

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**AVANÇOS TECNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO
1: UMA REVISÃO DOS ANÁLOGOS DE INSULINA, BOMBAS DE INFUSÃO E
PÂNCREAS ARTIFICIAL**

Larissa Gonçalves de Araújo Reis

Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Eloísa Aparecida
Vilas Bôas

São Paulo
2025

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, por me permitir chegar até aqui, concluindo esta graduação com aprendizados valiosos, amizades incríveis e o apoio essencial da minha família e amigos.

Aos meus pais, Josefa e Francisco, e à minha irmã, Mayara, minha eterna fonte de amor, inspiração e força. Vocês são as pessoas que mais desejo encher de orgulho e que me motivam a seguir em busca dos meus sonhos e objetivos. Amo vocês imensamente.

À minha orientadora, Eloísa, pela generosidade em aceitar meu convite e pela dedicação em me guiar com tanto conhecimento e apoio na realização deste trabalho.

Aos amigos da faculdade, familiares e a todos que, de alguma forma, foram fontes de apoio, inspiração e incentivo ao longo dessa caminhada.

Por fim, meu sincero agradecimento a todos que contribuíram para minha trajetória e permanência no curso de Farmácia-Bioquímica na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	4
LISTA DE FIGURAS	6
RESUMO	7
1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVO	9
3 MATERIAL E MÉTODOS	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.1 Definição do Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1 (DM1)	11
4.2 Mecanismos intracelulares nas células beta pancreáticas no DM1	12
4.3 Relevância do tratamento com insulina	13
4.4 Avanços em análogos de insulina	14
4.5 Dispositivos para monitoramento contínuo da glicemia	18
4.6 Bombas de insulina	19
4.6.1 Sistemas avançados de administração de insulina e monitoramento contínuo da glicose: inovações e impactos no controle glicêmico do DM1	20
4.6.2 Comparação entre bombas de infusão contínua de insulina, sistemas híbridos de circuito fechado e pâncreas artificial no controle do DM1	22
4.7 Exemplos de dispositivos desenvolvidos	25
4.8 Sistemas de pâncreas artificial de hormônio duplo	27
4.9 Custo-benefício, acesso, efeitos adversos	30
4.10 Tratamento do DM1 no Sistema Único de Saúde (SUS) e a importância do profissional farmacêutico	33
4.11 Tecnologias futuras	36
5 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	40

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-GAD	Anti-descarboxilase do ácido glutâmico
AID	<i>Automated Insulin Delivery</i> (Terapias automatizadas de insulina)
CGM	Monitoramento contínuo de glicose
CIM	Monitoramento contínuo de Insulina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CSII	Infusão contínua subcutânea de insulina
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (agência reguladora dos EUA para medicamentos e dispositivos médicos)
HbA1c	Hemoglobina glicada (marcador do controle glicêmico a longo prazo)
HCL	<i>Hybrid Closed Loop</i> (Sistema híbrido de circuito fechado)
HLA	Antígeno leucocitário humano
ICER	Custo-efetividade incremental (Indicador de custo-benefício em tratamentos)
IFN- α	Interferon alfa
IFN- γ	Interferon gama
IL-1 β	Interleucina 1 beta (citocina inflamatória ligada à resposta autoimune no DM1)
IL-2	Interleucina-2.
IL-10	Interleucina 10 (citocina anti-inflamatória, importante para modulação da resposta imunológica)
IL-17	Interleucina 17 (citocina pró-inflamatória associada à progressão do DM1)

iPSCs	Células-tronco pluripotentes induzidas (potencial terapêutico para regeneração de células beta)
JDRF	<i>Juvenile Diabetes Research Foundation</i>
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i> (Diabetes autoimune latente do adulto, forma mais lenta de DM1)
MIPs	<i>Molecularly Imprinted Polymers</i> (Polímeros com Impressão Molecular)
MDI	Múltiplas injeções diárias de insulina
MSCs	Células-tronco mesenquimais
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (órgão do Reino Unido que define diretrizes para tratamentos)
NHS	<i>National Health Service</i>
NPH	Insulina neutra de protamina Hagedorn (insulina de ação intermediária)
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PLGS	<i>Predictive Low Glucose Suspend</i> (sistema de suspensão preditiva de insulina para evitar hipoglicemia)
PPHM	Sistemas de Minimização Preditiva de Hiperglicemia e Hipoglicemia
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i> (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade, usado para medir impacto de tratamentos)
rDNA	DNA recombinante
SAP	<i>Sensor-Augmented Pump</i> (bomba de insulina associada a um sensor de glicose)
SUS	Sistema Único de Saúde
TIR	<i>Time In Range</i> (Tempo Dentro da Faixa ideal)
TNF	Fator de necrose tumoral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sistema de administração de insulina automatizado de circuito fechado.

Figura 2. Fluxograma de tratamento do DM1, com as indicações para início das insulinas análogas e sua manutenção.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análogos de insulina.

RESUMO

REIS, LGA. **Avanços tecnológicos no tratamento do diabetes mellitus tipo 1: Uma revisão dos análogos de insulina, bombas de infusão e pâncreas artificial.** 2025. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

O diabetes *mellitus* tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas devido a um ataque do sistema imunológico, resultando em uma secreção deficiente de insulina. Essa doença afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Nos últimos 100 anos, houve avanços significativos no desenvolvimento de novas tecnologias para a terapia com insulina, buscando simular a secreção fisiológica do pâncreas. Entre essas inovações, destacam-se novas formulações e diferentes métodos de administração do hormônio. A evolução no tratamento do diabetes tipo 1 trouxe melhorias expressivas para os pacientes, prolongando sua expectativa de vida por décadas e aprimorando sua qualidade de vida. O desenvolvimento de novos análogos de insulinas, além de tecnologias como bombas de infusão de insulina e sistemas de pâncreas artificial representam soluções promissoras, pois combinam monitoramento contínuo da glicemia e algoritmos inteligentes para otimizar o controle glicêmico. Essas inovações possuem grande potencial para melhorar o controle metabólico e a saúde dos pacientes. Embora o diabetes tipo 1 ainda apresenta desafios, a combinação de um tratamento adequado com suporte especializado e treinamento permite que os pacientes levem uma vida saudável e ativa. Os avanços tecnológicos continuam revolucionando o controle da doença, tornando os sistemas de infusão de insulina e os pâncreas artificiais aliados essenciais na busca por um tratamento mais eficiente e seguro.

Palavras-chave: diabetes tipo 1, controle glicêmico, tratamentos farmacológicos, análogos de insulina, bomba de insulina, pâncreas artificial.

1 INTRODUÇÃO

No século XX, os avanços tecnológicos transformaram o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), proporcionando melhores resultados para inúmeros pacientes. Essas inovações possibilitaram uma compreensão mais detalhada das variações glicêmicas e das formas de manejo da condição, impactando diretamente o controle da doença e a qualidade de vida dos indivíduos. O aprimoramento contínuo dessas tecnologias visa um gerenciamento eletrônico mais preciso, contribuindo para a estabilização da glicemia, redução de episódios de hipo e hiperglicemia e um controle mais eficaz tanto por profissionais de saúde quanto por pacientes e seus familiares (Sardinha *et al.*, 2024).

Dentre essas inovações, a bomba de infusão contínua de insulina subcutânea destaca-se como uma alternativa terapêutica relevante para determinados pacientes com DM1. Especialmente indicada para aqueles que necessitam de múltiplas aplicações diárias de insulina e enfrentam dificuldades para alcançar um controle glicêmico adequado, essa tecnologia auxilia na otimização do tratamento e minimiza complicações associadas à doença (Sardinha *et al.*, 2024).

O DM1 é uma condição autoimune crônica caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas responsáveis pela produção de insulina. Seu tratamento exige a administração regular desse hormônio por meio de injeções diárias, monitoramento contínuo da glicemia e adaptações no estilo de vida para equilibrar os índices glicêmicos. Além disso, fatores como motivação e satisfação pessoal desempenham um papel essencial no sucesso da abordagem clínica (Sardinha *et al.*, 2024).

Embora a descoberta da insulina há um século tenha revolucionado o tratamento do DM1, essa condição ainda impõe desafios significativos. Muitos pacientes não conseguem atingir um controle glicêmico adequado, o que os expõe a complicações e a uma alta carga de autocuidado. Além disso, o tratamento com insulina pode levar a eventos como hipoglicemia e ganho de peso, dificultando a adesão ao regime terapêutico (Perkins *et al.*, 2021; Rosenstock *et al.*, 2024).

Ao longo das décadas, o desenvolvimento da insulina passou por diversas etapas, desde os primeiros extratos de origem animal até a criação de análogos de insulina de ação rápida e prolongada. As insulinas basais modernas apresentam menos variabilidade farmacocinética, o que melhora a segurança do tratamento, especialmente na redução da hipoglicemia noturna. Ainda assim, a adesão ao uso diário da insulina basal continua sendo um desafio, influenciado pelo medo de hipoglicemias e pela complexidade do manejo da doença (Rosenstock *et al.*, 2024).

Além dos avanços farmacológicos, as inovações tecnológicas vêm desempenhando um papel essencial na administração da insulina. O conceito de um sistema responsivo à glicose existe há mais de 50 anos, mas seu desenvolvimento foi prejudicado por limitações, como a baixa precisão dos sensores de glicose, a indisponibilidade de dispositivos computacionais portáteis e a falta de protocolos seguros de comunicação sem fio. Com o aprimoramento dos sistemas de monitoramento contínuo de glicose (CGM), foi possível implementar dispositivos que suspendem a infusão de insulina quando a glicemia cai abaixo de um limite crítico ou quando algoritmos preveem que isso ocorrerá. Esses avanços ajudaram a reduzir episódios de hipoglicemia, ainda que, em alguns casos, tenham levado ao aumento da hiperglicemia (Boughton e Hovorka, 2021).

Mesmo com todas essas inovações, o DM1 ainda representa um grande desafio clínico e emocional para os pacientes. O aprimoramento contínuo das insulinas e dos dispositivos de administração automatizada é essencial para melhorar a qualidade de vida e alcançar um controle glicêmico mais eficaz (Holt, *et al.*, 2021).

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre as atuais opções de tratamento disponíveis para pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 1. Discutimos as principais terapias de insulina e seus avanços ao longo dos anos, levando em consideração a eficácia, eventos adversos, impacto na qualidade de vida, custo e acesso ao tratamento.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta revisão narrativa, foram utilizados artigos científicos, obtidos das bases PubMed e SciELO, filtrando artigos publicados no período de 2012 a 2025 em português e inglês. Também foram considerados na pesquisa documentos emitidos por órgãos governamentais e associações acadêmicas, como recomendações do Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e *American Diabetes Association* (ADA). Foram analisados estudos relevantes com informações sobre bombas de insulina, sistema de pâncreas artificial e avanços e desafios no gerenciamento do diabetes *mellitus* tipo 1 por meio das tecnologias atuais.

Para seleção dos artigos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "type 1 diabetes", "pharmacological treatments", "glycemic control", "insulin analogs", "insulin pump", "artificial pancreas".

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Definição do Diabetes *mellitus* Tipo 1 (DM1)

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica que afeta aproximadamente 537 milhões de adultos com idades entre 20 e 79 anos, o que representa uma em cada dez pessoas no mundo, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes. Estima-se que esse número aumentará para 643 milhões até 2030 e para 783 milhões até 2045 (“IDF diabetes atlas”, [s.d.]).

Os principais tipos de DM são o DM tipo 1 (DM1) e o DM tipo 2 (DM2). O DM1 afeta de 5 a 10% dos casos e é caracterizado como uma doença autoimune, na qual o sistema imunológico ataca as células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina, levando a uma deficiência absoluta na produção e secreção desse hormônio.

