins, telefone: (48) 99631-6736 , e-mail jem.erbes@gmail.com, Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica, Florianópolis - SC, 88025-301), com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-UFSC), pelo telefone (48) 3721-6094, ou no 4º andar do Prédio Reitoria II, sala 401, de segunda à sexta, das 7h às 19h, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica, Florianópolis - SC, 88025-301), pelo telefone 48 – 32519092 ou pelo email: cephijg@saude.sc.gov.br.

Eu aceito participar dessa pesquisa.

Assinatura da criança/adolescente:

.....

Assinatura dos pais/responsáveis:

.....

Assinatura do pesquisador:

.....

Data:/...../.....

ANEXO D- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADOLESCENTES

Adolescentes de 14-17 anos

Assentimento Informado para participar da pesquisa: Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1

Nome da criança/adolescente:

.....
Olá!

Esta pesquisa é realizada por Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins, médica pediatra e endocrinologista pediátrica e Jefferson Luiz Brum Marques, professor da Universidade Federal de Santa Catarina. Você é convidado para participar da pesquisa “Correlação entre Percepção Reduzida a Hipoglicemia e Função Autonômica Cardiovascular em Indivíduos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1”. Esta pesquisa é um projeto de Mestrado, da Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os seus pais ou responsáveis já aceitaram participar da pesquisa e assinaram um documento como este. Você pode conversar com alguém antes de decidir se quer participar. Se você não quiser participar ou se em qualquer momento da pesquisa desistir da participação no estudo, isso não prejudicará o seu tratamento ou a relação com a equipe que faz seu atendimento.

Nós queremos saber se existe relação entre a diminuição da percepção dos sintomas de hipoglicemia (glicose baixa no sangue) e a função autonômica cardiovascular em jovens com diabetes tipo 1. A percepção diminuída da hipoglicemia acontece quando a pessoa não nota que está com glicose baixa. A função autonômica cardiovascular controla nossos batimentos cardíacos e pode ser prejudicada pelo diabetes mal controlado.

Você foi escolhido para participar desta pesquisa porque tem entre 10 e 25 anos de idade e tem diagnóstico de diabetes tipo 1.

Se você aceitar participar da pesquisa, os seguintes procedimentos serão realizados:

- revisão do seu prontuário para coleta de dados clínicos (doenças, tempo de diagnóstico, tratamentos utilizados, número de hipoglicemias graves no último ano) e dados laboratoriais (hemoglobina glicada- HbA1c, dosagem da creatinina, relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina)

- aplicação de questionário de Clarke que consiste em 8 questões de múltipla para avaliar a percepção de hipoglicemias
- realização de testes de função autonômica. Esses testes não causam dor e nem riscos de se machucar. Para realizá-los, será necessário que você fique por alguns minutos deitado, levante, respire de forma profunda, sopre e faça alguns exercícios. Nós explicaremos cada um dos movimentos e ajudaremos durante o teste. Se você ficar desconfortável, pode pedir para pararmos os testes.

Você não vai precisar coletar sangue e nem vir mais vezes ao hospital para participar da pesquisa. Se você faltar a escola ou trabalho, nós podemos fazer uma declaração de comparecimento. Se você ficar mais tempo do que o programado no hospital, podemos pagar por sua alimentação e transporte se for necessário. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Você ou seus responsáveis podem se recusar a participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa e isso não prejudicará o seu tratamento.

Se você quiser saber mais informações sobre a pesquisa, podemos falar para você e para os seus responsáveis.

Não falaremos que você está na pesquisa com mais ninguém e seu nome não irá aparecer em nenhum lugar. Quando a pesquisa estiver pronta, divulgaremos os resultados em artigos e congressos, sem divulgar o seu nome.

Sua participação nesta pesquisa vai nos ajudar a entender melhor a percepção da hipoglicemia e a função autonômica dos pacientes com diabetes tipo 1. Entender a relação entre esses fatores pode ajudar outros médicos e pacientes a diminuir o risco de hipoglicemias graves e complicações do diabetes tipo 1.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Jefferson Luiz Brum Marques, pelo telefone 48 99924-7342, ou no IEB-CTC-UFSC (Rua Rosa 119 Apto 403, Pantanal, Fpolis-SC, 88040-270), com a pesquisadora Jéssica Mallmann Erbes Schaefer Martins, telefone: (48) 99631-6736 , e-mail jem.erbes@gmail.com, Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica, Florianópolis - SC, 88025-301), com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-UFSC), pelo telefone (48) 3721-6094, ou no 4º andar do Prédio Reitoria II, sala 401, de segunda à sexta, das 7h às 19h, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Rua Rui Barbosa,

152 - Agronômica, Florianópolis - SC, 88025-301), pelo telefone 48 – 32519092 ou pelo email: cephijg@saude.sc.gov.br.

Eu aceito participar dessa pesquisa.

Assinatura da criança/adolescente:

.....

Assinatura dos pais/responsáveis:

.....

Assinatura do pesquisador:

.....

Data:/...../.....