



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**FATORES RELACIONADOS À DIABETES TIPO 1 NA INFÂNCIA:
REVISÃO INTEGRATIVA**

**CAJAZEIRAS – PB
2015**

**CARLOS PRESLEY SANTOS NASCIMENTO
KERLIANNE KELLY COSME GOMES
SAMANTHA AZEVEDO RODRIGUES**

**FATORES RELACIONADOS À DIABETES TIPO 1 NA INFÂNCIA:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de título de Bacharel em Medicina.

Orientador: MSc. Antônio Humberto Pereira da Silva Júnior.

**CAJAZEIRAS – PB
2015**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação-(CIP)
Perpétua Emília Lacerda Pereira - Bibliotecária- CRB-15/555
Cajazeiras-PB

N244f

Nascimento, Carlos Presley Santos

Fatores relacionados à Diabetes tipo 1 na infância:
revisão integrativa/ Carlos Presley Santos Nascimento;
Kerlianne Kelly Cosme Gomes; Samantha Azevedo
Rodrigues. – Cajazeiras –PB, 2015.

51f. il.

Orientador: Me. Antônio Humberto Pereira da Silva
Júnior.

Monografia (Graduação em Medicina) –
UFCG/CFP

1. Crianças. 2. Diabetes Tipo 1. 3. Doença Autoimune.
4. Causas de Diabetes. 5. Fatores Ambientais.

I. Silva Júnior, Antônio Humberto Pereira da. II.
Gomes, Kerlianne Kelly Cosme. III. Rodrigues,
Samantha Azevedo. IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU: 616.379-008.64

**CARLOS PRESLEY SANTOS NASCIMENTO
KERLIANNE KELLY COSME GOMES
SAMANTHA AZEVEDO RODRIGUES**

**FATORES RELACIONADOS À DIABETES TIPO 1 NA INFÂNCIA:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de título de Bacharel em Medicina.

Orientador: MSc Antônio Humberto Pereira da Silva Júnior.

Aprovado em 03 de agosto de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Antônio Humberto P. da Silva Jr.

MSc Antônio Humberto Pereira da Silva Júnior

Francisco J. C. Figueiredo

Francisco José Figueiredo

Ricardo Lourenço Coelho

Esp. Ricardo Lourenço Coelho

**CAJAZEIRAS - PB
2015**

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter nos dado discernimento e coragem para enfrentarmos a longa caminhada que foi essa formação na educação médica.

Às nossas mães que sempre nos apoiaram e nos incentivaram em nossas decisões.

“Importante, em verdade, é o homem que está na arena, com a face coberta de poeira, suor e sangue, que luta com bravura, erra e, seguidamente, tenta atingir o alvo. É aquele, no sucesso, melhor conhece o triunfo final dos grandes feitos e que, se fracassa, pelo menos falha com ousadia, de modo que o seu lugar jamais será entre as almas tímidas, que não conhecem nem a vitória, nem a derrota.”

Theodore Roosevelt

NASCIMENTO, C. P. S; GOMES, K. K. C; RODRIGUES, S. A. **Fatores relacionados à diabetes tipo 1 na infância:** revisão integrativa. 2015. 51f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2015.

RESUMO

A Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1A) é uma patologia autoimune, caracterizada pela destruição de células beta pancreáticas, produtoras de insulina. É uma doença multifatorial de caráter genético, com herança do tipo poligênica. Ela é considerada uma das principais enfermidades autoimunes na infância, por apresentar uma alta prevalência nessa fase. Suas manifestações variam de acordo com associação de fatores ambientais e predisposição genética que os indivíduos apresentam. Na literatura, diversos são os artigos que expõem esses fatores influenciando na precipitação e no desenvolvimento da DM1A. O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise, na forma de revisão integrativa bibliográfica, sobre o conhecimento já construído das pesquisas dos fatores que se associam ao DM1A na infância, com o intuito de listar e analisar a relevância de cada fator no desenvolvimento dessa doença. Os fatores analisados podem ser classificados em: desencadeante, protetor e que não interfere no curso da doença. A infecção materna por enterovírus durante a gestação, baixos níveis de vitamina D durante a gestação, relação do mês de nascimento e localização geográfica e exposição precoce à proteína de leite de vaca podem ser considerados como fatores desencadeantes. A amamentação funciona como um discreto fator protetor para DM1A. O atraso na introdução do glúten na alimentação de crianças e a introdução de fórmulas extensamente hidrolisadas em lactentes não conferem proteção para DM1A.

Palavras-chave: Crianças. Diabetes Tipo 1. Doença autoimune. Causas de diabetes. Fatores ambientais. HLA.

NASCIMENTO, C. P. S; GOMES, K. K. C; RODRIGUES, S. A. **Factors related to type 1 diabetes in childhood: an integrative review.** 51f. 2015. Final Paper (Undergraduate Course in Medicine) – Federal University of Campina Grande, Cajazeiras, 2015.

ABSTRACT

The Type 1 Diabetes (T1D) is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic cells insulin producer. It is a multifactorial disease of genetic character, with polygenic inheritance type. It is considered one of the main autoimmune diseases in childhood, which present a high prevalence in this phase. Its manifestations vary according to association of environmental factors and genetic predisposition that people have. In the literature, there are many articles that expose these factors influencing the occurrence and the development of T1D. The aim of this study was an analysis in the form of an integrative review on the knowledge already built of the research of the factors that are associated with T1D in children, in order to list and analyze the relevance of each factor in the development of this disease. Factors analyzed can be classified as: trigger, protector and not interfere in the course of the disease. Maternal infection by enteroviruses during pregnancy, low levels of D vitamin during pregnancy, month of birth and relationship of geographic location and early exposure to cow's milk protein can be considered as trigger factors. Breastfeeding works as a discrete protective factor for T1D. The delay in the introduction of gluten in the diet of children and the introduction of extensively hydrolyzed formulas in infants does not provide protection for T1D.

Keywords: Children. Type 1 Diabetes. Autoimmune disease. Causes of diabetes. Environmental factors. HLA.

LISTA DE FIGURA E QUADROS

Figura 1: Representação do cromossomo, identificando as classes I, II e III do MHC (Silva, M. E. R. <i>et al.</i> , 2008).	15
Quadro 1 – Especificidades sobre os artigos analisados quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.	23
Quadro 2 – Apresentação da síntese do artigo número 1 da revisão integrativa	42
Quadro 3 – Apresentação da síntese do artigo número 2 da revisão integrativa	43
Quadro 4 – Apresentação da síntese do artigo número 3 da revisão integrativa	44
Quadro 5 – Apresentação da síntese do artigo número 4 da revisão integrativa	45
Quadro 6 – Apresentação da síntese do artigo número 5 da revisão integrativa	46
Quadro 7 – Apresentação da síntese do artigo número 6 da revisão integrativa	47
Quadro 8 – Apresentação da síntese do artigo número 7 da revisão integrativa	47
Quadro 9 – Apresentação da síntese do artigo número 8 da revisão integrativa	49

LISTA DE ABREVIACÕES

25-OH D:	Derivado da Vitamina D
AAB+:	Indivíduos com pelo menos 1 auto-anticorpo relacionado à DM1A
APC:	Célula Apresentadora de Antígeno
BI:	Insulina Bovina
BLG:	Beta-Lactoglobulina
BSA:	Albumina do Soro Bovino
CAS:	Alfa-caseína
CAV16:	Coxsackie A16
CBV3:	Coxsackie B3
DM1A:	Diabetes Mellitus Tipo 1
EBV:	Epstein-Barr vírus
EUA:	Estados Unidos da América
EV11:	Echovirus 11
GAD:	Auto Anticorpo contra Descarboxilase do Ácido Glutâmico 65
HLA:	Antígenos Leucocitários Humanos
IA 2:	Auto Anticorpo contra Tirosina Fosfatase
IAA:	Anticorpo Anti-Insulina
IC:	Intervalo de Confiança
ICA:	Auto Anticorpo Antiilhotas
IgA:	Imunoglobulina A
IgG:	Imunoglobulina G
IgM:	Imunoglobulina M
IL-1:	Interleucina 1
IL-2:	Interleucina 2
IL2RA:	Gene Interleucina-2- receptor-alfa
INF-γ:	Interferon gama
LV:	Leite de Vaca
MBE:	Medicina Baseada em Evidência
MHC:	Complexo Principal de Histocompatibilidade
OMS:	Organização Mundial de Saúde
OR:	Odds Ratio

PBE: Prática Baseada em Evidências
RR: Risco Relativo
TNF: Fator de Necrose Tumoral
TT: Toxóide do Tétano
Vit. D: Vitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DM1A	13
2.2 FISIOPATOLOGIA DA DM1A	14
2.3 FATORES DE RISCO PARA DM1A	14
2.3.1 Fatores Genéticos	14
2.3.2 Fatores Ambientais	17
2.4 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIA – PBE	17
3 MATERIAS E MÉTODOS	19
3.1 TIPO DE ESTUDO	19
3.2 CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA	19
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1 ESPECIFICIDADES SOBRE OS ARTIGOS ANALISADOS	22
4.2 EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE OS FATORES DE RISCO PARA DM1A NA INFÂNCIA NOS ARTIGOS AVALIADOS	24
4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO SOBRE A RELEVÂNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA DT1 NA INFÂNCIA	30
5 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICES	40
APÊNDICE 1 – SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA - MODELO	41
APÊNDICE 2 – MATRIZES DE SÍNTESE DOS ARTIGOS DE 1 A 9 SELECIONADOS (Elaborada pelos autores)	42
ANEXO	50
ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (URSI, 2005)	51

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1A) é uma patologia autoimune, caracterizada pela destruição das células beta do pâncreas, produtoras de insulina, mediada pelos linfócitos T-auxiliares. Trata-se de uma doença de caráter genético, de herança multifatorial, cujas manifestações fenotípicas são muito variadas, dentre as quais, a associação com outras patologias autoimunes, principalmente, relativas aos haplótipos dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) (HISSA *et al.*, 2006).

A DM1A é considerada uma das principais enfermidades autoimunes na infância. Nessa fase, essa patologia tem uma apresentação bimodal com o primeiro pico na faixa etária de 4-6 anos e o segundo na faixa etária de 10-14 anos. Por essa característica, a DM1A é conhecida por diabetes juvenil, e não há diferença na prevalência entre os sexos (HISSA *et al.*, 2006).

Os fatores ambientais têm como principal função acelerar ou precipitar o surgimento da clínica da DM1A, podendo agir diretamente sobre o pâncreas ou estimular ações imunes anormais que induzem a destruição das células betas (WU *et al.*, 2013).

Não se sabe ao certo qual gatilho pode ou não desencadear o processo de autoimunidade da DM1A, porém fatores como infecções virais, hábitos alimentares, comportamento materno na gestação, localização geográfica do indivíduo com predisposição genética, entre outros já são estudados como agentes que podem influenciar na sua manifestação clínica (HISSA *et al.*, 2006).