O DM1 costuma manifestar-se de forma súbita, com alto risco de cetose e cetoacidose. Desde o diagnóstico ou em pouco tempo, há necessidade de reposição plena de insulina. Em indivíduos diagnosticados na idade adulta, a progressão pode ser mais lenta, resultando em um quadro clínico menos agressivo (Rodacki, et al., 2023). Segundo a Associação Americana de Diabetes (2025), a insulina é um hormônio essencial para a regulação de glicose no organismo, permitindo sua entrada em algumas células para ser utilizada como fonte de energia. Além disso, a insulina promove a formação de reservas energéticas, além de inibir sua degradação. Na ausência de insulina, a glicose se acumula no sangue levando à hiperglicemia, que pode ocasionar complicações crônicas graves, caso não seja controlada.

O DM1 é, na maioria das vezes, diagnosticado em pessoas jovens, mas não exclui o diagnóstico em indivíduos de outras idades. Os principais sintomas da doença podem ser agudos ou crônicos e incluem: aumento da frequência urinária, sede excessiva, fome intensa mesmo após as refeições, fadiga extrema, visão embaçada, perda de peso apesar da alimentação em excesso, feridas que demoram a cicatrizar, perda de sensibilidade em extremidades (neuropatia), doença renal (nefropatia) e alterações na retina (retinopatia). Nos meses iniciais após o diagnóstico, certos pacientes passam por uma fase conhecida como “período de lua de mel”, durante a qual o pâncreas ainda produz uma pequena quantidade de insulina, permitindo o controle glicêmico. Contudo, essa fase é temporária e, com o tempo, a produção de

insulina torna-se insuficiente e o paciente torna-se totalmente dependente da administração exógena do hormônio para que não ocorram complicações como a hiperglicemia (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2025).

Conforme o artigo de Buzzetti (2020) da Associação Americana de Diabetes, uma outra variante é caracterizada pela sua evolução lenta e é chamada de Diabetes autoimune latente do adulto (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, LADA). Seu diagnóstico ocorre normalmente após os 30 anos de idade e, inicialmente, não há necessidade de insulina por aproximadamente os seis primeiros meses. A LADA combina características de ambos os principais tipos de DM, pois tanto envolve a presença de autoanticorpos que levam à destruição das células produtoras de insulina, como no DM1, mas seu surgimento ocorre de forma tardia e há resistência à insulina, um traço típico do DM2.

4.2 Mecanismos intracelulares nas células beta pancreáticas no DM1

A perda da massa funcional das células beta é o principal fator responsável pelo desenvolvimento do DM. Como já dito, o DM1 decorre da disfunção e morte programada das células beta mediadas por mecanismos autoimunes, tornando indispensável a administração contínua de insulina exógena. A doença resulta da interação entre macrófagos residentes ou infiltrados e células T, que liberam citocinas e quimiocinas no microambiente das ilhotas pancreáticas. Esse processo envolve sinais pró-apoptóticos mediados por contato celular, além de estímulos fisiológicos gerados por produtos da degradação da insulina ou componentes liberados por células beta em estresse, dano ou morte, que acabam atraindo e ativando mais células imunes para as ilhotas pancreáticas. Fatores como predisposição genética e elementos ambientais, incluindo infecções virais e dieta, desempenham um papel importante nesse mecanismo (Eizirik *et al.*, 2020).

A interação entre células imunes e células beta pode levar a um processo inflamatório local (insulite), resultando na progressiva disfunção e apoptose das células beta. No entanto, em alguns casos, esse ataque pode ser interrompido por mecanismos locais que modulam a resposta imune e ajudam a restaurar a funcionalidade pancreática. Vale ressaltar que, em algumas famílias com histórico de DM1, indivíduos podem apresentar sinais precoces de disfunção das células beta, como redução na liberação do peptídeo C estimulado por glicose ou aumento das

proporções circulantes de pró-insulina/insulina, mesmo na ausência de autoanticorpos. Isso sugere que a disfunção das células beta pode anteceder a resposta autoimune ou refletir um episódio autoimune previamente resolvido (Eizirik *et al.*, 2020).

O sistema imunológico exerce um papel fundamental na função, sobrevivência e resposta das células beta ao ataque autoimune. Durante os diferentes estágios da insulite, as células beta são expostas a um ambiente inflamatório composto por citocinas como interferons tipo I (especialmente IFN- α) nas fases iniciais e, posteriormente, IFN- γ , interleucina 1- β (IL-1 β), fator de necrose tumoral (TNF) e possivelmente interleucina 17 (IL-17) nos estágios mais avançados. Esse ambiente inflamatório leva ao estresse do retículo endoplasmático, altera o *splicing* alternativo e induz a regulação positiva da classe I do HLA. A combinação desses fatores, somada ao aumento da produção de quimiocinas e à intensificação da morte celular, pode potencializar a apresentação de neoantígenos das células beta às células imunológicas infiltrantes, agravando a destruição autoimune (Eizirik *et al.*, 2020).

4.3 Relevância do tratamento com insulina

Antes da descoberta da insulina em 1922, o DM1 era uma doença fatal, levando rapidamente à cetoacidose diabética e à morte. Pacientes sem acesso à insulina eram submetidos a dietas extremamente restritivas, que levavam à desnutrição severa e, eventualmente, à morte em poucos meses ou anos. A descoberta da insulina foi um marco na medicina e sua introdução permitiu que milhões de indivíduos vivessem por décadas com um controle adequado da glicemia (Powers, 2021), o que rendeu aos pesquisadores responsáveis pela descoberta o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1923. A administração exógena do hormônio continua sendo a base do tratamento do DM1.

Desde a descoberta da insulina, avanços nas formulações e no desenvolvimento de novas tecnologias trouxeram melhorias significativas para o manejo do DM1. A evolução dos análogos de insulina trouxe melhor farmacocinética e farmacodinâmica, permitindo um perfil de ação mais próximo da secreção fisiológica de insulina pelas células beta do pâncreas. Com isso, a administração de insulina tornou-se mais previsível, reduzindo episódios de hipoglicemias e melhorando o controle glicêmico dos pacientes (Dovc e Battelino, 2020). Além das melhorias nas

formulações de insulina, os dispositivos de administração evoluíram significativamente. Bombas de infusão contínua e sistemas de circuito fechado, conhecidos como pâncreas artificial, permitem uma administração automatizada e mais eficiente da insulina, reduzindo a variabilidade glicêmica e oferecendo maior qualidade de vida aos pacientes. Estudos demonstram que essas tecnologias melhoraram o controle da glicemia, reduzem o risco de complicações microvasculares e cardiovasculares e minimizam a carga diária do tratamento (Dovc e Battelino, 2020).

4.4 Avanços em análogos de insulina

As primeiras insulinas eram derivadas de animais e administradas por via subcutânea, sendo utilizadas principalmente para prevenir a descompensação metabólica grave associada à insulinopenia (Pinnaro e Tansey 2021). Com o tempo, o objetivo da terapia com insulina evoluiu da simples prevenção do coma e morte para a manutenção da glicemia próxima do normal, o que levou a diversas modificações na estrutura e concentração da insulina desde o início de seu uso terapêutico (Pinnaro e Tansey 2021).

Durante um longo período, a terapia convencional com insulina consistia em uma ou duas injeções diárias, acompanhadas do monitoramento da glicemia capilar ou da urina (Bekari et al., 2018). Entretanto, avanços na formulação da insulina foram sendo implementados ao longo das décadas. Na década de 1930, já havia tentativas de prolongar a duração de ação da insulina (Pinnaro e Tansey 2021), e na década de 1980, foi desenvolvida a insulina semi sintética, que era menos imunogênica do que a insulina animal pura. Pouco depois, a insulina humana de DNA recombinante (rDNA) passou a ser produzida em larga escala, proporcionando um produto mais puro e com menor potencial imunogênico (Pinnaro e Tansey 2021).

O tratamento do DM1 sofreu uma mudança significativa após a publicação do Diabetes Control and Complications Trial em 1993, que levou à adoção da terapia intensiva com insulina. Esse método baseia-se no monitoramento frequente da glicemia e na administração flexível de múltiplas doses diárias de insulina, seja por seringa, caneta de insulina ou bomba de insulina (Bekari et al., 2018). Atualmente, a maioria dos indivíduos com DM1 recebe insulina por meio de injeções subcutâneas diárias ou por infusão subcutânea contínua através da bomba de insulina (Beck et al., 2019).

A terapia basal-bolus (terapia intensiva) é o padrão no tratamento do DM1 e envolve injeções diárias múltiplas de uma insulina basal de ação intermediária ou prolongada, administrada uma ou duas vezes ao dia para correção da hiperglicemia de jejum ou pré-prandial, associada a uma insulina de ação rápida, aplicada antes das refeições para corrigir oscilações pós-prandiais (Beck *et al.*, 2019).

A terapia com insulina basal passou por avanços significativos ao longo dos anos. A Insulina Humana Recombinante, NPH, foi desenvolvida pela adição de protamina à molécula de insulina, tornando-se uma insulina de ação intermediária, normalmente administrada de uma a três vezes por dia. A insulina basal foi aprimorada com análogos de ação longa e ultra-longa sem pico, como detemir, glarginha e degludeca.

A insulina detemir é uma insulina de rDNA modificada, com ação basal intermediária. Ela contém uma alteração química que permite sua ligação reversível à albumina, prolongando sua absorção (Pinnaro e Tansey 2021).

A insulina glarginha também é uma insulina de rDNA que sofreu modificações estruturais em sua molécula, fazendo com que precipite no tecido após a injeção e prolongue sua duração de ação para 24 horas (Carmi *et al.*, 2023). Ela está disponível nas concentrações de 100 U/ml (U-100, com ação longa) e 300 U/ml (U-300, com ação ultra-longa), sendo que a última possui duração ainda maior e um perfil glicêmico mais uniforme. Porém, as insulinas glarginha U-100 e U-300 não são bioequivalentes, o que pode impedir uma conversão direta de doses entre elas.

A insulina degludeca, por sua vez, é uma insulina basal de ação ultra-longa, com efeito redutor da glicemia que dura até 42 horas após a injeção. Também é uma insulina de rDNA, contendo modificações estruturais específicas. Comparada à glarginha, a degludeca apresenta eficácia semelhante, porém com menor incidência de hipoglicemia noturna em adultos e crianças (Carmi *et al.*, 2023).

A terapia com insulinas de ação rápida pode ser realizada com insulina humana regular ou com análogos de insulina de ação rápida, como lispro, asparte e glulisina, para cobertura prandial. As insulinas análogas de ação rápida foram introduzidas na década de 1990 e seguem sendo aprimoradas para melhor mimetizar a ação fisiológica da insulina (Pinnaro e Tansey 2021). Os análogos de ação rápida são geralmente preferidos em regimes de múltiplas injeções diárias (MDI), pois reduzem a hipoglicemia e melhoram o controle da glicemia pós-prandial. Seu início de

ação ocorre entre 15 e 20 minutos, com pico entre uma e duas horas, permitindo maior flexibilidade na dosagem em comparação a regimes mais tradicionais. Esses análogos podem ser utilizados tanto na terapia convencional, com seringas ou bomba de insulina, quanto na terapia híbrida-fechada (Carmi *et al.*, 2023).

A tabela 1 apresenta os principais tipos de insulina utilizados na prática clínica, detalhando informações essenciais para sua compreensão e uso terapêutico. Nela estão incluídos o tempo de ação, as modificações estruturais realizadas na molécula de insulina, o início e a duração de ação após a administração, as doses diárias usualmente recomendadas e os respectivos nomes comerciais sob os quais cada tipo de insulina é comercializado. Essa organização facilita a comparação entre as diferentes formulações disponíveis e auxilia na escolha da insulina mais adequada para cada perfil de paciente.

Tabela 1. Análogos de insulina.