Pode-se dizer que a evolução clínica da DM1A é dividida em 6 fases distintas de um processo fisiopatológico longo, no qual apenas na fase 5 se inicia as manifestações clínicas que afetam o indivíduo e, é nessa que se faz necessário o início de insulino-terapia. (WHERRETT, 2009).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão integrativa dos fatores ambientais que estejam relacionados com o surgimento e a progressão da DM1A na infância, avaliando o uso potencial das terapias disponíveis, para se buscar cada vez mais uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos, e atualizar o conhecimento acerca do tema estudado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DM1A

A Diabetes Mellitus Tipo 1 é uma doença bastante conhecida e, atualmente, cerca de 70.000 novos casos são diagnosticados na faixa etária infantil por ano em todo mundo (LARSSON *et al.*, 2014).

Apesar do crescente aumento da Diabetes Mellitus Tipo 2, a DM1A continua sendo o principal tipo que acomete os infantes. Devido a este fato, a Organização Mundial de Saúde (OMS) verificou uma necessidade de realizar um projeto que analisa a incidência mundial de DM1A na infância, esse foi intitulado de Projeto Diamante e iniciado em 1990. O projeto publicou o primeiro relatório no ano de 2000 estimando que 4,5% das crianças do mundo apresentavam diagnóstico de DM1A. Concluiu ainda que os países com menores incidências foram China e os da América do Sul, sendo essa $<1/100.000$ por ano, e os com maiores incidências foram Sardenha, Finlândia, Suécia, Noruega, Portugal, Reino Unido, Canadá e Nova Zelândia com incidência $>20/100.000$ por ano. A faixa etária que o projeto evidenciou maior incidência da DM1A variou de 10-14 anos de idade, além de ter mostrado que ocorreu uma variação da incidência da doença em populações da mesma etnia, justificado pela variabilidade genética ou por exposição a diferentes fatores ambientais (MAAHS *et al.*, 2010).

Segundo a OMS, no período compreendido entre 1987 e 1991, a cidade de São Paulo apresentou uma incidência na qual para cada 100.000 crianças, 7,6 eram diagnosticadas com Diabetes Mellitus Tipo 1. Prevalência essa, que aumentou aproximadamente 10 vezes num período de 10 anos (1996 – 2006) na cidade de Bauru (COBAS *et al.*, 2013).

De acordo com a tendência atual de crescimento da DM1A na população infanto-juvenil do mundo, a incidência deverá aumentar aproximadamente 2-5%, principalmente nos menores de 5 anos, a cada ano, o que sugere que em 20 anos essa população de crianças com DM1A dobrará de tamanho. (WHERRETT, 2009). Sendo um dado importante, pois em países onde o Sistema de Saúde é de responsabilidade do Estado, como no Brasil, o impacto econômico que já é grande atualmente, passará a ser ainda maior em poucos anos, com o aumento do número de doentes (COBAS *et al.*, 2013).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA DM1A

A DM1A é uma patologia do tipo autoimune, na qual as manifestações clínicas aparecerão após a destruição crônica das células β , que são produtoras de insulina localizadas nas ilhotas pancreáticas (MAITRA *et al.*, 2005).

Para que a doença ocorra é necessário que o indivíduo seja geneticamente suscetível e que fatores ambientais sejam o gatilho para levar a autoimunidade (PITELLA *et al.*, 2006).

A fisiopatologia da DM1A se desenvolve em 6 fases. A primeira fase se caracteriza pela predisposição genética. A segunda fase consiste na exposição a um ou mais fatores ambientais que desencadearão a destruição das células β pancreáticas. A terceira fase é definida por glicemia em níveis normais associada a presença de auto anticorpos específicos: ICA 512 (Anticorpo Antiilhotas)/ IA-2 (Anticorpo contra Tirosina Fosfatase), IAA (Anticorpo Anti-Insulina) e GAD (Anticorpo contra Descarboxilase do Ácido Glutâmico). Na quarta fase é observado um déficit na secreção de insulina ao se administrar grande quantidade de glicose endovenosa. Na quinta fase é onde começam a surgir os sintomas clínicos da doença, devido a grande diminuição das células produtoras de insulina, mas com presença de peptídeo C, já que ainda haverá células β presentes e atuantes. Na sexta fase ocorrerá a perda total da produção de insulina, com consequente negatividade do peptídeo C (WHERRETT, 2009).

Após o gatilho, o dano às células β ocorrerá mediado por linfócitos T CD4+ (TH1), que ativarão os linfócitos T CD8+ e os macrófagos. Estes destruirão diretamente as células β . Além disso, os linfócitos T CD4+ produzem citocinas inflamatórias que também atuam ativando os macrófagos. Por sua vez, os macrófagos também produzem citocinas inflamatórias (TNF e IL-1), que induzirão as células β a sofrerem apoptose, que também pode ser induzida pela produção de INF- γ pelos linfócitos. Nos estágios iniciais, pode-se observar histologicamente a insulinite, que se caracteriza pela presença de infiltrados de linfócitos (T CD4+ e T CD8+) associados à necrose celular nas ilhotas de Langerhans (MAITRA *et al.*, 2005).

2.3 FATORES DE RISCO PARA DM1A

2.3.1 Fatores Genéticos

É sabido que há uma predominância de DM1A em alguns grupos de etnias específicas, como também, existe uma correlação entre pessoas com um dado grau de parentesco que

desenvolvem essa patologia. Por se tratar de uma desordem multifatorial, nos gêmeos univitelinos, haverá cerca de 30% de concordância para o desenvolvimento da DM1A (PITELLA *et al.*, 2006). Já em Silva *et al.*, (2008), observamos uma concordância de até 50%, sugerindo divergências na literatura.

Atualmente, mais de 20 *loci* já foram associados a DM1A. Destes, mais de 50% estão localizados no *locus* dos genes pertencentes à síntese dos peptídeos relacionados ao MHC e os demais, são denominados de genes NÃO – MHC (MAITRA *et al.*, 2005).

O sistema HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) compreende uma região com o comprimento de 3600kpb situado no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que também pode ser chamado de *locus* IDDM1 (SILVA *et al.*, 2008). O MHC é o maior responsável pela transmissão genética da DM1A, principalmente os genes presentes da classe II. Os haplótipos DRB1, DQA1 e DQB1 são os mais citados no desenvolvimento de DM1A. O MHC está localizado no braço curto do cromossomo 6, representado na Figura 1 (REGNÉLL, 2013). Outros *loci* de suscetibilidade também podem ser encontrados nos cromossomos 1, 2 e 11 (SILVA *et al.*, 2008).

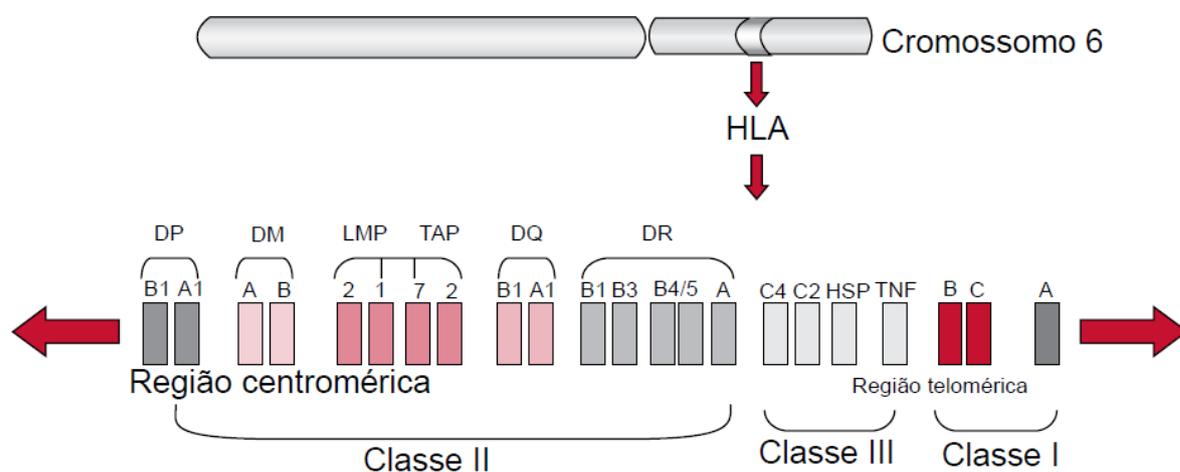


Figura 1: Representação do cromossomo, identificando as classes I, II e III do MHC (Silva, M. E. R. *et al.*, 2008).

De acordo com Silva *et al.*, (2008), a classe II do MHC, que constitui a região correspondente ao centrômero do cromossomo 6, atuará na resposta imune como célula processadora e apresentadora de antígeno (APC) aos linfócitos T.

O genótipo que confere maior risco, mesmo quando se apresenta isolado, é o genótipo heterozigoto DR3/DQ2, que nada mais é do que DRB1*0301/DQA1*0501 – DQB1*0201 ou DR4/DQ8, ou seja, DRB1*0401 ou DRB1*0405/DQA1*0301 – DQB1*0302 (REGNÉLL,

2013). O segundo genótipo que confere maior risco é o DR*04 em homozigose e o terceiro o DR*03 também em homozigose (SILVA *et al.*, 2008). Os alelos DQ6.4, DQ5.1 e DQ6.3 irão conferir risco elevado para o desenvolvimento da DM1A apenas quando estiverem em associação com DQ2 ou DQ8 (Regnéll, 2013).

Em um estudo realizado, apenas 20% da população apresentava os genes DRB1*1501/DQA1*0102 – DQB1* 06:02, também chamado de DR2/DQ6, e desses, 1% apresentou DM1A em maiores de 10/12 anos de idade, sendo então considerado um fator protetor (Regnéll, 2013). Também são considerados protetores os alelos DRB1*0403, DRB1*0406 e DRB1*0407. Os genes DRB1*0402 e DRB1*0404 não influenciam na predisposição à DM1A, já os DRB1*0401, DRB1*0405, DQA1*0301, DQA1*0302, DQA1*0501 e DQB1*0201 são considerados predisponentes. Vale salientar que essa sequência de riscos é mais observada em populações caucasianas, podendo variar em outras etnias. Porém em alguns genótipos como DRB1*11 e DRB1*15 não observamos essa diferença, sendo globalmente considerados protetores (SILVA *et al.*, 2008).

Acredita-se as moléculas expressas pelo sistema HLA da classe II do MHC agirá como protetor para DM1A quando atuar como junto com antígenos inibindo a autoimunidade, e agirá como predisponente quando atuar junto com os antígenos estimulando a autoimunidade (SILVA *et al.*, 2008).

Dos genes estudados, que influenciam no desenvolvimento de DM1A, fora do complexo MHC o mais evidente é o gene da insulina (INS) que se apresenta no cromossomo 11, numa região denominada IDDM2 e pode chegar a ser responsável 10% da predisposição genética (REGNÉLL, 2013; SILVA *et al.*, 2008). Quanto mais a região promotora desse gene apresentar polimorfismo, mais intensa será a associação com a doença. Existe, também, ação do gene CTLA-4, denominado locus IDDM12, o qual é responsável por produzir o receptor inibidor das células T. Em alguns portadores de DM1A, verificou-se a presença de alterações nesse receptor que o impediam de realizar sua devida função, reduzindo a filtragem de linfócitos T auto-reativos. Com a mesma função do CTLA-4 também encontramos o PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase, non receptor 22), que se localiza no cromossomo 1p13. Ainda podemos encontrar o SUMO4, o NEUROD1 e o receptor de vitamina D. O primeiro fica localizado no cromossomo 6q25, denominado locus IDDM5, tendo participação em outras doenças autoimunes além da DM1A. O segundo se localiza no cromossomo 2q31-35 (IDDM7, IDDM12 e IDDM13), responsável pela codificação do fator de transcrição do gene da insulina. O terceiro necessita de mais estudos que comprovem quais polimorfismos estão envolvidos (MAITRA *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2008).

Outro gene não-MHC que também influencia na autoimunidade da DM1A é o IL2RA (Interleucina-2- receptor-alfa), que age produzindo interleucina-2 (IL-2), as quais tem função de agir na sobrevivência e crescimento das células T reguladoras. Defeitos nesse gene irão acarretar prejuízos de regulação das células T (REGNÉLL, 2013).

2.3.2 Fatores Ambientais

Diversos estudos epidemiológicos tem avaliado principalmente o efeito de infecções virais e/ou bacterianas, no desencadeamento de lesões nas células pancreáticas, seguindo dois processos básicos (PITELLA *et al.*, 2006). O primeiro deles consiste na liberação de antígenos das células betas devido ao dano tecidual direto, gerando inflamação. O segundo afirma que as partículas infecciosas mimetizam proteínas semelhantes aos auto-antígenos, dessa forma a resposta imunológica desenvolve uma reação cruzada com as células do hospedeiro, desenvolvendo assim uma lesão tecidual (MAITRA *et al.*, 2005).

Outros fatores que estão sendo estudados como precipitantes da DM1A são: uso de substâncias como drogas, venenos, toxinas entre outros, assim como a avaliação da dieta, exposição ao leite de vaca e ao glúten, dentre outros (PITELLA *et al.*, 2006; REGNÉLL, 2013).

2.4 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIA – PBE

A Prática Baseada em Evidências (PBE), atualmente tão difundida e utilizada como guia de desenvolvimento de novas técnicas nas diversas áreas da ciência, teve início no Reino Unido através dos estudos do epidemiologista Archie Cochrane (TOLEDO, 2008). Consiste na utilização de novos métodos desenvolvidos através de estudos científicos sendo aplicados criteriosamente na prática clínica e, observando se os resultados obtidos condizem ou não com os evidenciados no estudo.

Na área médica, a utilização da PBE é conhecida como Medicina Baseada em Evidências (MBE). Ela se fundamenta na associação de forma racional da experiência clínica já existente, somada à aplicação crítica da informação científica de novos estudos desenvolvidos. E resulta em uma melhoria do resultado do assistencialismo médico, elevando assim, cada vez mais os níveis de atendimento dos pacientes (LOPES, 2000).

É importante destacar que, na MBE, só haverá aplicabilidade daquelas evidências com embasamento de boa validade interna e externa para que assim sejam qualificadas para a prática clínica (EL DIB, 2007).

Para realizar uma aplicação ideal da MBE é necessário seguir passos rigorosos com a finalidade de evitar a ocorrência de vieses durante a formulação. Primeiramente, é necessária a elaboração de uma boa situação clínica e sua análise bem estipulada quanto à ocorrência da situação, realização da intervenção e resultados obtidos após a intervenção. Dessa forma, tem-se uma situação base para comparação. Após isso, é necessário estipular os tipos de estudos que se deve levar em maior consideração para a situação em análise e os seus níveis de evidência (EL DIB, 2007).

Esses níveis de evidências se adequam a cada situação em análise, dessa forma é possível afirmar que eles apresentam uma hierarquia variável. No caso da MBE, a classificação de níveis mais utilizada é: Nível I sendo as revisões sistemáticas com ou sem metanálises; Nível II sendo ensaios clínicos com mais de 1000 pacientes; Nível III ensaios clínicos com menos de 1000 pacientes; Nível IV sendo estudos de coorte; Nível V sendo estudos de caso-controle; Nível VI sendo séries de casos; Nível VII sendo os relatos de caso; e Nível VIII sendo opiniões de especialistas, pesquisas com animais e pesquisas *in vitro* (EL DIB, 2007).

3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

A revisão integrativa se constitui num método de pesquisa, no qual é feita a análise de diversos estudos com elevada importância científica, com a finalidade de aperfeiçoar a prática clínica, além de gerar dúvidas que possibilitem futuras pesquisas (Mendes *et al.*, 2008). Este foi o contexto escolhido pelos autores para a realização do presente trabalho.

3.2 CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Para a realização de uma revisão integrativa bem estruturada é necessário que se siga rigidamente as etapas instituídas na literatura. Contudo, ainda não há uma uniformidade quanto a essas etapas pelos autores (MENDES *et al.*, 2008). Dessa forma, foram adotadas as seis seguintes etapas estabelecidas por Mendes *et al.*, (2008):

1ª ETAPA: Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa:

Nessa etapa inicial irá surgir o questionamento propulsor para a elaboração da revisão integrativa. Iniciar-se-á a elaboração de um problema ou formação de uma hipótese relevante que necessite de análise no tema. A identificação desse tema deverá ser efetuada de forma clara e bem estabelecida para facilitar o desenvolvimento de toda estruturação da pesquisa (MENDES *et al.*, 2008).

Dito isto, é possível afirmar que a escolha do tema desse trabalho sobre os fatores relacionados à Diabetes Mellitus Tipo 1 na infância foi movido pelo seguinte questionamento: Diante da grande incidência de DM1A na infância, quais os fatores que influenciam nas diferentes manifestações clínicas da DM1A nos indivíduos predispostos geneticamente?

2ª ETAPA: Busca na literatura:

Essa etapa consiste na pesquisa dos artigos existentes na literatura sobre o tema selecionado e a escolha dos artigos que são coerentes para a revisão. Sendo assim, quanto maior o número de artigos sobre o tema selecionado, maior a necessidade de uma seleção mais criteriosa, para evitar o surgimento de vieses de seleção (MENDES *et al.*, 2008).

Essa pesquisa foi realizada na base de dados internacional PubMed (Medical Published - service of the U.S. National Library of Medicine), na Biblioteca Virtual de Saúde

(BVS): LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências e Saúde), *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*) e COCHRANE.

Na busca no PubMed foram usadas as palavras-chaves em inglês: children, type 1 diabetes. Na procura dos artigos foi utilizado o operador lógico “AND” para a combinação dos termos já citados, na qual foram encontradas 17.728 publicações. Foram usados como critérios de inclusão os seguintes filtros: Humans, 10 years, free full text, clinical trial, comparative study, randomized controlled trial, multicenter study, controlled clinical trial, systematic review, scientific integrative review.

O número de publicações passou a ser de 547. Foi realizada a leitura dos títulos e seleção de acordo com a relação com a temática. Os artigos se reduziram para 99. A busca na base de dados foi realizada no dia 10 de março de 2015.

No LILACS foram utilizadas as mesmas palavras-chaves em português com o mesmo operador lógico, resultando em 200 artigos. Após a utilização dos filtros: Diabetes mellitus tipo 1, estudos de casos e controles, ensaio clínico controlado, estudo de coorte, revisão sistemática, texto completo, artigo, 10 últimos anos e humanos, o número de artigos passou a ser 10. A busca na base de dados foi realizada no dia 10 de março de 2015.

No *Scielo*, após uso das palavras-chaves e do operador lógico citados anteriormente, foram obtidos 12 artigos sem utilização de filtros. A busca na base de dados foi realizada no dia 10 de março de 2015.

No COCHRANE, após o uso das palavras-chaves acima citadas com o operador lógico, sem a utilização de filtros, foi encontrado apenas 1 artigo. A busca na base de dados foi realizada no dia 10 de março de 2015.

3ª ETAPA: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Esse passo será responsável pelo refinamento na seleção dos artigos listados na etapa anterior.

Dos artigos citados, realizou-se a leitura completa dos resumos e, com isso, reduziu-se a quantidade de artigos para 50. Por fim, realizou-se a leitura na íntegra dos artigos e, desses, foram selecionados apenas aqueles que apresentaram tema condizente ao escolhido na 1ª etapa. Foram incluídos apenas estudos do tipo: metanálise, ensaio clínico, coorte e caso-controle. Após todas as etapas foram selecionados 8 artigos referentes à base de dados PubMed. Das demais bases não foram selecionados artigos.

4ª ETAPA: Categorização dos estudos:

Nessa fase ocorrerá a seleção das informações relevantes de cada artigo selecionado, com o objetivo de organizar as informações obtidas pelas suas relevâncias (analisando tipo de

estudo, nível de evidência, amostra envolvida e outros parâmetros) para facilitar o acesso às informações (MENDES *et al.*, 2008).

Foi realizada a análise dos dados dos artigos através da utilização de quadros com os seguintes tópicos: título do artigo original, design metodológico do estudo, avaliação do nível de evidência, dos objetivos e dos resultados encontrados. Essa ferramenta foi validada por Ursi (2005), está demonstrada em ANEXO.

5ª ETAPA: Análise e interpretação dos resultados:

Nessa etapa, é necessário destacar os resultados mais relevantes na temática encontrados, evidenciando sempre com os demais resultados obtidos no parâmetro adequado de comparação e avaliação crítica (MENDES *et al.*, 2008).

6ª ETAPA: Síntese do conhecimento obtido:

Essa fase final consiste na documentação de forma sintática de todo o processo realizado durante a formulação da revisão integrativa, incluindo a especificação de cada etapa anterior com seus respectivos resultados (MENDES *et al.*, 2008).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ESPECIFICIDADES SOBRE OS ARTIGOS ANALISADOS

Os artigos selecionados estão classificados quanto ao nome artigo, autores, ano de publicação, objetivos e nível de evidência segundo El Dib (2007) no quadro 1, obtido a partir das matrizes de síntese (ANEXO).

As publicações dos 8 artigos variaram do ano de 2008 a 2014, nos seguintes periódicos: The New England Journal of Medicine (1 artigo), The Journal of the American Association (1 artigo), Diabetes Journals (1 artigo), Pediatric Diabetes (1 artigo) e Diabetes Care (4 artigos). Essas revistas englobam assuntos relacionados à diabetes, sua prevalência na população pediátrica e assuntos que envolvem outros aspectos interdisciplinares no campo da medicina.

O espaço amostral dos artigos abordou de 94 a 11.486 indivíduos, sempre envolvendo a população pediátrica, de recém-nascidos até jovens (<18 anos).

Segundo El Dib (2007), esses 8 artigos podem ser classificados com o nível de evidência variando de I a V: metanálise, ensaio clínico com $n > 1000$, ensaio clínico com $n < 1000$, coorte e caso controle (QUADRO 1).

Quadro 1 – Especificidades sobre os artigos analisados quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.