Insulina	Classificação	Modificação / Modo de Ação	Início de Ação	Duração de Ação	Doses por Dia	Nome Comercial
NPH	Intermediária	Insulina regular com protamina e zinco (retardo da absorção)	2–4h	12–24 h	1–2	Humulin N, Novolin N
Glargina U-100	Longa	Modificações na cadeia de aminoácidos, com duas argininas na cadeia beta	2–4h	8–12h	~2h	Lantus, Basaglar
Glargina U-300	Ultra-longa	Mesma modificação que U-100, mas fórmula mais concentrada	2–6 h	>30 h	1	Toujeo
Degludeca	Ultra-longa	Modificação da cadeia beta e adição de ácido graxo (liga à albumina)	1 h	>42 h	1	Tresiba
Detemir	Longa	Ácido graxo ligado à cadeia beta (liga à albumina)	1–2 h	~20–24 h	1–2	Levemir

Regular humana	Curta	Nenhuma modificação (idêntica à insulina humana)	30–60 min	5–8 h	2–3	Humulin R, Novolin R
Lispro	Ultra-rápida	Troca de posições de lisina e prolina (rápida absorção)	10–15 min	3–5 h	3+ (antes das refeições)	Humalog,
Aspart	Ultra-rápida	Substituição da prolina por ácido aspártico	10–20 min	3–5 h	3+ (antes das refeições)	Novorapid, Fiasp
Glulisina	Ultra-rápida	Substituição de lisina por ácido glutâmico e asparagina por lisina	10–15 min	3–4 h	3+ (antes das refeições)	Apidra

Os análogos de insulina de ação rápida melhoraram o controle da glicose, mas ainda não conseguem replicar com precisão a resposta fisiológica de pessoas sem DM1, exigindo aplicação antes das refeições, o que pode ser um desafio, especialmente em crianças. Nos EUA, duas versões modificadas desses análogos foram desenvolvidas: o asparte de ação mais rápida (Fiasp), aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2017 para adultos e em 2020 para uso pediátrico, e o lispro ultra-rápido (Lyumjev), aprovado para adultos em 2020, com estudos em andamento para uso pediátrico. Embora ambos tenham início de ação mais rápido e compatibilidade com bombas de insulina, apenas o Fiasp está aprovado para esse uso até o momento nos EUA (Pinnaro; Tansey 2021).

Mais recentemente, surgiu uma preparação de insulina inalada, conhecida como AfreZZa (Mannkind, Westlake City, CA, EUA), que apresenta um perfil de ação mais semelhante ao perfil fisiológico da insulina em comparação à insulina subcutânea, embora seu uso ainda seja limitado (Beck *et al.*, 2019).

As canetas de insulina surgiram como uma alternativa para facilitar a administração e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, substituindo parcialmente o uso de frascos e seringas. Introduzidas em 1987, essas canetas contêm insulina pré-carregada e utilizam agulhas descartáveis para cada aplicação, permitindo ajuste preciso da dosagem por meio de um mostrador. Em 2007, foi

lançada a primeira caneta de insulina digital, HumaPen Memoir, que possibilita a recuperação de informações sobre doses recentes. Uma década depois, surgiu a primeira caneta de insulina inteligente (InPen), capaz de sincronizar-se com um aplicativo móvel para calcular proporções insulina/carboidrato, fatores de sensibilidade à insulina, metas glicêmicas e duração da ação da insulina, funcionando de forma semelhante às calculadoras de bolus das bombas de insulina. Além disso, rastreia a insulina residual para evitar sobreposição de doses, permitindo configurações personalizadas para diferentes horários do dia (Pinnaro; Tansey 2021).

Os avanços tecnológicos no tratamento do DM1 têm aprimorado tanto o cuidado quanto o gerenciamento da condição. Inovações na monitoração da glicemia e na aplicação de insulina diminuíram a carga do autocontrole e aprimoraram os resultados clínicos. Um progresso relevante foi a incorporação da administração automatizada de insulina, baseada em algoritmos e sensível à glicose, por meio de um sistema híbrido de pâncreas artificial.

4.5 Dispositivos para monitoramento contínuo da glicemia

Um avanço relevante no tratamento do DM1 é o Monitoramento Contínuo da Glicose (CGM), que permite um perfil glicêmico de 24 horas em tempo real, alertando o paciente sobre tendências de hiperglicemia ou hipoglicemia. Ao contrário do automonitoramento tradicional com glicosímetros capilares, que se limita a poucas medições diárias, o CGM utiliza uma sonda subcutânea conectada a um transmissor que envia os dados da concentração de glicose intersticial em intervalos de 5 a 15 minutos para uma bomba de insulina, um receptor separado ou, em alguns modelos mais modernos, diretamente para um aplicativo móvel (Taleb *et al.*, 2019). Embora a maioria dos CGM ainda requeira calibração diária, os modelos mais recentes eliminaram essa necessidade, melhorando a precisão e a facilidade de uso. Os sensores de glicose intersticial apresentam um pequeno atraso em relação à glicose capilar, especialmente durante mudanças rápidas na glicemia, mas avanços na tecnologia reduziram significativamente essa margem de erro (Taleb *et al.*, 2019).

Estudos clínicos demonstram que o uso regular do CGM melhora significativamente o controle glicêmico. Um estudo da *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) mostrou reduções na hemoglobina glicada (HbA1c) com o uso contínuo do CGM, tanto em crianças quanto em adultos. Uma meta-análise recente

de 11 ensaios clínicos randomizados também encontrou uma redução média da HbA1c de 0,3% e uma diminuição no tempo gasto em hipoglicemia (Garg; McVean, 2011).

4.6 Bombas de insulina

A reposição de insulina pode ser realizada por meio de múltiplas injeções diárias (MDI) ou pela infusão subcutânea contínua de insulina (CSII), conhecida como terapia com bomba de insulina. O principal objetivo da CSII é proporcionar uma administração mais flexível da insulina, mimetizando a liberação fisiológica do hormônio em indivíduos sem diabetes. Para isso, utilizam-se insulinas humanas exógenas ou análogas, formuladas para liberação prolongada ou rápida. Como já discutido, enquanto as insulinas de ação prolongada substituem as necessidades basais diárias, os bolus de ação rápida cobrem as demandas prandiais de insulina (Taleb *et al.*, 2019).

As bombas de insulina são dispositivos eletromecânicos portáteis e programáveis, operados por bateria, que administram insulina de ação curta ou rápida no tecido subcutâneo por meio de cânulas ou cateteres de Teflon ou aço. O sistema permite a administração contínua de insulina em taxas pré-programadas, além da aplicação de bolus adicionais durante as refeições, programados pelo próprio usuário (Fuchs e Hovorka, 2020). Estudos demonstram que a terapia com bomba de insulina reduz a frequência de episódios graves de hipoglicemia em comparação com o tratamento baseado em múltiplas injeções diárias (Steineck, *et al.*, 2017).

Quando combinada com um CGM, formando o chamado tratamento com bomba aumentada por sensor (SAP), essa tecnologia pode limitar ainda mais a duração e a gravidade da hipoglicemia, detectando e, em alguns casos, prevenindo eventos de hipoglicemia iminente (Steineck, *et al.*, 2017). Estudos indicam que essa abordagem melhora o controle glicêmico em comparação com a terapia de MDI, resultando em reduções significativas na HbA1c (Yeh, *et. al*, 2012). No entanto, como não há ajustes automáticos completos na infusão de insulina, a decisão terapêutica ainda depende da intervenção do usuário.

Existem diferentes tipos de bombas de insulina comercialmente disponíveis, incluindo modelos com cânula e tubulação separadas, conhecidas como bombas amarradas, e modelos que possuem um conjunto de infusão incorporado, chamadas de bombas de *patch*. Atualmente, mais da metade das pessoas com DM1 nos EUA utiliza essa forma de terapia, que demonstrou reduzir modestamente a porcentagem de HbA1c em 0,3% a 0,6%, além de diminuir as taxas de hipoglicemia grave e cetoacidose diabética. No entanto, esses dispositivos ainda exigem ajustes frequentes por parte do usuário (Fuchs e Hovorka, 2020).

4.6.1 Sistemas avançados de administração de insulina e monitoramento contínuo da glicose: inovações e impactos no controle glicêmico do DM1

O conceito de controle de glicemia em circuito fechado existe desde a década de 1960, mas apenas recentemente tornou-se viável com o avanço da tecnologia. O desenvolvimento de bombas de insulina menores e mais confiáveis, sensores de monitoramento contínuo de glicose mais precisos e seguros, além da evolução das tecnologias de comunicação sem fio, possibilitou a criação de sistemas híbridos de circuito fechado (HCL). Esses sistemas representam um grande avanço no tratamento do DM1, pois permitem um melhor controle glicêmico com menor esforço por parte do paciente (Fuchs e Hovorka, 2020).

Os primeiros sistemas automatizados eram capazes apenas de interromper a infusão de insulina quando a glicemia atingia valores baixos, ajudando a evitar episódios de hipoglicemia. O avanço tecnológico permitiu o desenvolvimento de sistemas automatizados de administração de insulina, inicialmente com a criação de bombas com o recurso de Suspensão de Glicose no Limiar (PLGS). Esse sistema preditivo consegue antecipar a hipoglicemia e suspender a administração de insulina antes que as concentrações de glicose se tornem críticas. Estudos demonstraram que esses sistemas podem prevenir hipoglicemia grave, proporcionando maior segurança ao paciente (Ly, et al., 2012). Embora esses avanços reduzam de forma significativa a frequência e a gravidade das hipoglicemias, sua eficácia no controle da hiperglicemia ainda é limitada (Fuchs e Hovorka, 2020).

Modelos como a bomba MiniMed 640G com tecnologia SmartGuard (Medtronic) e a bomba t:slim X2 com Basal-IQ (*Tandem Diabetes Care*) foram os

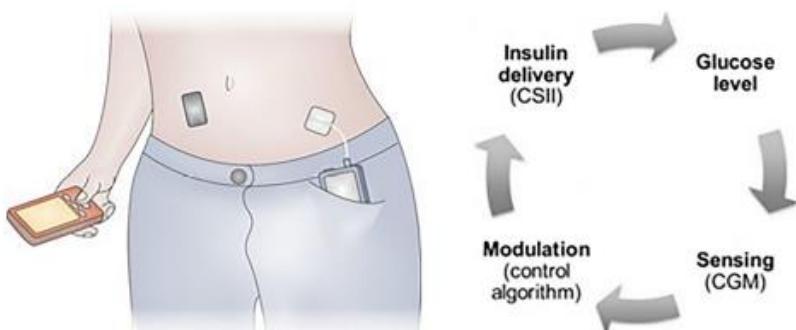
primeiros exemplos dessa tecnologia e rapidamente se tornaram parte do padrão de atendimento em diversos países (Fuchs e Hovorka, 2020).

Com a evolução dos algoritmos, foram desenvolvidos sistemas que não apenas suspendem a infusão de insulina para evitar hipoglicemia, mas também administram pequenos bolus de correção quando há previsão da glicose ultrapassar um determinado limite. Esses sistemas de Minimização Preditiva de Hiperglicemia e Hipoglicemia (PPHM) demonstraram melhorar significativamente o tempo na faixa-alvo durante a noite sem aumentar o risco de hipoglicemia em crianças e adultos (Fuchs e Hovorka, 2020). Em seguida, foram introduzidos sistemas ainda mais sofisticados, capazes de modular automaticamente e de forma contínua a infusão de insulina com base nos dados de glicose fornecidos por sensores, garantindo uma gestão mais eficiente da glicemia. Os primeiros estudos avaliaram a segurança e a viabilidade desses sistemas em ambientes hospitalares, seguidos por testes em condições de vida real, como acampamentos supervisionados e estudos ambulatoriais noturnos (Boughton e Hovorka, 2018).