Autores	Título, Idioma e Periódico	Objetivo	Tipo de Pesquisa	Nível de Evidência
KNIP, M. et al., 2014 (Artigo 1)	Hydrolyzed infant formula and Early β -Cell Autoimmunity: A Randomized Clinical Trial. Inglês The Journal of The American Medical Association	Testar hipótese que o desmame para fórmula extensamente hidrolisada diminui a incidência cumulativa de auto anticorpos associados a diabetes em crianças novas.	Ensaio Clínico Randomizado	II
SORENSEN, I. M. et al., 2012 (Artigo 2)	Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring Inglês Diabetes Journals	Relatar a associação entre os baixos níveis de 25-OH D durante a gravidez com o alto risco de desenvolver DM1A na sua prole.	Caso-controle	V
KAHN, H. S. et al., 2009 (Artigo 3)	Association of Type 1 Diabetes With Month of Birth Among U.S. Youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study Inglês Diabetes Care	Analisar a influência do ambiente sazonal do nascimento na incidência de diabetes de indivíduos jovens nos EUA.	Coorte	IV
KNIP, M. et al., 2010 (Artigo 4)	Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity Inglês The New England Journal of Medicine	Avaliar se a suplementação do leite materno com fórmula de caseína altamente hidrolisada diminui a incidência de auto-anticorpos para DM1A.	Caso-controle	V
LUOPAJÄRVI, K. et al., 2008 (Artigo 5)	Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. Inglês Pediatric Diabetes	Analisar se o desenvolvimento de resposta humoral às proteínas do leite da vaca, na primeira infância, tem relação com o desenvolvimento de DM1A futuramente.	Caso-controle	V
VISKARI, H. et al., 2012 (Artigo 6)	Maternal Enterovirus Infection as a Risk Factor for Type 1 Diabetes in the Exposed Offspring Inglês Diabetes Care	Avaliar se gestantes infectadas por enterovírus podem ter o risco aumentado de gerar filhos com DM1A.	Coorte	IV
CARDWELL, C. R. et al., 2012 (Artigo 7)	Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. Inglês Diabetes Care	Analisar se a amamentação é um fator protetor contra DM1A	Metanálise	I
HUMMEL, S. et al., 2011 (Artigo 8)	Primary Dietary Intervention Study to Reduce the Risk of Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes: The BABYDIET study. Inglês Diabetes Care	Avaliar se o retardo na introdução do glúten em crianças geneticamente predispostas diminui o risco de DM1A.	Ensaio Clínico Randomizado	III

4.2 EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE OS FATORES DE RISCO PARA DM1A NA INFÂNCIA NOS ARTIGOS AVALIADOS

A escolha dessa temática para estudo foi baseada no atual aumento da incidência dessa patologia na infância e da sua ampla variação de manifestações clínicas que é desencadeada e/ou exacerbada por diferentes fatores ambientais os quais atuam sobre o indivíduo geneticamente predisposto, ou seja, aquele que conforme sua etnia apresenta genes presentes nos *loci* MHC ou não-MHC, que através de gatilhos ambientais desencadearão a autoimunidade das ilhotas pancreáticas.

Diversos foram os fatores ambientais estudados e que estão diretamente relacionados a manifestação da DM1A. Os selecionados para essa revisão tiveram como base de estudo os seguintes temas: uso de fórmulas infantis; influência na prole do nível sérico de vitamina D na gestante; relação do mês de nascimento com a incidência de DM1A; influência de infecção por enterovírus em gestantes; e retardo na introdução do glúten na alimentação das crianças.

De acordo com Knip *et al.*, (2014), os resultados obtidos pela análise da introdução precoce de fórmula extensamente hidrolisada em detrimento à introdução de leite de vaca na dieta de infantes foi baseado numa seleção em 2159 crianças, sendo desses 1142 do sexo masculino e 1017 feminino, os quais apresentavam genótipos confirmadamente favoráveis ao desenvolvimento de DM1A. Foi realizada a randomização desses participantes, dispondo 1078 no grupo experimental (uso de fórmula extensamente hidrolisada) e 1081 no grupo controle (uso de fórmula a base de leite de vaca). O tempo médio de seguimento para análise do surgimento de auto anticorpos foi de 7 anos (variando de 3 meses a 10,3 anos). A aderência ao estudo foi constatada pela análise dos níveis de anticorpos contra proteína do leite de vaca, a qual demonstrou níveis distintos entre os grupos.

Houve exposição à fórmula de cerca de 80% dos participantes do grupo experimental e de 80,9% no grupo controle. Fizeram uso da mesma por cerca de 10,2 semanas (IC 95%, 9.7–10.8) no grupo experimental e 11,7 semanas (IC 95%, 11.1–12.3) no grupo controle ($P < 0,001$). A introdução dessa fórmula teve início a partir do 2º mês de vida (IC 95%, 1.8–2.1) no grupo experimental e do 1,8º mês de vida (IC 95%, 1.6–1.9) no grupo controle ($P = 0.05$) (KNIP *et al.*, 2014).

Ainda nesse estudo, constatou-se que 139 crianças, equivalentes a 13.4% (IC 95%, 11.3% – 15.5%) dos indivíduos do grupo experimental, apresentaram dois ou mais autoanticorpos de auto imunidade, em detrimento a 117 crianças, que equivalem a 11.3% (IC

95%, 9.4% – 13.2%), do grupo controle. Também demonstrou que no mínimo um auto anticorpo foi encontrado em 431 infantes do grupo experimental (41.6%; IC 95%, 38.6% – 44.6%) contra 414 do grupo controle (40.0%; IC 95%, 37.0% – 43.0%). Mostrou também que, ao todo, 136 das 256 crianças que apresentaram mais de 2 auto anticorpos continham em sua primeira amostra a presença de apenas um auto anticorpo (KNIP *et al.*, 2014).

O acompanhamento do crescimento linear e ganho de peso dos indivíduos estudados foi realizado e observou-se que ocorreram dentro do padrão de normalidade sem haver diferenças relevantes entre os grupos. Observou-se que ocorreu uma menor incidência de otite média nos indivíduos que fizeram uso de fórmula extensamente hidrolisada em comparação aos infantes que fizeram uso da fórmula a base de leite de vaca (P=0.04). Os demais efeitos adversos não apresentaram diferenças relevantes entre os dois grupos analisados (KNIP *et al.*, 2014).

Knip *et al.*, (2010) aborda o tema sobre intervenção na dieta durante a infância e o desenvolvimento tardio de autoimunidade de células betas. Ele propõe uma intervenção na introdução de suplementação na alimentação de lactentes com fórmula extensamente hidrolisada, compondo um grupo experimental, e introdução de derivados de leite de vaca para compor o grupo controle.

Esse estudo foi realizado em 15 hospitais na Finlândia, com participação de 230 infantes, com predisposição genética comprovada e, pelo menos, um parente de primeiro grau apresentando diagnóstico de DM1A. O grupo experimental continha 113 participantes e o grupo controle continha 117 participantes. A média de idade de introdução da fórmula no grupo experimental foi de 2.6 meses e de 1.1 meses no grupo controle. A média de duração da intervenção foi de 3.3 meses no grupo experimental e de 4.9 no grupo controle (KNIP *et al.*, 2010).

Nesse estudo, o desenvolvimento de DM1A ocorreu num total de 16 crianças até o acompanhamento dos 10 anos, 7 pertencentes ao grupo experimental e 9 pertencentes ao grupo controle. O risco de DM1A não foi considerado significativo na associação da intervenção na alimentação (índice do grupo experimental 0.80; IC 95% 0.30 - 2.14). Contudo foi encontrado, pelo menos, um auto anticorpo em 17 crianças do grupo experimental e em 33 do grupo controle (0.54 [IC 95% 0.29–0.95]; P=0.03). Foi encontrado dois ou mais auto anticorpos em 8 crianças do grupo experimental e em 17 do grupo controle (0.52 [IC 95% 0.21–1.17] P=0.12). Concluiu-se então que a alimentação com fórmula extensamente hidrolisada obteve uma diminuição do risco de conversão para positividade de auto anticorpos (KNIP *et al.*, 2010).

No estudo apresentado por Luopajarvi, K. *et al.*, (2008) foi analisado se há relação entre exposição às proteínas do leite da vaca de forma precoce na infância e desenvolvimento de uma resposta imune humoral que conduz ao desenvolvimento de DM1A no futuro.

Foram selecionadas 94 crianças com suscetibilidade genética para desenvolver DM1A e um parente de primeiro grau afetado, e foram divididas em 3 grupos: crianças que desenvolveram DM1A (n = 8), com pelo menos um auto-anticorpo associado a DM1A (AAB+) (n = 15), e indivíduos auto-anticorpos negativos, isto é, o grupo controle (n = 71) (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Foram medidos os níveis de IgG e IgA, da fórmula de LV integral, beta-lactoglobulina (BLG), albumina do soro bovino (BSA) e alfa-caseína (CAS) e IgG anti-insulina bovina (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Os níveis de IgA para a fórmula de LV foram diferentes com entre os três grupos aos 9 meses [3,14 (1,59-9,64), 3,38 (0,18-15,62), e 0,97 (0,27-2,13), P = 0,024]. Tais níveis foram maiores nas crianças AAB+, em comparação com as com DM1A e com o controle (P = 0,022 e P = 0,068, respectivamente) (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Foi observado um maior aumento dos níveis de IgG para BLG nas crianças que evoluíram para DM1A em relação ao controle no intervalo dos 3 aos 18 meses (P=0,028) (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Os níveis de IgA anti-BSA foram aumentados em crianças AAB+ em relação ao controle (P = 0,012) (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Os valores de IgG e IgA para CAS, IgG para LV e BSA, e IgA para BLG não diferiu entre os grupos durante o período de acompanhamento até os 36 meses de vida (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Níveis de IgG para insulina bovina (BI) foram superiores aos 18 meses de idade em crianças que desenvolveram pelo menos um auto-anticorpo associado à doença em comparação com o grupo controle [0,58 (0,49-0,79) vs. 0,34 (0,20-0,52), p = 0,022] (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Segundo Cardwell *et al.*, (2012), nos estudos onde foi verificada qualquer medida de amamentação (não-exclusiva e sem duração de tempo) houve uma redução de 18% para o risco de DM1A (OR = 0,81, IC 95% 0,72 – 0,92; P<0,001), porém havia heterogeneidade entre os estudos (I² = 63%; heterogeneidade P<0,001). Quando foram analisados estudos com baixo risco de viés, ou seja, índices de respostas elevadas e população selecionada aleatoriamente, não houve redução do risco de DM1A (OR = 1,00, IC 95% 0,89 – 1,11; P = 0,93) com pouca heterogeneidade (I² = 1%, heterogeneidade P = 0,51).

Já nos estudos com medida de tempo e amamentação não exclusiva: comparando indivíduos amamentados ≥ 2 semanas com indivíduos amamentados < 2 semanas, não houve redução significativa da associação (OR = 0,93, IC 95% 1,07 – 0,81; P = 0,32), com heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 54\%$, heterogeneidade $P < 0,001$), nos estudos com baixo risco de viés houve redução da heterogeneidade ($I^2 = 8\%$, heterogeneidade $P = 0,37$), mas com discreta alteração dos resultados (OR = 1,00, IC 95% 0,87 – 1,15; P = 0,99); comparando indivíduos amamentados ≥ 3 meses com indivíduos amamentados < 3 meses também houve pouca associação (OR = 0,88, IC 95% 0,78 – 1,00; P = 0,05), com heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 68\%$, heterogeneidade $P < 0,001$), analisando estudos com baixo risco de viés também houve discreta alteração dos resultados (OR = 0,99, IC 95% 0,86 – 1,14; P = 0,92) e pequena diminuição da heterogeneidade ($I^2 = 48\%$, heterogeneidade $P = 0,02$) (CARDWELL *et al.*, 2012).