O primeiro sistema híbrido de circuito fechado disponível comercialmente foi o Medtronic 670G, lançado em 2016. Mais recentemente, outras soluções foram aprovadas, como o sistema Tandem Control-IQ e o aplicativo CamAPS FX (CamDiab Ltd.), ampliando as opções para o tratamento do DM1 com administração automatizada de insulina (Fuchs e Hovorka, 2020).

A figura 1 esquematiza o sistema de administração automatizada de insulina em circuito fechado.

Figura 1. Sistema de administração de insulina automatizado de circuito fechado.



O sistema automatizado de infusão de insulina em circuito fechado, ou bomba de infusão de insulina, funciona por meio de um monitor contínuo de glicose (CGM), que mede as concentrações de glicose no líquido intersticial a cada 5 a 10 minutos e envia essas informações sem fio para um controlador. Esse controlador, equipado com um algoritmo, ajusta a liberação de insulina pela bomba com base nos dados recebidos, buscando manter a glicemia dentro da faixa desejada. Esse processo ocorre continuamente, caracterizando o chamado “círculo fechado”. Fonte: (NWOKOLO, 2023)

Embora a ideia de um sistema automatizado de administração de insulina exista há décadas, desafios como a falta de precisão dos monitores contínuos de glicose, limitações na tecnologia de bombas de infusão e dificuldades com protocolos de comunicação sem fio atrasaram sua implementação. No entanto, os avanços nesses campos têm possibilitado o aprimoramento de sistemas de circuito fechado, reduzindo significativamente episódios de hipoglicemia, ainda que ocasionalmente possam resultar em hiperglicemia (Boughton e Hovorka, 2021).

Os sistemas híbridos de circuito fechado evoluíram significativamente em termos de segurança e eficácia, passando de estudos supervisionados de curta duração para ensaios clínicos randomizados de longo prazo em ambientes domiciliares. Estudos importantes mostram que esses sistemas melhoram o controle glicêmico em pessoas com DM1, aumentando o tempo na faixa-alvo e reduzindo tanto a hipoglicemia quanto a HbA1c, com resultados semelhantes também observados em crianças (Boughton e Hovorka, 2021).

4.6.2 Comparação entre bombas de infusão contínua de insulina, sistemas híbridos de circuito fechado e pâncreas artificial no controle do DM1

A terapia com CSII oferece maior flexibilidade no ajuste da dose de insulina em comparação à MDI, permitindo melhor controle da glicose em situações como variações na sensibilidade à insulina devido a exercícios, resistência matinal, períodos de jejum e enfermidades (Fuchs e Hovorka, 2020). Uma meta-análise de 52 estudos que incluiu 1547 adultos com DM1 demonstrou que o uso de CSII resultou em reduções significativas da HbA1c e nos valores médios de glicemia (Weissberg-Bechell *et al.*, 2023). Os benefícios clínicos da CSII são bem estabelecidos, e sua superioridade em relação à MDI é evidente na maioria das populações avaliadas. A redução da HbA1c e a menor incidência de hipoglicemia grave são vantagens documentadas, especialmente para pacientes com risco aumentado de hipoglicemia, como aqueles com hipoglicemia assintomática (Misso *et al.*, 2010; Pickup e Sutton, 2008). Na população pediátrica, registros sugerem que crianças em terapia com CSII apresentam menores valores médios de HbA1c e menor incidência de hipoglicemia grave em comparação com MDI, além de um impacto positivo na qualidade de vida e na satisfação pessoal (Maahs *et al.*, 2014).

Embora o uso de bombas de insulina seja predominante no DM1, há um interesse crescente em sua aplicação no diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), especialmente para pacientes com controle glicêmico insatisfatório em MDI. O estudo OpT2mise demonstrou que indivíduos com DM2 mal controlado que migraram para CSII necessitaram de doses menores de insulina e apresentaram redução adicional de 0,7% na HbA1c sem aumento do risco de hipoglicemia (Reznik *et al.*, 2014). Uma meta-análise recente reforçou essa conclusão, apontando uma redução de 26% na necessidade de insulina e uma diminuição de 0,4% na HbA1c em pacientes com DM2 após a transição para CSII (Pickup, *et. al* 2017).

No caso específico de mulheres grávidas com diabetes pré-existente ou diabetes gestacional, as evidências não demonstram uma vantagem clara da CSII sobre a MDI. Ensaios clínicos de pequeno porte analisados em uma revisão Cochrane não identificaram diferenças significativas entre CSII e MDI em relação ao risco de cesariana, peso ao nascer, mortalidade perinatal ou controle glicêmico materno (Misso *et al.*, 2010). São necessários estudos maiores para estabelecer conclusões mais definitivas sobre a melhor abordagem terapêutica neste grupo populacional. Ensaios clínicos demonstram que os sistemas de circuito fechado, especialmente durante a noite, aumentam significativamente o tempo na faixa-alvo e reduzem episódios de hipoglicemia em crianças e adultos (Forlenza *et al.*; 2018; Spaic *et al.*,2017)

Apesar de representarem um avanço promissor, os sistemas de circuito totalmente fechado ainda enfrentam desafios adicionais, especialmente durante o período diurno, relacionados ao horário das refeições e à prática de exercícios físicos. O controle da glicemia pós-prandial é particularmente difícil devido à absorção retardada e variável da insulina administrada por via subcutânea, o que contribui para dificuldades no controle da hiperglicemia após as refeições e para o risco subsequente de hipoglicemia. Diante dessas limitações, os sistemas HCL surgem como uma alternativa mais viável. Eles conseguem reduzir significativamente a necessidade de intervenção do usuário, pois combinam a bomba de insulina com o monitoramento contínuo da glicemia e utilizam algoritmos automatizados para ajustar, em tempo real, a infusão de insulina com base nos níveis de glicose monitorados. Embora esses sistemas ainda exijam que o usuário administre bolus de insulina nas refeições, essa participação contribui para maior segurança e eficácia em ambientes domésticos, sendo aplicáveis a diferentes grupos populacionais, incluindo crianças, adolescentes, adultos e grávidas (Fuchs e Hovorka, 2020).

Ensaios clínicos randomizados e meta-análises comparando HCL com terapia convencional de bomba de insulina indicam que o HCL proporciona um aumento médio de 10% no tempo dentro da faixa glicêmica-alvo (3,9-10 mmol/L), com benefícios ainda mais pronunciados durante o período noturno, alcançando 15% de melhora. A maior melhora no tempo dentro da faixa alvo ocorre entre participantes com concentrações iniciais mais elevadas de HbA1c e glicose. Uma meta-análise recente de 10 ensaios randomizados relatou um aumento de 2 horas e 27 minutos por dia no tempo dentro do intervalo glicêmico e uma redução da variabilidade glicêmica, sem alteração significativa na dose total de insulina administrada (Nwokolo e Hovorka 2023).

Os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de sistemas automatizados como a suspensão de baixa glicose e a suspensão preditiva de baixa glicose. Esses mecanismos interrompem temporariamente a infusão de insulina quando a glicemia atinge ou está prestes a atingir um limite crítico, retomando a administração quando a glicemia retorna à faixa alvo. Embora essas inovações tenham reduzido o risco de hipoglicemia, ainda há desafios relacionados ao controle da hiperglicemia (Nwokolo e Hovorka 2023).

Diferentes tipos de algoritmos foram desenvolvidos para aprimorar a administração de insulina. Entre eles, destacam-se o controle preditivo de modelo e o controlador proporcional-integral-derivativo, que utilizam modelos matemáticos para correlacionar a administração de insulina com as variações glicêmicas. Já os algoritmos baseados em lógica *fuzzy* buscam simular o raciocínio clínico de especialistas em diabetes para ajustar dinamicamente a dosagem (Dovc e Battelino, 2020).

O pâncreas artificial, ou sistema de administração automatizada de insulina, representa outro avanço significativo no tratamento do DM1. Ele combina o monitoramento contínuo da glicemia com a administração automatizada de insulina, ajustando as taxas de infusão com base em algoritmos avançados. O elemento central desses sistemas é um algoritmo de controle que processa, em tempo real, os dados do CGM e determina automaticamente a quantidade de insulina a ser entregue pelo CSII, garantindo um controle mais preciso da glicemia (Dovc; Battelino, 2020). O sistema de pâncreas artificial automatiza totalmente a administração de insulina, controlando não apenas a infusão basal, como nos sistemas HCL, mas também a aplicação dos bolus de refeição, sem necessidade de intervenção do usuário.

O sistema de pâncreas artificial ainda está em desenvolvimento ou uso limitado em ambientes clínicos e de pesquisa, mas há avanços promissores. Existem duas principais configurações: o sistema de hormônio único, que administra apenas insulina, e o de hormônio duplo, que adiciona glucagon para prevenir hipoglicemias. No segundo caso, o glucagon é administrado em mini-bolus intermitentes, permitindo uma terapia mais agressiva sem comprometer a segurança do paciente (Taleb *et al.*, 2019).

Em resumo, as chamadas “terapias automatizadas de insulina” (*Automated Insulin Delivery*, AID) englobam todas as formas de terapia automatizada de insulina, incluindo o SAP, que combina uma bomba de insulina com um CGM, oferecendo ajustes com base nos dados do CGM, mas sem realizar ajustes automáticos completos na infusão de insulina; o PLGS, que suspende a insulina automaticamente ao prever uma hipoglicemia; os sistemas HCL, que ajustam a insulina basal em tempo real, mas ainda requerem a administração manual de bolus; os algoritmos de PPHM, que ajustam a insulina de forma mais refinada para evitar flutuações glicêmicas; e os mais avançados sistemas de pâncreas artificial, que automatizam completamente tanto a insulina basal quanto os bolus, sem necessidade de intervenção do usuário.

Apesar das evidências de benefícios glicêmicos em ensaios clínicos randomizados, comparar diferentes sistemas híbridos de circuito fechado é um desafio devido às variações nos participantes, na duração dos estudos e nos desenhos metodológicos. Ensaio que incluem indivíduos com diferentes graus de experiência no uso de tecnologias para diabetes e de diversos contextos socioeconômicos são fundamentais para ampliar a generalização dos resultados (Boughton e Hovorka, 2021). Ademais, treinamentos de alta qualidade para usuários e profissionais de saúde são essenciais para garantir a adoção e a efetividade dos sistemas em contextos do mundo real. Programas de treinamento, tanto online quanto presenciais, têm sido implementados para maximizar os benefícios glicêmicos e melhorar a qualidade de vida dos usuários (Boughton e Hovorka, 2021).

4.7 Exemplos de dispositivos desenvolvidos

Atualmente, a FDA dos Estados Unidos aprovou cinco sistemas principais de bombas de insulina: MiniMed 670G, MiniMed 770G e MiniMed 780G da Medtronic,

t:slim X2 da Tandem com Control-IQ e Omnipod 5 (Zhou, 2022). Além desses, há dispositivos disponíveis em outros países, como CamAPS FX e Diabeloop.

O MiniMed 670G, lançado em 2017, foi o primeiro sistema de bomba de insulina de circuito fechado ambulatorial disponível nos EUA, embora sua produção tenha sido descontinuada (Zhou e Isaacs, 2022). Esse dispositivo, aprovado para indivíduos a partir dos sete anos, opera com o Guardian Sensor 3 CGM e ajusta a insulina basal automaticamente a cada cinco minutos, utilizando dados glicêmicos dos dias anteriores. No entanto, o sistema não realiza ajustes automáticos para doses de bolus e requer calibração diária por meio de medições de glicose (Zhou e Isaacs, 2022). O MiniMed 670G foi também o primeiro sistema AID aprovado nos EUA, permitindo ajustes automáticos de insulina basal a cada cinco minutos, visando um nível glicêmico de 120 mg/dL. Embora tenha representado um avanço, sua experiência de uso foi impactada pelo alto número de alertas e alarmes, o que levou alguns pacientes a descontinuarem seu uso.