Nos estudos onde observaram qualquer medida de amamentação exclusiva houve uma redução de 26% (OR = 0,74, IC 95% 0,64 – 0,84); $P < 0,001$), também com heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 67\%$; heterogeneidade $P < 0,001$). Analisando estudos com baixo risco de viés não houve redução significativa (OR = 0,89, IC 95% 0,78 – 1,02; P = 0,09) e com menor heterogeneidade ($I^2 = 6\%$; heterogeneidade $P = 0,38$) (CARDWELL *et al.*, 2012).

Segundo Hummel *et al.*, (2011), 150 crianças com parentes de primeiro grau diabéticos foram aleatoriamente reagrupadas no grupo de tarde exposição (n=73) e no grupo controle (n=77). Dessas apenas 120 concluíram o estudo, 63 do grupo controle e 57 do grupo de tarde exposição. Para as crianças do grupo controle, a idade média de exposição ao glúten foi de 10 e 7 meses, já para as crianças do grupo de tarde exposição foi de 11,9 meses ($P < 0,0001$). 32% das crianças do grupo controle e 26% das crianças do grupo de tarde exposição não foram expostas ao glúten no prazo determinado.

O risco cumulativo de desenvolver o anticorpo transglutaminase C, precursor da doença celíaca, foi de 14% do grupo controle (IC 95% 4,2 – 23,8) e 4% no grupo de tarde exposição (0,1 – 9,9; P = 0,1). A probabilidade de desenvolver qualquer auto anticorpo contra as células beta pancreáticas foi de 12% para o estudo geral (IC 95% 6,1 – 17,9), de 12% para o grupo controle (4,2 – 19,8) e de 13% para o grupo de tarde exposição (5,2 – 20,8; P = 0,6), sendo semelhante também os resultados para o risco de desenvolver vários auto-anticorpos: 9% para o grupo controle e 8% para o grupo de tarde exposição (P = 0,7). Aproximadamente 30% dos participantes não seguiram o protocolo estabelecido pela equipe que fez o estudo (HUMMEL, S. *et al.*, 2011).

Em Sorensen *et al.*, (2012) foi analisado se a redução dos níveis séricos gestacionais de 25-OH D (derivado da vitamina D) estava associado a uma maior probabilidade de desenvolver DM1A na infância. Esse estudo conteve um espaço amostral de 328 gestantes norueguesas, dessas 109 tiveram filhos que desenvolveram DM1A na infância, fazendo parte então do grupo dos casos, e as outras 219 mulheres tiveram filhos saudáveis e foram selecionadas aleatoriamente através de um computador, fazendo parte assim do grupo controle. Ocorreu um acompanhamento das crianças durante 15 anos.

Para análise dos níveis séricos de 25-OH D, os níveis dessa substância foram divididos em quartis: quartil 1: ≤ 54 nmol/L; quartil 2: >54 nmol/L e ≤ 69 nmol/L; quartil 3: >69 nmol/L e ≤ 89 nmol/L; quartil 4: >89 nmol/L (SORENSEN *et al.*, 2012).

O grupo dos casos apresentou um nível sérico de 25-OH D significativamente mais baixo do que o grupo dos controles (65.8 vs. 73.1 nmol/L). A probabilidade de ocorrer uma prole com DM1A foi 2 vezes maior para as gestantes com nível de 25-OH D no primeiro quartil do que no quarto quartil (OR para o primeiro quartil vs. quarto quartil 2.39 [IC 95% 1.07–5.31]; P= 0.032). O primeiro quartil teve 39 indivíduos do grupo dos casos vs. 55 do grupo controle (OR não ajustada 2.25 [IC 95% 1.14 - 4.46]; OR ajustada 2.38 [IC 95% 1.12 - 5.07]). O segundo quartil teve 31 participantes do grupo dos casos e 57 do grupo controle (OR não ajustada 1.73 [IC 95% 0.86 - 3.48]; OR ajustada 1.78 [IC 95% 0.85 - 3.74]). O terceiro quartil teve 22 componentes do grupo caso e 53 do grupo controle (OR não ajustada 1.32 [IC 95% 0.63–2.76]; OR ajustada 1.35 [IC 95% 0.63–2.89]). O quarto quartil teve 17 gestantes do grupo dos casos e 54 do grupo controle (OR não ajustada e ajustada= 1.0 [referencia]) (SORENSEN *et al.*, 2012).

No estudo desenvolvido por Kahn *et al.*, (2010), o aspecto analisado foi a relação a estação climática no mês do nascimento e sua influência na incidência de DM1A mais tardiamente. Esse estudo foi desenvolvido nos EUA em seis centros de colaboração. Houve participação de 9737 indivíduos diagnosticados com DM1A com idade inferior a 20 anos no diagnóstico, acompanhados de 1982 a 2005. Os resultados obtidos nessa análise foi que os dados não ajustados demonstraram uma redução de incidência nos indivíduos nascido no mês de outubro ($-8.3 \pm 3.2\%$) e fevereiro ($-8.6 \pm 3.4\%$) e um aumento na incidência dos nascidos no mês de maio ($+8.5 \pm 3.5\%$) e setembro ($+7.4 \pm 3.4\%$), obtendo uma confirmação nascimento-mês com um P=0.0092. Após a realização dos ajustes com as variáveis das estimativas nos meses, o nadir foi demonstrado entre os meses de novembro a fevereiro ($-2.9 \pm 1.4\%$ em Janeiro) e o pico ocorreu nos meses próximos a maio ($+3.4 \pm 1.3\%$; Risco-relativo de Maio–Janeiro [RR] 1.06 [IC 95% 1.02–1.11]).

Essa avaliação de incidência de DM1A pelo mês de nascimento não apresentou variação relevante com o sexo do indivíduo. Realizada a estratificação pela estação do ano é possível dizer que o nadir se apresentou no fim do outono ou inverno e o pico se apresentou na primavera ou início do verão (KAHN *et al.*, 2010).

A estratificação por região geográfica desse estudo apresentou 3 regiões localizadas mais ao norte dos EUA (oeste de Washington, sul de Ohio e Colorado) com o padrão de nadir similares na faixa de novembro-janeiro e picos próximos a maio, assim demonstrando um $P=0.002$ significativo para o efeito nascimento-mês. Não se constatou o mesmo evento nas regiões mais ao sul (KAHN *et al.*, 2010).

Realizou-se ainda uma divisão de avaliação nos indivíduos em duas coortes distintas: a coorte dos indivíduos com diagnóstico de DM1A no intervalo de 0-9 anos e a coorte dos indivíduos com diagnóstico de DM1A no intervalo de 10-18 anos. Essa estratificação demonstrou semelhança de resultados com picos no verão e platôs no inverno (KAHN *et al.*, 2010).

Em Viskari *et al.*, (2012), foram selecionadas 171 crianças (caso) diagnosticadas com DM1A. Faziam parte do grupo controle 316 crianças. Para esse estudo foram colhidas duas amostras de sangue para detecção de infecção por enterovírus materna durante a gestação (dosagem de IgM e IgG). A primeira amostra foi colhida no primeiro trimestre de gestação e a segunda durante o nascimento, proveniente do cordão umbilical.

Observou-se positividade de IgM em 8,8% das mães de crianças caso e em 4,1% das mães de crianças controle ($P = 0,048$). As mães do grupo caso apresentaram IgM positivo em 3,5% para o vírus Coxsackie B3 (CBV3), 3,5% para o echovirus 11 (EV11) e 5,8% para o vírus Coxsackie A16 (CAV16). Já as mães do grupo controle apresentaram positividade em 0,9% para CBV3, em 1,9% para EV11 e em 2,8% para CAV16. Não houve positividade de IgM para o Epstein-Barr vírus (EBV) e não houve positividade de IgM em nenhuma amostra de cordão umbilical. Já na dosagem de IgG, ocorreu um aumento da dosagem da primeira amostra para a segunda amostra em 10,5% das mães caso e em 8,5% das mães controle (VISKARI, H. *et al.*, 2012).

Segundo Viskari *et al.*, (2012), 14,3% das mães de crianças caso e 9,5% das mães de crianças controle, ambas com genótipo HLA predisponente para DM1A apresentaram infecção durante a gestação. No caso do genótipo HLA protetor para DM1A, 21,9% das mães caso e 13,2% das mães controle apresentaram infecção durante a gravidez.

Foi registrada também que as mães que geraram filhos do sexo feminino apresentaram infecção em 18,2% dos casos, em comparação com as mães que geraram filhos do sexo

masculino (11%). Essa diferença foi observada nas titulações de IgM, principalmente no primeiro trimestre, 7,9% para prole feminina e 3,7% para prole masculina ($P = 0,0045$) (VISKARI, H. *et al.*, 2012).

De acordo com Viskari *et al.*, (2012), durante a gestação, 19,3% das mães do grupo caso apresentaram sinais de infecção aguda por enterovírus, quando comparadas com as mães do grupo controle, na qual 12% apresentaram os mesmos sinais ($P = 0,038$).

4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO SOBRE A RELEVÂNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA DT1 NA INFÂNCIA

Sendo a Diabetes Mellitus uma doença multifatorial, o estudo dos fatores de risco para DM1A na infância é necessário para o entendimento do surgimento de cada evento de manifestação clínica diferente que essa patologia apresenta, para analisar a influência de cada fator, para tentar realizar a fundamentação para o surgimento de métodos preventivos futuros, para a redução á exposição precoce a certas substâncias, para alertar sobre o comportamento materno durante a gestação dentre outros interesses.

Dessa forma, ao selecionar os temas dos artigos acima citados pode-se realizar uma síntese sobre cada um observando-os do ponto de vista da sua conclusão, da presença ou não de viés, e da sua relevância para o tema.

Sobre o uso precoce de fórmula extensamente hidrolisada em detrimento à fórmula a base de leite de vaca em infantes abordado em Knip *et al.*, (2014) foi constatado que não houve diferenças relevantes entre a incidência de DM1A nos dois grupos, ou seja, o uso de fórmula extensamente hidrolisada não diminuiu o surgimento de auto anticorpos para DM1A nos indivíduos que apresentam predisposição genética. Esse resultado foi contrário ao de alguns estudos já existentes na literatura nessa temática, porém sua metodologia foi muito bem desenhada, apresentando um grande espaço amostral ($n=2159$ em 15 países), comprovação laboratorial de adesão dos indivíduos ao uso das fórmulas e longo período de acompanhamento (média de 7 anos) para análise de surgimento de auto anticorpos, comprovando assim que os resultados obtidos foram confiáveis.