Em resposta, a Medtronic lançou o MiniMed 770G em 2020, oferecendo conectividade com *smartphones* e melhorando a experiência do usuário. Ele trouxe melhorias significativas, incluindo a ampliação da faixa etária para a qual foi indicado e uma bomba conectada via Bluetooth, que permite a sincronização contínua dos dados com o portal online CareLink. Apesar dessas atualizações, ele mantém o mesmo algoritmo do MiniMed 670G.

O MiniMed 780G, disponível em alguns países e aprovado nos EUA em 2023, introduziu um algoritmo capaz de ajustar tanto a insulina basal quanto doses de bolus automatizadas a cada cinco minutos para controle da hiperglicemia. Esse novo modelo trouxe ainda um alvo de glicose ajustável para até 100 mg/dL e tempo de insulina ativa modificável entre duas e oito horas. Dados de mundo real indicaram uma melhora significativa no tempo dentro da faixa ideal (TIR), chegando a 80% ou mais em alguns casos (Garg e McVean, 2024). Os modelos MiniMed demonstraram avanços significativos no controle glicêmico quando comparados a sistemas de bomba sem circuito fechado (Zhou e Isaacs, 2022).

Outro sistema relevante é o t:slim X2 com Control-IQ, lançado em 2020, que aprimorou o sistema Basal-IQ ao incluir a suspensão da administração de insulina quando a glicose atinge valores inferiores a 70 mg/dL. Ele também ajusta automaticamente a administração de insulina basal e fornece doses adicionais para

corrigir hiperglicemias (Zhou e Isaacs, 2022). Dados clínicos demonstraram que o Control-IQ melhorou significativamente a TIR, atingindo entre 70% e 80% em pacientes com DM1 (Garg e McVean, 2024).

A bomba Omnipod 5, aprovada pela FDA em 2022, diferencia-se por ser um dispositivo sem tubo, usado como um *patch* diretamente no corpo, eliminando a necessidade de conjuntos de infusão e minimizando o risco de desconexões acidentais. Esse sistema pode ser totalmente controlado por um *smartphone* Android ou um dispositivo específico para gerenciamento de diabetes e é indicado para pacientes a partir dos seis anos (Zhou e Isaacs, 2022).

Fora dos EUA, existem diversos sistemas AID em uso, incluindo o Diabeloop DBLG1, o qual oferece um alto nível de personalização, pois utiliza um algoritmo de auto-aprendizagem e pode ser integrado a diferentes CGM e bombas de insulina (Zhou e Isaacs, 2022). O CamAPS FX, aprovado na Europa e na Austrália, funciona por meio de um aplicativo Android e é compatível com diversas bombas de insulina, sendo o único autorizado para uso durante a gravidez (Garg e McVean, 2024).

A FDA recentemente liberou novas opções no mercado, como o Tidepool Loop, um sistema de pâncreas artificial interoperável de código aberto que permite aos pacientes usarem bombas antigas e diferentes CGM para administrar insulina via aplicativo. Outro avanço foi o iLet Bionic Pancreas, aprovado em 2023, que elimina a necessidade de contagem precisa de carboidratos, ajustando automaticamente a insulina com base no tamanho aproximado da refeição informada pelo usuário (Garg e McVean, 2024).

No Brasil, há atualmente dois fabricantes de bombas de insulina: a Roche e a Medtronic. De acordo com a SBD, mais de um milhão de pessoas com diabetes utilizam a bomba de insulina no mundo. Nos EUA, aproximadamente entre 350 mil e 515 mil indivíduos fazem uso dessa tecnologia. No Brasil, não existem dados estatísticos atualizados sobre o número de usuários.

4.8 Sistemas de pâncreas artificial de hormônio duplo

Os sistemas de pâncreas artificiais de hormônio duplo foram desenvolvidos para fornecer, além da insulina, outros hormônios que auxiliam no controle da glicemia, buscando replicar de forma mais precisa a fisiologia do organismo em comparação com os sistemas de circuito fechado de primeira geração, que utilizam

apenas insulina. Assim, a adição de outros hormônios, como glucagon e amilina, em sistemas bi-hormonais, tem o potencial de melhorar ainda mais o controle glicêmico, especialmente no controle de hipoglicemias e hiperglicemias pós-prandiais (Lakshman *et al.*, 2023). No entanto, esses dispositivos ainda estão em fase de testes clínicos e não receberam aprovação para uso na prática médica (Infante *et al.*, 2022).

A introdução do glucagon nesses sistemas tem sido considerada uma alternativa promissora aos dispositivos de hormônio único, pois pode contribuir para um controle glicêmico mais eficaz, minimizando episódios de hipoglicemia em pessoas com DM1. Isso se justifica pela disfunção das células alfa pancreáticas, produtoras de glucagon, nesses pacientes, que prejudica a liberação adequada de glucagon em resposta à hipoglicemia. Esse comprometimento ocorre logo após o início da doença e está relacionado a fatores como a perda do sinal parácrino das células beta e a regulação negativa de genes fundamentais para a função das células alfa. Como resultado, a combinação de dependência de insulina exógena e resposta deficiente ao declínio da glicemia aumenta a predisposição à hipoglicemia, especialmente durante o exercício físico, quando a resposta do glucagon já é naturalmente reduzida. Isso compromete a capacidade de produção endógena de glicose para suprir a maior demanda dos músculos, elevando o risco de hipoglicemia induzida pela atividade física (Infante *et al.*, 2022).

Os análogos de insulina de ação rápida administrados por via subcutânea apresentam duração de aproximadamente três a cinco horas. Dessa forma, mesmo após a interrupção da administração, a insulina permanece ativa no plasma por algum tempo, limitando a eficácia da sua suspensão na prevenção da hipoglicemia em situações de queda rápida da glicemia, como ocorre em exercícios aeróbicos contínuos. Além disso, durante a prática esportiva, o aumento do fluxo sanguíneo no tecido adiposo subcutâneo pode intensificar a mobilização de insulina dos depósitos nos locais de infusão, intensificando o risco de hipoglicemia (Infante *et al.*, 2022).

Por outro lado, o glucagon administrado por via subcutânea tem absorção rápida, com início de ação em cerca de cinco minutos e pico plasmático entre 10 e 20 minutos. Graças a essa diferença de farmacocinética em relação à insulina, o uso de glucagon para prevenir hipoglicemia pode ser uma estratégia mais eficaz do que apenas suspender a insulina no circuito fechado, especialmente em situações de queda brusca da glicemia, como no exercício aeróbico.

Pequenas doses de glucagon podem elevar rapidamente a glicemia de maneira dose-dependente. Estudos demonstram que a administração subcutânea de 150 µg de glucagon trata com eficiência episódios de hipoglicemias (<70 mg/dL) em ambientes ambulatoriais, além de prevenir hipoglicemias induzidas pelo exercício, resultando em menor impacto glicêmico pós-intervenção do que a ingestão de carboidratos durante a atividade física (Haymond *et al.*, 2017 e Rickels *et al.*, 2018).

No entanto, os resultados sobre sua eficácia ainda são conflitantes. Enquanto uma meta-análise de 17 estudos randomizados não encontrou diferenças significativas no tempo dentro do intervalo glicêmico entre sistemas hormonais simples e duplos, observou-se uma pequena redução no tempo abaixo do intervalo com sistemas duplos, acompanhada por um maior risco de sintomas gastrointestinais (Nwokolo e Hovorka 2023). O próximo avanço na tecnologia de circuito fechado inclui sistemas totalmente automatizados e algoritmos que consideram variáveis como frequência cardíaca, sudorese e movimentação para melhorar o controle glicêmico durante refeições e atividades físicas (Nwokolo e Hovorka 2023).

Estudos adicionais são necessários para avaliar o impacto dos sistemas de pâncreas artificial de hormônio duplo, especialmente em indivíduos com episódios frequentes de hipoglicemias induzida por exercícios, histórico recente de hipoglicemias graves ou desconhecimento da hipoglicemias. A administração de glucagon nesses sistemas pode ajudar na prevenção da hipoglicemias e possivelmente na reversão da falha autonômica associada. Além disso, o glucagon pode promover a saciedade, reduzindo a ingestão calórica e ajudando no controle do peso, o que pode ser vantajoso diante do aumento da prevalência de obesidade em indivíduos com DM1 (Infante *et al.*, 2022).

Outra questão importante é que algumas evidências indicam que os sistemas de pâncreas artificial de hormônio duplo não apresentam vantagem significativa sobre os sistemas de hormônio único na redução da hipoglicemias noturna em pacientes com DM1, sugerindo que a insulina isolada pode ser suficiente para prevenir quedas glicêmicas lentas durante o sono (Haidar *et al.*, 2015; Haidar, 2016 *et al.*; Haidar *et al.*, 2019; Abitbol *et al.*, 2018). Ainda assim, não se pode descartar um possível benefício do glucagon na diminuição do risco de hipoglicemias noturna. Um estudo randomizado em crianças e adolescentes com DM1 mostrou que o pâncreas artificial de hormônio duplo foi mais eficaz na redução da hipoglicemias noturna em

participantes de um acampamento para diabéticos, onde a atividade física diurna foi mais intensa do que o habitual (Haidar et al., 2015).

É evidente que o pâncreas artificial representa uma das terapias mais promissoras para revolucionar o gerenciamento do DM1, mas ainda existem desafios a serem superados, como a necessidade de ensaios clínicos maiores e mais longos. Existem vários possíveis riscos e limitações na incorporação do glucagon em sistemas de circuito fechado. A depleção do glicogênio hepático com o uso crônico de glucagon é uma preocupação, mas estudos indicam que a resposta ao glucagon é mantida após administrações repetidas em doses baixas (Haidar e Peters, 2018). Outros desafios incluem possível desenvolvimento de resistência ao glucagon e risco de obstrução dos cateteres de infusão, mas avanços tecnológicos e novas formulações podem mitigar esses problemas (Infante et al., 2022).

Por fim, um dos principais obstáculos à adoção dessas tecnologias inovadoras é o alto custo, o que dificulta o acesso para muitos pacientes, especialmente aqueles de origens socioeconômicas mais baixas (Lakshman et al., 2023).

4.9 Custo-benefício, acesso, efeitos adversos

A terapia com bomba de insulina tem sido amplamente analisada em termos de custo-benefício quando comparada ao regime de múltiplas injeções diárias. Uma revisão sistemática realizada em oito países (Austrália, Canadá, Dinamarca, Itália, Polônia, Espanha, Reino Unido e EUA) revelou que, embora a bomba de insulina tenha um custo médio 1,4 vezes maior, esse valor pode ser parcialmente compensado pela redução de complicações decorrentes do melhor controle metabólico proporcionado pelo tratamento (Roze et al., 2015). As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) do Reino Unido, que orientam a indicação desse tipo de terapia com base na relação custo-efetividade, permanecem inalteradas desde 2008, com revisão em 2011. Além disso, diretrizes e listas de verificação foram elaboradas para auxiliar profissionais na obtenção e manutenção de um controle glicêmico ideal ao utilizar a bomba de insulina (Beck et al., 2019).

Para que novas tecnologias no tratamento do diabetes sejam amplamente aceitas, como os HCL, é essencial demonstrar sua viabilidade econômica. Estudos indicam que os sistemas HCL são uma alternativa custo-efetiva em comparação com

monitorização contínua da glicose escaneada intermitentemente, MDI ou terapia com CSII (Jendle e Reznik, 2023). Os QALYs variaram entre 0,35 e 3,1 quando comparados ao MDI (Jendle e Reznik, 2023). Apesar dos custos iniciais mais elevados, parte desse investimento é compensada pela redução nas complicações do diabetes, tanto em curto quanto em longo prazo (Jendle e Reznik, 2023). As taxas de custo-efetividade incremental (ICER) nesses estudos variaram entre €11.612 e €44.982 por QALY ganho, com resultados favoráveis em países como Áustria, Dinamarca, França, Itália, Polônia, Suécia, Reino Unido, entre outros (Jendle e Reznik, 2023).

No entanto, a adoção clínica desses sistemas é limitada por desigualdades de acesso e aceitação pelos profissionais de saúde. Dados indicam que bombas de insulina e os CGM são mais utilizados por adultos jovens de etnia branca e maior nível socioeconômico. No Reino Unido, o NICE recomendou o financiamento de CGM pelo NHS para todos os adultos com DM1, buscando equidade no acesso (Nwokolo e Hovorka 2023). Nos EUA, cerca de 62% dos adultos com DM1 usam bombas de insulina, enquanto na Europa essa taxa varia entre 5% e 19%, refletindo diferenças nos critérios regionais e de seguro-saúde (Nwokolo e Hovorka 2023).

A adoção dessas tecnologias também impacta o bem-estar psicossocial dos pacientes. Usuários de sistemas de circuito fechado relataram redução da ansiedade, melhora do sono e maior confiança devido ao controle glicêmico mais estável, além de uma alimentação menos restritiva e menor carga na gestão do diabetes (Boughton e Hovorka, 2021). Contudo, desafios como dificuldades técnicas, alarmes constantes e sobrecarga de dispositivos foram apontados como limitações do tratamento (Boughton e Hovorka, 2021). Apesar disso, a maioria dos participantes em estudos sobre circuito fechado manifestou desejo de continuar utilizando a tecnologia, destacando que seus benefícios superam os desafios enfrentados (Boughton e Hovorka, 2021).

Os sistemas automatizados de pâncreas artificial que administram insulina e glucagon demonstraram eficácia na redução do tempo em hipoglicemia e na necessidade de intervenções corretivas com carboidratos em diferentes cenários clínicos (Wilson *et al.*, 2020). Ainda assim, desafios como a instabilidade do glucagon em solução líquida e a necessidade de substituição frequente dos cartuchos dificultam sua implementação contínua em bombas de insulina (Wilson *et al.*, 2020). Pesquisas recentes têm focado no desenvolvimento de formulações líquidas mais estáveis para

viabilizar o uso desses sistemas em longo prazo (Wilson *et al.*, 2020) (Hawkes *et al.*, 2019). Além disso, fatores como variabilidade na resposta individual ao glucagon e a possibilidade de resistência ao hormônio ao longo do tempo representam desafios adicionais (Castle *et al.*, 2015).

Por outro lado, o análogo da amilina, pramlintida, possui a capacidade de retardar o esvaziamento gástrico, reduzir excursões glicêmicas pós-prandiais e promover saciedade. No entanto, seu uso pode resultar em efeitos adversos como náuseas e hipoglicemia pós-prandial caso a dosagem de insulina não seja ajustada corretamente (Infante *et al.*, 2022). Além disso, a necessidade de coformulações estáveis com insulina e a complexidade do uso em bombas de infusão limitam sua aplicação prática (Meiffren *et al.*, 2019).

A escolha do dispositivo de infusão subcutânea e sua aplicação afetam diretamente a adesão ao tratamento e a ocorrência de efeitos adversos. Fatores como idade, tipo de pele, destreza e nível de atividade física devem ser considerados na seleção do equipamento, que deve ser discutida previamente com o paciente. O local de inserção também influencia a experiência do usuário, sendo necessário evitar áreas com irritações, cicatrizes ou regiões de atrito com roupas (Deiss *et al.*, 2016).

Problemas com a infusão podem ocorrer devido a falhas na técnica de inserção, adesão inadequada ou troca infrequente do dispositivo. Pacientes podem apresentar respostas individuais à duração do uso do conjunto, exigindo ajustes para evitar complicações. O uso de cânulas de menor diâmetro pode reduzir a dor, e dispositivos de inserção mecânica podem facilitar o procedimento para alguns usuários (Deiss *et al.*, 2016).

A rotação dos locais de aplicação é essencial para prevenir lipohipertrofia, tanto em aplicações feitas com seringas e canetas, como com dispositivos de infusão subcutânea. A lipohipertrofia pode comprometer a absorção da insulina e levar a variações glicêmicas imprevisíveis. Interrupções na infusão podem causar hiperglicemia rapidamente, tornando a revisão periódica da técnica e do estado da pele fundamental para minimizar riscos e garantir um tratamento eficaz (Deiss *et al.*, 2016)

4.10 Tratamento do DM1 no Sistema Único de Saúde (SUS) e a importância do profissional farmacêutico

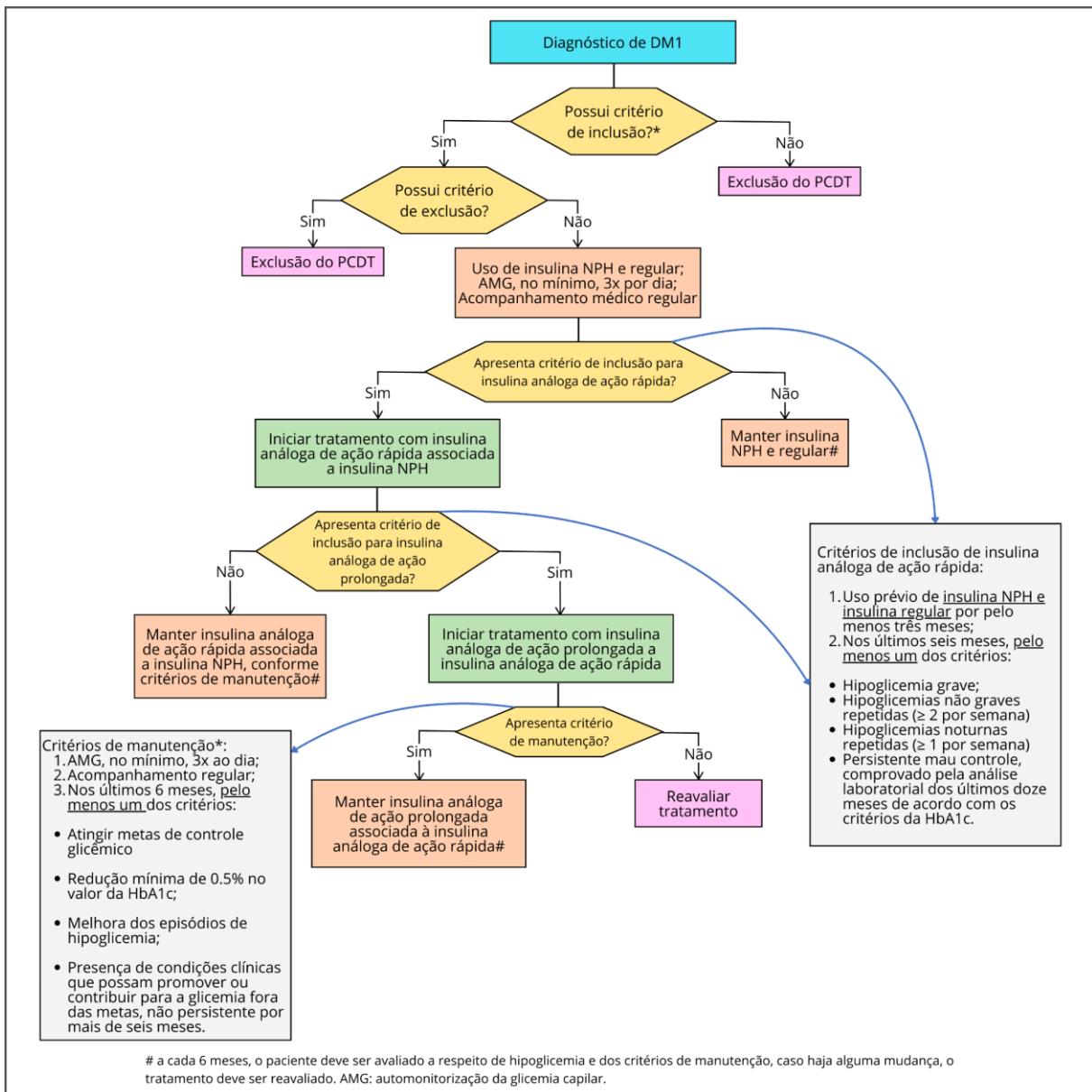
De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do DM1, o tratamento com insulina para indivíduos com DM1 deve ter foco no controle da glicemia e no estímulo ao autocuidado dos pacientes. Como parte dessa abordagem, é adotado um regime intensivo de prescrição de insulina. No SUS, o tratamento do DM1 é iniciado com a insulina humana NPH, utilizada para manter a glicemia em níveis adequados ao longo do dia, e a insulina humana regular, de ação rápida, aplicada aproximadamente 30 minutos antes das refeições (CONITEC, 2017).

A administração ocorre em múltiplas doses diárias, ajustadas conforme a idade, peso, nível de atividade física, dieta, demanda energética e possíveis variações na sensibilidade à insulina, considerando ainda a farmacocinética dos fármacos utilizados (Melo et al., 2023).

A insulina regular pode ser substituída por análogos de insulina de ação rápida, seguindo alguns critérios específicos de inclusão, como: uso prévio do esquema de insulina NPH e insulina regular por três meses, adicionalmente à presença nos últimos seis meses de pelo menos um dos seguintes critérios: hipoglicemias graves, hipoglicemias repetidas (duas vezes ou mais na semana), hipoglicemias noturnas (uma vez ou mais na semana) ou ineficácia no controle glicêmico comprovada por exames laboratoriais (figura 2) (CONITEC, 2017). A insulina NPH também pode ser substituída por análogos de insulina de ação prolongada em casos de uso prévio do esquema de insulina NPH e análogo de insulina de ação rápida por três meses, além de pelo menos um dos critérios citados anteriormente (CONITEC, 2017).

O tratamento do DM1 no SUS segue critérios específicos para inclusão, manutenção e exclusão, conforme estabelecido no PCDT. Para ser incluído no tratamento, o paciente precisa ter um diagnóstico confirmado de DM1, caracterizado por sinais claros de deficiência de insulina associados à hiperglicemias comprovadas por exames laboratoriais. Além disso, para o uso de análogos de insulina de ação rápida e prolongada, é necessário atender a condições específicas definidas no protocolo (Melo et al., 2023). A figura 2 representa um fluxograma de tratamento do DM1, com as indicações para início das insulinas análogas e sua manutenção.

Figura 2. Fluxograma de tratamento do DM1, com as indicações para início das insulinas análogas e sua manutenção.



O fluxograma orienta a decisão clínica quanto ao uso de insulina NPH/regular ou a introdução de insulinas análogas de ação rápida e/ou prolongada, com base em critérios de inclusão, exclusão e manutenção. A sequência de avaliação considera a adesão ao tratamento atual, a frequência da automonitorização da glicemia capilar, o acompanhamento médico regular e a resposta clínica nos últimos seis meses. A indicação de insulinas análogas está condicionada à ocorrência de hipoglicemias, dificuldade de controle glicêmico ou necessidade clínica específica, sendo necessária reavaliação periódica para manutenção do esquema terapêutico. Fonte: (Melo, 2023)

Atualmente, o SUS disponibiliza diferentes tipos de insulina para o tratamento do DM. Entre elas estão a insulina humana NPH, de ação intermediária, e a insulina humana regular, de ação rápida. Ambas são oferecidas em apresentações de 100 UI/mL, podendo ser encontradas em frascos de 10 mL, canetas aplicadoras com tubetes de 3 mL e também em refis de 3 mL. Além dessas, o SUS também incorporou

insulinas análogas ao PCDT do DM1. As insulinas análogas de ação rápida, também com concentração de 100 UI/mL em solução injetável, e insulinas análogas de ação prolongada, igualmente em solução injetável de 100 UI/mL, também foram incorporadas ao protocolo, porém, até o momento, ainda não estão sendo efetivamente disponibilizadas pelo Ministério da Saúde. O acesso às insulinas análogas depende de avaliação médica criteriosa e do cumprimento dos critérios definidos pelo PCDT (Botto *et al.*, 2024).