No outro artigo também dessa temática de Knip *et al.*, (2010), os resultados obtidos afirmaram que a suplementação uso de fórmula extensamente hidrolisada na dieta de lactentes que apresentam predisposição genética e, pelo menos, um parente de primeiro grau diagnosticado com DM1A diminui a chance desse indivíduo desenvolver auto anticorpos contra as células beta, concedendo assim um grau de proteção a esses indivíduos. Porém esse

estudo não demonstrou diferença entre os grupos sobre o desenvolvimento de DM1A. Contudo, o estudo não tem poder de ser conclusivo sobre esse assunto, pois foi um estudo com um espaço amostral limitado (230 indivíduos). Considerando isso, o estudo desenvolvido mais recentemente por Knip *et al.*, (2014) apresenta maior confiabilidade, pois o seu design apresentou um espaço amostral muito superior e assim demonstra uma maior generalização da população e maior veracidade.

Em relação ao estudo realizado por Luopajarvi K. *et al.*, (2008) foi mostrado um aumento da reatividade do sistema imune para as proteínas do leite da vaca (LV) em crianças geneticamente predispostas, que posteriormente evoluíram para DM1A clínico. Sugere-se que essa resposta imunológica aos antígenos orais se deva ao aumento da permeabilidade intestinal e/ou da maturação tardia do sistema imune do intestino das crianças que mais tarde desenvolvem a doença. Resultados de estudos anteriores que utilizavam formas hidrolisadas durante os 6-8 meses de vida já mostraram que a eliminação da proteína LV durante a infância reduzem o desenvolvimento de auto-imunidade contra células beta pancreáticas, corroborando com a hipótese de que a eliminação precoce de LV reduz os riscos de desenvolver DM1A.

Para descartar a possibilidade de que o aumento da resposta a proteínas LV é uma consequência de um estado geral hiperimunes relacionado com o processo auto-imune e DM1A, foi estudado o nível de IgG para toxóide do tétano (TT). A diminuição dos níveis de anticorpos contra TT foram observados com a idade de 12 meses em indivíduos que estavam auto-anticorpo positivo, quando comparado com aqueles que posteriormente diagnosticados com DM1A ou controle. Diferentemente dos anticorpos TT, os anticorpos para os diferentes antígenos alimentares estavam aumentados sistemicamente em crianças em risco de desenvolver DM1A, o que reforça a ideia do aumento de respostas imunes aos antígenos orais em tais crianças (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Por fim o estudo conclui de forma satisfatória o que já foi mostrado em estudos anteriores, selecionando indivíduos com suscetibilidade genética para desenvolver DM1A (HLA-DM1A) e ser parente de primeiro grau de indivíduos afetados, um bom período de seguimento de 7 anos, mas pecou no espaço amostral de um n= 94 indivíduos (LUOPAJÄRVI, K. *et al.*, 2008).

Cardwell *et al.*, (2012) descreve a amamentação exclusiva nas primeiras semanas de vida como um fator protetor para DM1A, reduzindo em até 15% o risco de diabetes, contudo os dados não têm segurança devido a heterogeneidade entre os estudos.

De uma forma geral, o estudo conclui que crianças amamentadas exclusivamente tem uma pequena redução do risco de DM1A quando comparadas com as crianças que não são amamentadas exclusivamente (CARDWELL, C. R. *et al.*, 2012).

Esse estudo foi feito a partir de análises individuais, desta forma facilitou a busca de estudos com categorias semelhantes, que foi feita com um grande espaço amostral (43 estudos e 9.874 indivíduos), sendo por isso classificado como um estudo de relevância. Porém carrega consigo os vieses da possibilidade de na busca não terem sido encontrados artigos de maior relevância, além do fato de apenas 2 estudos dos 43 serem coorte, fato que pode ter levado a viés de informação, devido aos estudos retrospectivos. Sendo, portanto, necessários mais estudos prospectivos para garantir a segurança dos resultados acima afirmados (CARDWELL, C. R. *et al.*, 2012).

O estudo BABY DIET teve como objetivo analisar se o atraso na introdução de glúten na alimentação de crianças até os 12 meses reduziria os riscos da formação de auto anticorpos contra as células beta pancreáticas. O estudo foi considerado seguro, pois ao contrário do que citavam outros artigos, não demonstrou que o retardo na introdução do glúten levou a produção de anticorpos precursores da doença celíaca. O estudo não revelou diminuição significativa da formação de anticorpos contra as ilhotas pancreáticas, porém houve desistência de 30% dos participantes, além de um diminuto espaço amostral e da randomização não ter sido cega, necessitando assim de um estudo que contornasse esses vieses para gerar melhores resultados (HUMMEL, S. *et al.*, 2011).

Em relação à associação dos níveis séricos de 25-OH D maternos durante a gestação e a incidência na infância de DM1A da sua prole, Sorensen *et al.*, (2012) afirma que genitoras com níveis baixos de 25-OH D durante a gestação possuem maior risco de suas crianças desenvolverem DM1A. Esse estudo foi pioneiro em analisar a influencia da vitamina D sobre a gestação e o desenvolvimento de DM1A na prole de forma mais condizente, pois usou do método de avaliar o seu derivado 25-OH D em níveis sanguíneos materno, diferente dos demais estudos que existem nesse tema os quais calculam o nível de vit. D ingerido de acordo com o relato de ingesta das mães, deixando um viés de memória e um viés para o nível de vit. D que surge através da exposição solar. Devido a isso fica difícil uma comparação direta desse estudo com os outros nessa área.

Não foi possível ter acesso a genotipagem dos participantes, dessa forma pode-se ter criado um viés de seleção, porém estudos anteriores não evidenciaram associação entre as medidas de vit. D e DM1A com o genótipo de HLA compatível (SORENSEN *et al.*, 2012). Esse estudo abre uma nova porta para novas pesquisas da relação dos níveis de vit. D na

gestação e o maior risco de DM1A na sua prole com uma análise mais coerentes dos níveis de 25-OH D.

No tema sobre a relação da incidência de DM1A com o mês de nascimento, o estudo de Kahn *et al.*, (2010) demonstrou que jovens com nascimento no intervalo de novembro a fevereiro tiveram menor risco de desenvolver DM1A, esse risco aumentou quando o nascimento ocorria próximo a maio.

Foi verificado ainda, nesse estudo, que as variações ambientais de acordo com a latitude obtiveram influência relevante sobre os resultados já relatados. Observou-se então que pode existir uma correlação entre o mês de nascimento, a relação à exposição a luz solar materna durante a gestação e o risco de desenvolver DM1A na criança. Isso justificaria que, na região onde foi realizado o estudo (hemisfério norte), a exposição ao sol é maior nos meses de junho-julho, o que confere aos nascidos em novembro-fevereiro um menor risco de DM1A, já que durante a gestação ocorreu uma maior exposição solar e, então, uma maior exposição fetal a vit. D no período de 3-7 meses antes do parto, aumentando assim a proteção da produção de células beta no primeiro período de expansão pancreática. Já nos nascidos próximos a maio, os níveis maternos de vit. D estariam em baixa, pois estariam pouco expostos a radiação solar nos 3-4 meses antes do seu nascimento (correspondendo aos meses de fevereiro-março) tendo uma menor proteção durante sua maturação pancreática (KAHN *et al.*, 2010)

Esse estudo obteve resultados bastante coerentes com os similares existentes na literatura, nos quais houve influência da latitude e exposição solar. Uma boa análise estatística dos seus resultados calculando os ajustes necessários das variáveis apresentadas. Contudo, por se tratar de um estudo que toma por base a região geográfica analisada, seus resultados não se aplicam para a realidade do Brasil que apresenta características geográficas diferentes. Dessa forma, seria interessante a realização de um estudo sobre a influência desse fator na realidade brasileira (KAHN *et al.*, 2010).

Sobre a infecção de gestantes por enterovírus, Viskari *et al.*, (2012) conclui que diferentemente de estudos passados, nos quais o espaço amostral era inferior e que analisavam apenas a presença de auto anticorpos, o atual estudo evita vieses ao aumentar o espaço amostral, estudar apenas crianças previamente diagnosticadas com DM1A e ao selecionar os grupos caso e controle classificando quanto ao genótipo HLA protetor e predisponente, sexo, local e data de nascimento. Esse estudo também difere dos outros quanto ao momento das coletas de amostras sanguíneas, permitindo que o diagnóstico seja feito durante toda a gestação através da dosagem de IgM e IgG.

A grande quantidade de sorotipos de enterovírus dificulta um diagnóstico de exclusão, de forma que mesmo utilizando ensaios cross-reactive, o estudo pode ter subestimado a quantidade de gestantes infectadas (VISKARI, H. *et al.*, 2012).

Um novo dado, não observado nos demais estudos sobre o assunto, foi o fato de mães que geraram prole feminina terem apresentado mais infecção durante a gestação do que mães que geraram prole masculina. Fato este, que não foi causado por idade materna. Um dos possíveis motivos é a influência do estrogênio fetal agindo no sistema imune da mãe, gerando uma resposta maior para enterovírus. Necessitando de novos estudos para melhores conclusões (VISKARI, H. *et al.*, 2012).

Apesar de ser um fator de risco citado em diversos estudos anteriores, o número de infecções maternas do grupo caso em relação ao grupo controle não foi tão aumentado, sugerindo que esse não é um importante fator precipitante para DM1A. Mesmo assim não deve ser excluído dos fatores de risco, visto que além de ter sido citado em vários estudos, no estudo atual o grupo caso apresentou maior número de infecções em relação ao grupo controle, além de aumento em subgrupos específicos como em gestantes com prole feminina (VISKARI, H. *et al.*, 2012).

5 CONCLUSÃO

Através dessa revisão analisou-se as últimas publicações existentes sobre fatores relacionados a DM1A na infância para poder elencar os fatores ambientais que agem influenciando a incidência dessa patologia e o modo como essa influência se dá. Dessa forma, foi possível analisar diversos fatores nos seus estudos e os resultados obtidos.

Os estudos que abordaram a temática sobre intervenção alimentar na dieta durante a infância, fazendo uso de suplementação da dieta com uma fórmula extensamente hidrolisada em comparação com fórmulas derivadas de leite de vaca obtiveram resultados divergentes entre si. Sendo assim, nessa área do uso precoce de suplementação com fórmula extensamente hidrolisada necessita de estudos mais bem delineados para que exista uma conclusão quanto a sua influência no desenvolvimento de DM1A.

A análise realizada nas mães enquanto grávidas sobre o seu nível sérico de 25-OH D e sua influência tardia no desenvolvimento de DM1A nos seus filhos constatou que existe uma relação entre esse fator e o desenvolvimento de DM1A. Esse estudo apresentou uma análise bastante relevante sobre o nível real de vit. D sérico, pois analisou o seu derivado sérico dessa forma pôde apresentar dados confiáveis para a sua conclusão.

A relação entre o fator nascimento-mês e a DM1A, afirmou que existe uma influência significativa entre esse fator e a incidência aumentada ou diminuída da DM1A nos indivíduos dos EUA, de acordo com sua região e época do ano (estação) de nascimento. Essa relação já havia sido comprovada em outros estudos realizados na Europa, obtendo resultados referentes a cada região. Dessa forma, estudos que analisam esse fator devem ser realizados referentes a cada região específica.

Sobre o uso de leite de vaca na dieta de infantes foi comprovado que as crianças desenvolveram um aumento da reatividade nas suas respostas imunes, o que evoluiu para o desenvolvimento clínico de DM1A posteriormente na infância. Porém, esses dados foram obtidos de um estudo bastante limitado no seu espaço amostral o que pode ter prejudicado o seu resultado.