O SUS é a principal fonte de acesso gratuito a medicamentos e tratamentos no Brasil. No entanto, ainda não há uma política ampla para a distribuição automática da bomba de insulina. Diante disso, pacientes que necessitam desse equipamento e não têm condições financeiras de adquiri-lo podem recorrer ao Judiciário, respaldados pelo princípio constitucional do direito à saúde, desde que comprovem a necessidade médica e a impossibilidade de arcar com os custos (Rabelo, 2025).

A judicialização da saúde tem sido um meio cada vez mais utilizado para garantir o acesso a tratamentos de alto custo. No caso das bombas de insulina, diversas decisões judiciais já reconheceram o direito dos pacientes diabéticos ao recebimento do equipamento pelo Estado. Porém, o processo pode ser demorado e exige documentação detalhada, como laudos médicos e relatórios que justifiquem a indicação do dispositivo (Rabelo, 2025). Portanto, a ampliação de políticas públicas voltadas para esse tratamento é essencial para garantir um melhor acesso às terapias disponíveis para o controle do DM1 (Rabelo, 2025).

Para aqueles que não têm como entrar com uma ação judicial, é possível solicitar a bomba de insulina diretamente pelo SUS. O primeiro passo é consultar um endocrinologista da rede pública, que poderá formalizar o pedido caso avalie que o uso do equipamento é indispensável ao controle do diabetes. No entanto, a liberação depende da disponibilidade do dispositivo e das diretrizes estabelecidas por estados e municípios (Rabelo, 2025).

Os cidadãos podem acompanhar todas as etapas de avaliação e incorporação de novas tecnologias ao SUS por meio do portal da CONITEC disponível em site ou aplicativos para Android e iOS (CONITEC, 2017).

O cuidado da pessoa com DM deve ser conduzido por uma equipe multiprofissional, assegurando um acompanhamento contínuo, baseado em vínculos fortalecidos e na corresponsabilidade entre os profissionais envolvidos. Para alcançar

os objetivos terapêuticos, especialmente em casos mais complexos, pode ser necessário o uso de tecnologias complementares.

Nesse contexto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental no acompanhamento da terapia com insulina, atuando como elo entre o paciente, a equipe médica e as ações de educação em saúde. Sua atuação contribui significativamente para a adesão ao tratamento, prevenção de complicações e, consequentemente, melhores resultados clínicos e maior qualidade de vida para o paciente. Entre suas atribuições estão: orientar sobre a técnica correta de aplicação da insulina, armazenamento adequado, rotação dos locais de aplicação e prevenção de erros comuns, como reutilização de agulhas ou dosagens inadequadas. Além disso, o farmacêutico avalia possíveis interações medicamentosas, efeitos adversos e a eficácia do tratamento, permitindo que ajustes necessários sejam comunicados ao médico. Também é capaz de identificar barreiras como medo da aplicação, esquecimento, limitações financeiras ou falta de compreensão, propondo soluções práticas e personalizadas. Com uma abordagem educativa, orienta o paciente sobre o monitoramento glicêmico contínuo, sinais de hipo e hiperglicemia, além de reforçar a importância da alimentação adequada e prática de atividade física regular. Assim, o farmacêutico participa ativamente das decisões terapêuticas, em parceria com médicos, enfermeiros e nutricionistas, promovendo um cuidado integral e centrado no paciente.

4.11 Tecnologias futuras

A reposição de insulina permanece como o tratamento padrão para o DM1, uma vez que ainda não existe cura para a doença. No que diz respeito às tecnologias de monitoramento de insulina, o desenvolvimento de sensores de monitoramento contínuo de insulina (CIM) promete facilitar o acompanhamento em tempo real das concentrações de insulina no fluido intersticial subcutâneo, permitindo uma administração precisa e sincronizada com o consumo de carboidratos e a glicemia. Isso possibilitaria intervenções rápidas em emergências (Vargas *et al.*, 2023). Outras tecnologias emergentes incluem os imunossensores eletroquímicos, que adaptam testes tradicionais de ELISA para formatos portáteis, permitindo precisão e rapidez, e

sensores baseados em aptâmeros e MIPs, que apresentam potencial para monitoramento contínuo de insulina com alta sensibilidade (Vargas *et al.*, 2023).

Além disso, novas terapias estão sendo projetadas com o objetivo de prevenir ou reverter o processo autoimune subjacente, além de restaurar a função das células beta. Dentre essas abordagens, destaca-se a imunoterapia, que visa regular o sistema imunológico para evitar a destruição das células beta. Pesquisas indicam que o anticorpo anti-CD3 pode preservar a funcionalidade dessas células em pacientes recentemente diagnosticados, e uma vacina com células T geneticamente modificadas para expressar um peptídeo pró-insulina tem demonstrado preservar sua função por até dois anos (Herold *et al.*, 2005). Outras alternativas incluem a terapia com IL-2, o transplante de células de ilhotas modificadas e a utilização de proteínas imunomoduladoras (Hartemann *et al.*, 2013).

Uma outra estratégia promissora para o tratamento do DM1 é uma terapia baseada em células, que inclui o transplante de células beta ou de ilhotas pancreáticas. Embora essa abordagem seja eficaz, enfrenta desafios como a necessidade de um grande número de células para o transplante e a escassez de doadores (Shapiro *et al.*, 2000). No campo da terapia genética, estudos pré-clínicos demonstraram que a introdução do gene Pdx-1 pode restaurar a homeostase glicêmica, enquanto a combinação de glicoquinase e IL-10 conseguiu prevenir o desenvolvimento do diabetes em modelos de camundongos (Zhang *et al.*, 2022).

Além disso, o encapsulamento celular surge como uma solução para proteger as células transplantadas do sistema imunológico, mantendo o controle glicêmico sem efeitos adversos (Elliott, 2007). A terapia com células-tronco também é uma linha de pesquisa interessante, revitalizando as células beta usando células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) ou mesenquimais (MSCs). Embora a diferenciação das iPSCs em células produtoras de insulina ainda precise ser aprimorada, estudos mostram que essas células podem ajudar a melhorar a homeostase glicêmica em camundongos diabéticos (Wagers, 2012). No entanto, as células produtoras de insulina derivadas de células-tronco, tanto de iPSCs quanto de MSCs, apresentam desafios relacionados à baixa eficiência de diferenciação e à redução de insulina, se comparadas às ilhotas pancreáticas adultas (Nair, 2019 , Velazco-Cruz, 2020). Além disso, a viabilidade e a funcionalidade dessas células após o transplante precisam ser aprimoradas para garantir um controle glicêmico eficaz em longo prazo (Wang *et al.*, 2021).

5 CONCLUSÃO

O DM1 representa um desafio significativo para a saúde pública, afetando milhões de pessoas em diferentes idades e grupos sociais. O tratamento do DM1 exige um controle rigoroso da glicemia e os pacientes precisam tomar decisões frequentes e complexas sobre a dosagem de insulina. Diversos fatores influenciam a glicemia e a sensibilidade à insulina, resultando em uma grande variabilidade diária e tornando o manejo da doença um desafio constante.

Para minimizar os riscos e complicações da doença, diversas abordagens tecnológicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de otimizar o controle glicêmico e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes. Entre essas abordagens, destacam-se o desenvolvimento de diversos análogos de insulina, os sistemas de monitoramento contínuo de glicose, as canetas de insulina, as bombas de insulina, os sistemas híbridos de circuito fechado e, mais recentemente, o pâncreas artificial.

Tanto a terapia com bomba de insulina quanto os sistemas híbridos de circuito fechado demonstram benefícios expressivos no controle glicêmico do DM1, contribuindo para a redução da HbA1c, a diminuição dos episódios de hipoglicemias graves e a melhora na qualidade de vida. O HCL se sobressai pela automação do controle glicêmico, especialmente durante o período noturno, enquanto a bomba de insulina oferece maior flexibilidade na administração da insulina, sendo eficaz para diferentes perfis de pacientes. Avanços adicionais incluem os sistemas de Suspensão de Glicose no Limiar e de Minimização Preditiva de Hiperglicemias e Hipoglicemias, que aumentam a segurança do tratamento ao evitar episódios de hipoglicemias iminentes.

Contudo, a escolha da terapia mais adequada deve ser individualizada, levando em consideração fatores como custo, adesão ao tratamento e necessidades específicas de cada paciente. O acompanhamento por profissionais de saúde é essencial para orientar essa decisão, garantindo que o paciente receba o suporte necessário para o uso adequado da tecnologia escolhida. Dessa forma, um tratamento bem estruturado, aliado a uma abordagem educativa eficaz, pode proporcionar um controle glicêmico mais eficiente e melhorar significativamente a qualidade de vida das pessoas com DM1.

Apesar dos avanços, o acesso a essas tecnologias ainda é desigual. No Brasil, o SUS disponibiliza gratuitamente diversos análogos de insulinas, mas não fornece, de forma padronizada, bombas de insulina ou sistemas mais avançados, o

que frequentemente leva os pacientes a recorrerem à judicialização para sua obtenção. Além disso, os altos custos desses dispositivos, associados à necessidade de acompanhamento contínuo, dificultam sua ampla adoção.

Nesse contexto, o papel do farmacêutico é muito importante, não apenas na orientação quanto ao uso adequado da insulina e das tecnologias associadas, mas também no acompanhamento da adesão ao tratamento, na identificação de possíveis dificuldades e na promoção da educação em saúde. O futuro aponta para soluções cada vez mais automatizadas, como o pâncreas artificial, que prometem uma maior aproximação à fisiologia. Porém, é necessário que haja políticas públicas que ampliem o acesso e a formação de profissionais capacitados. Portanto, para garantir um melhor controle glicêmico, minimizar as complicações agudas e crônicas do DM1 e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, é necessário um tratamento estruturado, aliado à educação em saúde e à equidade no acesso às inovações.