Em relação às infecções de gestantes por enterovírus, apesar da pequena diferença no número de infecções entre grupo caso e controle, esse tipo de infecção continua sendo considerado um fator de risco, associado principalmente a gestações de proles femininas.

De acordo com a metanálise sobre os efeitos do leite materno na DM1A, observamos que a amamentação, sobretudo a amamentação exclusiva reduz discretamente o risco de uma criança predisposta à DM1A desenvolver essa patologia. Porém como a maioria dos estudos

pode ter gerado viés de informação, necessita-se de mais estudos, principalmente de caráter prospectivo, para resultados mais confiáveis.

Sobre a introdução tardia do glúten na alimentação das crianças, não foram observadas diferenças significativas nos resultados entre o grupo controle e o grupo caso, concluindo então que apesar do estudo ser seguro quanto ao aparecimento de doença celíaca, o mesmo não interfere no aparecimento clínico da DM1A. Mas por se tratar de um estudo no qual houve grande desistência e a randomização não foi cega, não podemos classifica-lo como seguro. Necessitando de mais estudos para que se comprove com segurança algum resultado.

REFERÊNCIAS

BOGLIOLO, Luigi. BRASILEIRO FILHO, Geraldo. ROCHA, Ademir. **Bogliolo patologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

CARDWELL, C. R. et al. Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. **Diabetes Care**, v. 35, n. 11, p. 2215-2225, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476923/>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

CAVALCANTI, Ney. LYRA, Ruy. **Diabetes Mellitus**. 1.ed. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2006.

COBAS, R. A. et al. The Cost of Type 1 Diabetes: a nationwide multicenter study in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, p. 434 – 440, 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/91/6/12-110387/en/>>. Acesso em: 06 jul. 2015.

COTRAN, Ramzi S. ABBAS, Abul K. FAUSTO, Nelson. ROBBINS, Stanley L. KUMAR, Vinay. **Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007. Disponível em: Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2015.

HUMMEL, S. et al. Primary Dietary Intervention Study to Reduce the Risk of Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes: The BABYDIET study. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 1301-1305, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114350/>>. Acesso em: 21 mar. 2015.

KAHN, H. S. et al. Association of Type 1 Diabetes With Month of Birth Among U.S. Youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 11, p. 2010-2015, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768213/>>. Acesso em: 27 mar. 2015.

KNIP, M. et al. Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 20, p. 1900-1908, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4242902/>>. Acesso em: 28 mar. 2015.

KNIP, M. et al. Hydrolyzed Infant Formula and Early β -Cell Autoimmunity: A Randomized Clinical Trial. **The Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 22, p. 2279-2287, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225544/>>. Acesso em: 23 mar. 2015.

LARSSON, H. E. et al. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. **Pediatric Diabetes**, v. 15, n. 2, p. 118-126, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866211/>>. Acesso em: 13 mar. 2015.

- LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 46, n. 3, p. 285-8, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3089.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2015.
- LUOPAJÄRVI, K. et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. **Pediatric Diabetes**, v. 9, n. 5, p. 434-441, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225539/>>. Acesso em: 22 mar. 2015.
- MAAHS, D. M. et al. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 39, n. 3, p. 481-497, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925303/>>. Acesso em: 15 mar. 2015.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2015.
- REGNÉLL, S. E.; LERNMARK, A. The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 30, n. 2, p. 155-160, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552102/>>. Acesso em: 12 mar. 2015.
- SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores Genéticos e Auto-Imunes do Diabetes Melito Tipo 1: da Teoria para a Prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 166-180, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200004>. Acesso em: 06 jul. 2015.
- SORENSEN, I. M. et al. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring. **Diabetes Journals**, v. 61, n. 1, p. 175-178, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237654/>>. Acesso em: 25 mar. 2015.
- TOLEDO, M. M. **A vulnerabilidade do adolescente ao HIV/AIDS**: Revisão integrativa. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- URSI, S. E. **Prevenção de lesões na pele no perioperatório**: revisão integrativa de literatura. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- VISKARI, H. et al. Maternal Enterovirus Infection as a Risk Factor for Type 1 Diabetes in the Exposed Offspring. **Diabetes Care**, v. 35, n. 6, p. 1328-1332, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357251/>>. Acesso em: 28 mar. 2015.
- WHERRETT, D. K.; DANEMAN, D. Prevention of type 1 diabetes. Prevention of Type 1 Diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 38, n. 4, p. 777-790, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786901/>>. Acesso em: 13 mar. 2015.

WU, Y. et al. Risk Factors and Primary Prevention Trials for Type 1 Diabetes. **International Journal of Biological Sciences**, v. 9, n. 7, p. 666-679, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729009/>>. Acesso em: 18 mar. 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA - MODELO

Título do artigo	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Tipo de estudo	Design do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusões

**APÊNDICE 2 – MATRIZES DE SÍNTESE DOS ARTIGOS DE 1 A 9
SELECIONADOS (Elaborada pelos autores)**

Quadro 2 – Apresentação da síntese do artigo número 1 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano /Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Hydrolyzed Infant Formula and Early β -Cell Autoimmunity: A Randomized Clinical Trial	Mikael Knip, Hans K. Akerblom, Dorothy Becker, Hans-Michael Dosch, John Dupre, William Fraser, Neville Howard, Jorma Ilonen, Jeffrey P. Krischer, Olga Kordonouri, Margaret L. Lawson, Jerry P. Palmer, Erkki Savilahti, Outi Vaarala, Suvi M. Virtanen	Publicação médica 2014 The Journal of the American Medical Association	Ensaio Clínico Randomizado	Amostra por conveniência n = 2159 Realizou-se um ensaio Clínico Randomizado duplo cego com um n=2159 crianças que apresentam predisposição genética e parentes de 1º grau portadores de DM1A, recrutados de maio de 2002 a janeiro de 2007 em 78 centros de estudo de 15 países. 1.078 foram randomizados para ser desmamados com a fórmula de caseína extensamente hidrolisada (grupo experimental) e 1.081 foram randomizados para ser desmamados a fórmula à base de leite de vaca convencionais (grupo controle). Os participantes foram observados para 16 de abril de 2013.
Objetivos	Resultados		Conclusões	
Testar hipótese que o desmame para fórmula extensamente hidrolisada diminui a incidência cumulativa de auto anticorpos associados a diabetes em crianças novas.	Foi constatada uma boa aderência das famílias a intervenção. No grupo experimental, 80,0% dos lactentes vs 80,9% no grupo de controle foram expostos à fórmula durante o período de intervenção. A duração média do aleitamento da fórmula em estudo foi de 10,2 semanas no grupo experimental vs 11,7 semanas no grupo controle. Foi detectado que, inicialmente, 139 crianças no grupo experimental apresentaram dois ou mais auto anticorpos, contra 117 crianças, no grupo controle. Pelo menos um auto anticorpo foi desenvolvido em 431 das crianças do grupo experimental, em comparação a 414 no grupo controle. No total, 136 dos 256		Foi constatado que o uso de formula extensamente hidrolisada, comparada ao uso de fórmulas convencionais de leite de vaca, não apresentou diminuição da incidência de auto anticorpos DM1A nos 7 anos de seguimento em crianças geneticamente predispostas.	

	participantes com vários auto anticorpos tinham apenas um auto anticorpos em sua primeira amostra positiva.	
--	---	--

Quadro 3 – Apresentação da síntese do artigo número 2 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano/ Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring	Ingvild M. Sorensen, Geir Joner, Pål A. Jenum, Anne Eskild, Peter A. Torjesen, and Lars C. Stene	Publicação médica 2012 Diabetes Journals	Caso-Controle	Amostra por conveniência n = 328 Amostras do soro de 109 gestações em que a prole desenvolveu DM1A foram analisadas (grupo dos casos). 219 foram selecionados para compor o grupo controle. Analisou-se amostra mais recente de soro disponível colhida durante a gestação de cada mulher em ambos os casos e controle, principalmente, a partir do último trimestre.
Objetivos	Resultados		Conclusões	
Relatar a associação entre os baixos níveis de 25-OH D durante a gravidez com o alto risco de desenvolver DM1A na sua prole.	Foi constatado diferenças relevantes nos níveis de 25-OH D no grupo dos casos do que nos grupos do controle e, também, uma variação com a estação do ano nos níveis de 25-OH D. A probabilidade do desenvolvimento de DM1A foi maior que 2x nas crianças nascidas de mães com níveis de 25-OH D que compõe o primeiro quartil ($= < 54$ nmol/L) do que em mulheres que apresentam níveis no quarto quartil (> 89 nmol/L) . A variação no grupo controle entre os quartis se mostrou com nível estável. Foi necessário realizar ajustes adicionais devido a presença de variáveis, porém não se constatou variação relevante nos resultados devido a esses ajustes.		Esse estudo concluiu que existe uma relação entre as baixas concentrações séricas dos níveis de 25-OH D maternas durante a gravidez com aumento do risco de desenvolvimento de DM1A na sua prole.	

Quadro 4 – Apresentação da síntese do artigo número 3 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano/Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Association of Type 1 Diabetes With Month of Birth Among U.S. Youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study	Henry S. Kahn, Timothy M. Morgan, L. Douglas Case, Dana Dabelea, Elizabeth J. Mayer-Davis, Jean M. Lawrence, Santica M. Marcovina, Giuseppina Imperatore	Publicação médica 2009 Diabetes Care	Coorte	Amostra por conveniência n = 11.486 Realizado em 6 centros de estudo, objetivando avaliar os casos de diabetes diagnosticados e excluindo diabetes mellitus gestacional em indivíduos menores de 20 anos na população dos EUA. Foram incluídos no estudos casos de DM1A e DM2. Ao todo foi incluído 11.486 jovens com diabetes (6.132 casos prevalentes em 2001 e 5.354 casos incidentes nos anos 2002-2006). Destes, 9.737 tinha diabetes tipo 1 e 1.749 tinha diabetes tipo 2.
Objetivos	Resultados		Conclusões	
Analisar a influência do ambiente sazonal do nascimento na incidência de diabetes de indivíduos jovens nos EUA.	Ocorreu uma diminuição na incidência de DM1A nos nascimentos dos meses de Outubro e fevereiro e um aumento de incidência para os que ocorrem em maio e setembro. Confirmou-se uma associação de nascimento-mês (P=0.0092). Depois do ajuste dos dados mensal estimou-se que o nadir ocorreu entre nascimentos em novembro-fevereiro e o pico ocorreu para nascimentos próximos a maio. Entre os 1.749 jovens com diabetes tipo 2, havia pouca diferença nas percentagens de nascimento-mês relativo entre os 12 meses. A região do nascimento também apresentou certo padrão de influência no nascimento-mês na incidência de DM1A. Os estados da região norte tiveram resultados semelhantes e relevantes, (oeste de Washington, sul de Ohio e Colorado) tinham nadirs de incidência semelhantes para nascimentos aproximadamente em novembro – janeiro e picos próximos de maio. Essas três regiões demonstraram um efeito substancial do mês de nascimento (P = 0,002). Em contraste, as regiões ao sul (comunidades do Sul de Califórnia,		O estudo demonstrou que os jovens analisados com diagnósticos de DM1A apresentaram baixo risco de desenvolver DM1A quando nasceram no intervalo de novembro-fevereiro e que os que nasceram próximos a maio tinham um risco mais alto de desenvolver DM1A. Essa mesma influência não foi comprovada para pacientes que desenvolveram DM2 A influência da latitude foi verificada de acordo com a presença de fatores como variações ambientais de clima ou exposição a luz solar. Essa pode ser alterada com a exposição solar materna durante a gestação ou no período pós-natal durante a maturação pancreática.	

	<p>Carolina do Sul, Havaí e índios americanos do Arizona e Novo México) analisadas em conjunto não teve nenhum efeito significativo do mês de nascimento.</p> <p>Outra estratificação foi realizada, dividindo os participantes pela idade de diagnóstico: mais jovens (0 a 9 anos) e mais velhos (10-18 anos). Essa análise demonstrou uma semelhança de picos (nascimentos no verão) e nadirs (nascimentos no inverno).</p>	
--	---	--

Quadro 5 – Apresentação da síntese do artigo número 4 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano/ Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity	Mikael Knip, Suvi M. Virtanen, Karri Seppä, Jorma Ilonen, Erkki Savilahti, Outi Vaarala, Antti Reunanen, Kari Teramo, Anu-Maaria Hämäläinen, Johanna Paronen, Hans-Michael Dosch, Timo Hakulinen, Hans K. Åkerblom	Publicação médica 2010 The New England Journal of Medicine	Estudo clínico caso-controle randomizado e duplo cego	Amostra por conveniência n = 230 Foram selecionados lactentes que tivessem suscetibilidade genética para desenvolver DM1A e pelo menos um membro da família com DM1A para receber uma fórmula à base de caseína altamente hidrolisada ou uma fórmula a base de leite de vaca (controle). Quatro dos 5 anticorpos foram analisados por radiobinding (insulina , GAD, IA-2 e ZnT8) e o anti -células de ilhotas por imunofluorescência indireta. As crianças foram acompanhadas até os 10 anos de idade
Objetivos	Resultados			Conclusões
Avaliar se a suplementação do leite materno com fórmula de caseína altamente hidrolisada diminui a incidência de auto-anticorpos para DM1A.	O risco relativo não ajustado foi de 0,54 (intervalo de confiança de 95% [CI], 0,29-0,95) para positividade de um ou mais anticorpos nos indivíduos do grupo da caseína altamente hidrolisada em relação ao controle, e, para dois ou mais auto-anticorpos foi de 0,52 (IC 95%, 0,21-1,17), e a taxa de risco ajustado foi de 0,47 (95% CI, 0,19-1,07). A taxa de eventos adversos em ambos os casos foram praticamente iguais.			O estudo mostrou que o desmame com uma fórmula altamente hidrolisada está associado a menores chances de desenvolver auto-imunidade contra células beta em indivíduos geneticamente predispostos e com pelo menos um parente de primeiro grau com DM1A. Tal medida pode ser muito útil na diminuição dos riscos de desenvolver DM1A no futuro desde que seja feita de forma mais precoce possível na infância.

Quadro 6 – Apresentação da síntese do artigo número 5 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano /Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood.	Kristiina Luopajarvi, Erkki Savilahti, Suvi M Virtanen, Jorma Ilonen, Mikael Knip, Hans K Åkerblom, and Outi Vaarala	Publicação médica 2008 Pediatric Diabetes	Estudo clínico caso-controle randomizado e duplo cego	Amostra por conveniência n = 94 Todos os indivíduos tinham suscetibilidade genética para desenvolver DM1A e um parente de primeiro grau afetado. Dos 94 indivíduos, no seguimento de 7 anos ,foram divididos em 3 grupos: 8 com DM1A, 15 com pelo menos um auto anticorpo associado à DM1A e 71 com auto anticorpo negativo(controle). IgA e IgG para proteínas do leite da vaca, betalactoglobulina, albumina do soro bovino e alfa caseína, além de IgG anti insulina bovina foram medidos por métodos de imunensaio para quantificação nos três grupos
Objetivos	Resultados		Conclusões	
Analisar se o desenvolvimento de resposta humoral às proteínas do leite da vaca, na primeira infância, tem relação com o desenvolvimento de DM1A futuramente.	Os níveis de IgA para proteínas do leite da vaca foi maior nas crianças com DM1A em relação ao controle na idade de 9 meses (p= 0,022). IgG para beta-lactoglobulina também apresentou níveis superiores em indivíduos com elo menos um anticorpo para DM1A Em relação ao controle (p=0,028) no intervalo de 3-18 meses de vida. Crianças de irmão ou pai afetado que tem pelo menos um auto anticorpo positivo teve seus níveis de IgG para insulina bovina aumentados em relação ao controle (p=0,022) na idade de 18 meses. O restante das imunoglobulinas não houve aumento significativo nos indivíduos geneticamente predispostos em relação ao controle.		O estudo sugere que a introdução precoce de várias proteínas do leite da vaca na dieta de crianças, na primeira infância, leva à uma resposta imune humoral exacerbada, que evolui para DM1A nos indivíduos predispostos em relação ao controle. Podemos dizer que essa reposta imune aumentada aos antígenos orais é o evento precoce responsável pelo desencadeamento de DM1A.	

Quadro 7 – Apresentação da síntese do artigo número 6 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano /Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Maternal Enterovirus Infection as a Risk Factor for Type 1 Diabetes in the Exposed Offspring	Hanna Viskari, Mikael Knip, Sisko Tauriainen, Heine Huhtala, Riitta Veijola, Jorma Ilonen, Olli Simell, Heljä-Marja Surcel, Heikki Hyöty	Publicação médica 2012 Diabetes Care	Caso-controle	Amostra por conveniência n = 487 Foram selecionadas 171 crianças diagnosticadas com DM1A antes dos 11 anos de idade em 3 hospitais universitários da Finlândia (Turku, Oulu e Tampere), que foram comparadas com um grupo controle com 316 crianças com genótipo, data e local de nascimento equivalentes. Foram colhidas amostras maternas no final do primeiro trimestre e do cordão no momento do nascimento.
Objetivos	Resultados		Conclusões	
Avaliar se gestantes infectadas por enterovírus podem ter o risco aumentado de gerar filhos com DM1A.	Das amostras coletadas no primeiro trimestre, 8,8% das mães caso e 4,1% das mães controle apresentaram IgM positivo (P = 0,048). Já nas amostras de cordão ao nascimento, IgG positivou em 10,5% das mães caso e 8,5% das mães controle. No total foram afetadas por enterovírus 19,3% das mães caso e 12% das mães controle (P = 0,038).		Houve um aumento no número de infecções das mães caso em relação às mães controle, porém em números gerais esse aumento foi pouco significativo, não conferindo, nesse trabalho, um risco para DM1A na prole das gestantes afetadas. Também foi observado um maior número de infecções em mães de prole feminina em detrimento de mães de prole masculina. Esse discreto aumento associado a aumentos de infecções observados em outros estudos demonstra que são necessários outros estudos para descartar ou incluir a infecção materna por enterovírus como fator de risco de DM1A para a prole.	

Quadro 8 – Apresentação da síntese do artigo número 7 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano /Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies.	Chris R. Cardwell, Lars C. Stene, Johnny Ludvigsson, Joachim Rosenbauer, Ondrej Cinek, Jannet Svensson, Francisco Perez-Bravo, Anjum	Publicação médica 2012 Diabetes Care.	Metanálise de 43 estudos observacionais (40 estudos de caso-controle e 3 coortes)	Amostra por conveniência n = 9.874 Foram pesquisados artigos nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Web of Science com 2 pré-requisitos: possuísem 2 grupos (1 com DM1A e 1 sem DM1/2); e que os grupos tivessem sofrido influência do aleitamento materno. Foram excluídos artigos com menos de 20 indivíduos com

	Memom, Suely G. Gimeno, Emma J. K. Wadsworth, Elsa S. Strotmeyer, Michael J. Goldacre, Katja Radon, Lee-Ming Chuang, Roger C. Parslow, Amanda Chetwynd, Kyriaki Karavanaki, Girts Brigis, Paolo Pazzolli, Brone UrbonaitÈ, Edith Schober, Gabriele Devoti, Sandra Sipetic, Geir Joner, Constantin Ionescu- Tirgoviste, Carine E. de Beaufort, Kirsten Harrild, Victoria Benson, Erkki Savilahti, Anne-Louise Ponsonby, Mona Salem, Samira Rabiei, Chris C. Patterson.			DM1A ou com indivíduos predispostos geneticamente.
Objetivos	Resultados	Conclusões		
Analisar se a amamentação é um fator protetor contra DM1A.	Foi realizada uma análise de 43 estudos, sendo 2 estudos prospectivos e os demais retrospectivos, todos de forma individualizada buscando informações sobre amamentação e correlacionando com o risco de DM1A. Nas crianças amamentadas exclusivamente nas	Esse estudo sugere que a amamentação exclusiva pode reduzir discretamente o risco de DM1A na infância. Porém, necessita-se de mais estudos para melhores conclusões, devido à existência de vieses.		

	primeiras semanas de vida a redução do risco da DM1A pode chegar a 15%. Essa porcentagem pode variar de acordo com o tempo de amamentação e se a criança foi amamentada exclusivamente ou não.	
--	--	--

Quadro 9 – Apresentação da síntese do artigo número 8 da revisão integrativa

Título do Artigo	Autores	Tipo de Publicação/Ano /Periódico	Tipo de Estudo	Design do Estudo
Primary Dietary Intervention Study to Reduce the Risk of Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes: The BABYDIET study.	Sandra Hummel, Maren Pflüger, Michael Hummel, Ezio Bonifacio, Anette-G. Ziegler.	Publicação médica 2011 Diabetes Care	Ensaio clínico randomizado.	Amostra por conveniência n = 150 Foram selecionadas crianças na Alemanha com menos de 2 anos de idade, que não haviam sido expostas ao glúten, com no mínimo 2 parentes de primeiro grau com DM1A ou 1 parente de primeiro grau com genótipo de risco para DM1A.
Objetivos	Resultados		Conclusões	
Avaliar se o retardo na introdução do glúten em crianças geneticamente predispostas diminui o risco de DM1A.	A probabilidade de desenvolver qualquer anticorpo contra as células beta pancreáticas foi de 12% para o grupo controle e de 13% para o de tarde exposição (P = 0,6). A probabilidade de desenvolver vários autoanticorpos foi de 9% no grupo controle e de 8% no grupo de tarde exposição (P = 0,7).		O estudo mostrou que não houve uma redução significativa no risco de DM1A em crianças que passam a ingerir glúten a partir dos 12 meses. Contudo se faz necessário novos estudos, pois houve grande desistência (30%), além da randomização não ter sido cega e de um número amostral pequeno, podendo gerar viés.	

ANEXO

ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (URSI, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de Pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição Única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde Qual? _____	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Pesquisa não-clínica <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M () F () Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para a mensuração da

	intervenção_____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados_____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores_____
9. Nível de evidência	
AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção e resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	