REFERÊNCIAS

- ABITBOL, A.; RABASA-LHORET, R.; MESSIER, V.; LEGAULT, L.; SMAOUI, M.; COHEN, N.; HAIDAR, A. **Overnight glucose control with dual- and single-hormone artificial pancreas in type 1 diabetes with hypoglycemia unawareness: a randomized controlled trial.** Diabetes Technol Ther., v. 20, p. 189–196, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0353>
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Understanding Type 1 Diabetes.** Disponível em: <https://diabetes.org/about-diabetes/type-1>. Acesso em: 6 dez. 2024.
- BECK, R. W.; BERGENSTAL, R. M.; LAFFEL, L. M.; PICKUP, J. C. **Advances in technology for the treatment of type 1 diabetes.** The Lancet, v. 394, n. 10205, p. 1265–1273, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31142-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31142-0)
- BEKIARI, E.; KITSIOS, K.; THABIT, H.; TAUSCHMANN, M.; ATHANASIADOU, E.; KARAGIANNIS, T.; HAIDICH, A.-B.; HOVORKA, R.; TSAPAS, A. **Tratamento com pâncreas artificial para pacientes ambulatoriais com diabetes tipo 1: revisão sistemática e meta-análise.** BMJ, v. 361, p. k1310, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1310>
- BOTTO, N. E.; ALIGIERI, D.; PITITTO, B. A.; MELO, K. F. S.; FORTI, A. C. **Dispensação de medicamentos e insumos para o tratamento do diabetes mellitus no SUS.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. <https://doi.org/10.29327/5412848.2024-2>
- BOUGHTON, C. K.; HOVORKA, R. **New closed-loop insulin systems.** Diabetologia, v. 64, p. 1007–1015, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05391-w>
- BOUGHTON, C. K.; HOVORKA, R. **Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective?** Diabet Med., v. 36, n. 3, p. 279–286, 2019. <https://doi.org/10.1111/dme.13816>
- BUZZETTI, R.; TUOMI, T.; MAURICIO, D.; PIETROPAOLO, M.; ZHOU, Z.; POZZILLI, P.; LESLIE, R. D. **Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel.** Diabetes, v. 69, n. 10, p. 2037–2047, 2020. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
- CARMI, H. K. R.; DOMÍNGUEZ-MENÉNDEZ, G.; ARAYA, M.; MARTÍNEZ-AGUAYO, A. **New insulins for Type 1 Diabetes treatment.** Andes Pediatrica, v. 94, n. 3, 2023. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v94i3.4477>
- CASTLE, J. R.; EL YOUSSEF, J.; BAKHTIANI, P. A.; CAI, Y.; STOBBE, J. M.; BRANIGAN, D.; RAMSEY, K.; JACOBS, P.; REDDY, R.; WOODS, M.; WARD, W. K. **Effect of repeated glucagon doses on hepatic glycogen in type 1 diabetes: implications for a bihormonal closed-loop system.** Diabetes Care, v. 38, n. 11, p. 2115–2119, 2015. <https://doi.org/10.2337/dc15-0754>
- COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – CONITEC. **Insulina análoga para tratamento do Diabetes**

mellitus tipo 1 é incorporada ao SUS. Ministério da Saúde, fev. 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2017/fevereiro/insulina-analoga-para-tratamento-do-diabetes-mellitus-tipo-1-e-incorporada-ao-sus>. Acesso em: 26 mar. 2025.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – CONITEC. Insulina análoga para tratamento do Diabetes mellitus tipo 1 é incorporada ao SUS. Ministério da Saúde, fev. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcdt-diabete-melito-1.pdf>. Acesso em: 26 mar. 2025.

DEISS, D.; ADOLFSSON, P.; ALKEMADE-VAN ZOMEREN, M.; BOLLI, G. B.; CHARPENTIER, G.; COBELLI, C.; DANNE, T.; GIRLI, Â.; MUELLER, H.; VEREDESE, C. A.; RENARD, É. **Insulin infusion set use: European perspectives and recommendations.** Diabetes Technol Ther., v. 18, n. 9, 2016. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.07281.sf>

DOVC, K.; BATTELINO, T. **Evolution of diabetes technology.** Endocrinol Metab Clin North Am, v. 49, n. 1, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.009>

EIZIRIK, D. L.; PASQUALI, L.; CNOP, M. **Pancreatic β-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure.** Nat Rev Endocrinol, v. 16, p. 349–362, maio 2020. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas.** 10. ed. Bruxelas: Federação Internacional de Diabetes, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 7 dez. 2024.

FORLENZA, G. P.; RAGHINARU, D.; CAMERON, F.; BEQUETTE, B. W.; CHASE, H. P.; WADWA, R. P.; MAAHS, D. M.; JOST, E.; LY, T. T.; WILSON, D. M.; NORLANDER, L.; EKHLASPOUR, L.; MIN, H.; CLINTON, P.; NJERU, N.; LUM, J. W.; KOLLMAN, C.; BECK, R. W.; BUCKINGHAM, B. A. **Predictive hyperglycemia and hypoglycemia minimization: in-home double-blind randomized controlled evaluation in children and young adolescents.** Pediatr Diabetes, v. 19, n. 3, p. 420–428, 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12603>

FUCHS, J.; HOVORKA, R. **Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy.** Expert Rev Med Devices, v. 17, n. 7, p. 707–720, 2020. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1784724>

GARG, S. K.; MCVEAN, J. J. **Development and future of automated insulin delivery (AID) systems.** Diabetes Technol Ther., v. 26, fev. 2024. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0467>

HAIDAR, A. **Insulin-and-glucagon artificial pancreas versus insulin-alone artificial pancreas: a short review.** Diabetes Spectr., v. 32, n. 3, p. 215–221, 2019. <https://doi.org/10.2337/ds18-0097>

HAIDAR, A.; LEGAULT, L.; MESSIER, V.; MITRE, T. M.; LEROUX, C.; RABASA-LHORET, R. **Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone**

artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol., v. 3, p. 17–26, 2015. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70226-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70226-8)

HAIDAR, A.; PETERS, T. M. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. Diabet Med., v. 35, n. 4, p. 450–459, 2018. <https://doi.org/10.1111/dme.13581>

HAIDAR, A.; RABASA-LHORET, R.; LEGAULT, L.; LOVBLOM, L. E.; RAKHEJA, R.; MESSIER, V.; D'AOUST, E.; FALAPPA, C. M.; JUSTICE, T.; ORSZAG, A.; TSCHIRHART, H.; DALLAIRE, M.; LADOUCEUR, M.; PERKINS, B. A. Single- and dual-hormone artificial pancreas for overnight glucose control in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab., v. 101, p. 214–223, 2016. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3003>

HARTEMANN, A.; BENSIMON, G.; PAYAN, C. A.; JACQUEMINET, S.; BOURRON, O.; NICOLAS, N.; FONFREDE, M.; ROSENZWJAG, M.; BERNARD, C.; KLATZMANN, D. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol., v. 1, n. 4, p. 295–305, 2013. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70113-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70113-X)

HAWKES, C. P.; DE LEON, D. D.; RICKELS, M. R. Novel preparations of glucagon for the prevention and treatment of hypoglycemia. Curr Diab Rep., v. 19, p. 97, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1216-4>

HAYMOND, M. W.; DUBOSE, S. N.; RICKELS, M. R.; WOLPERT, H.; SHAH, V. N.; SHERR, J. L.; WEINSTOCK, R. S.; AGARWAL, S.; VERDEJO, A. S.; CUMMINS, M. J.; NEWSWANGER, B.; BECK, R. W. Efficacy and safety of mini-dose glucagon for treatment of nonsevere hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab., 2017. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00591>

HEROLD, K. C.; GITELMAN, S. E.; MASHARANI, U.; HAGOPIAN, W.; BISIKIRSKA, B.; DONALDSON, D.; ROTHER, K.; DIAMOND, B.; HARLAN, D. M.; BLUESTONE, J. A. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3y1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. Diabetes, v. 54, n. 6, p. 1763–1769, 2005. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1763>

HOLT, R. I. G.; DEVRIES, J. H.; HESS-FISCHL, A.; HIRSCH, I. B.; KIRKMAN, M. S.; KLUPA, T.; LUDWIG, B.; NØRGAARD, K.; PETTUS, J.; RENARD, É.; SKYLER, J. S.; SNOEK, F. J.; WEINSTOCK, R. S.; PETERS, A. L. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia, v. 44, n. 11, p. 2589–2625, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>

INFANTE, M.; BAIDAL, D. A.; RICKELS, M. R.; FABBRI, A.; SKYLER, J. S.; ALEJANDRO, R.; RICORDI, C. Dual-hormone artificial pancreas for management

of type 1 diabetes: recent progress and future directions. Artif Organs, v. 45, n. 9, p. 968–986, 2022. <https://doi.org/10.1111/aor.14023>

JENDLE, J.; REZNIK, Y. **Use of insulin pumps and closed-loop systems among people living with diabetes: a narrative review of clinical and cost-effectiveness to enable access to technology and meet the needs of payers.** Diabetes Obes Metab., v. 25, supl. 2, p. 21–32, 2023. <https://doi.org/10.1111/dom.15087>

LAKSHMAN, R.; BOUGHTON, C.; HOVORKA, R. **The changing landscape of automated insulin delivery in the management of type 1 diabetes.** Endocrine Connect., v. 12, n. 8, 2023. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0132>

LY, T. T.; NICHOLAS, J. A.; RETTERATH, A.; DAVIS, E. A.; JONES, T. W. **Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy.** Diabetes Care, v. 35, p. 1462–1465, 2012. <https://doi.org/10.2337/dc12-0052>

MAAHS, D. M.; HERMANN, J. M.; DUBOSE, S. N.; MILLER, K. M.; HEIDTMANN, B.; DIMEGLIO, L. A.; RAMI-MERHAR, B.; BECK, R. W.; SCHOBERT, E.; TAMBORLANE, W. V.; KAPELLEN, T. M.; HOLL, R. W. **Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries.** Diabetologia, v. 57, n. 8, p. 1578–1585, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3272-2>

MEIFFREN, G.; SEROUSSI, C.; RANSON, A.; CHARVET, R.; GAUDIER, M.; ANDERSEN, G.; ZIJLSTRA, E.; DEVRIES, J. H.; HEISE, T.; SOULA, R.; SOULA, O. **150-OR: BioChaperone Pramlintide Insulin (BCPramIns), a new co-formulation of pramlintide (PRAM) and human insulin (INS), improves postprandial blood glucose (BG) vs. both separate injections of PRAM+INS and insulin lispro (LIS) in subjects with T1D.** Diabetes, v. 68, supl. 1, p. 150–OR, 2019. <https://doi.org/10.2337/db19-150-OR>

MELO, K. F. S.; PITITTO, B. A.; PEDROSA, H. C. **Tratamento do diabetes mellitus tipo 1 no SUS.** Sociedade Brasileira de Diabetes, abril 2023. <https://doi.org/10.29327/5238993.2023-12>

MISSO, M. L.; EGBERTS, K. J.; PAGE, M.; O'CONNOR, D.; SHAW, J. **Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus.** Cochrane Database Syst Rev., v. 1, Art. CD005103, 2010. <https://doi.org/10.1002/ebch.623>

TALEB, N.; GINGRAS, V.; RABASA-LHORET, R. **Insulin pumps and artificial pancreas.** Encyclopedia of Endocrine Diseases, v. 1, p. 245–258, 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65407-7>

NAIR, G. G.; LIU, J. S.; RUSS, H. A.; TRAN, S.; SAXTON, M. S.; CHEN, R.; JUANG, C.; LI, M. L.; NGUYEN, V. Q.; GIACOMETTI, S.; PURI, S.; XING, Y.; WANG, Y.; SZOT, G. L.; OBERHOLZER, J.; BHUSHAN, A.; HEBROK, M. **Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells.**

Nature Cell Biology, v. 21, p. 263–274, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0271-4>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus.** NICE, Julho 2008. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta151>. Acesso em: 16 abr. 2025.

NWOKOLO, M.; HOVORKA, R. **The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 7, p. 1614–1623, jul. 2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad068>

PERKINS, B. A.; SHERR, J.; MATHIEU, C. **Type 1 diabetes glycemic management: Insulin therapy, glucose monitoring, and automation.** Science (New York, NY), v. 373, n. 6554, p. 522–527, jul. 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abg4502>

PICKUP, J. **Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen?** Nature Reviews Endocrinology, v. 8, p. 425–433, fev. 2012. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.28>

PICKUP, J. C.; SUTTON, A. J. **Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion.** Diabetic Medicine, v. 25, n. 7, p. 765–774, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x>

PICKUP, J. C.; REZNIK, Y.; SUTTON, A. J. **Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: Individual patient data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials.** Diabetes Care, v. 40, n. 5, p. 715–722, 2017. <https://doi.org/10.2337/dc16-2201>

PINNARO, C. T.; TANSEY, M. J. **The Evolution of Insulin Administration in Type 1 Diabetes.** Journal of Diabetes Mellitus, v. 11, n. 5, p. 249–277, 2021. <https://doi.org/10.4236/jdm.2021.115021>

POWERS, A. C. **Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities.** Icahn School of Medicine at Mount Sinai, mar. 2021. <https://doi.org/10.1172/JCI142242>

RABELO, A. **Direito ao Fornecimento Gratuito de Bomba de Insulina para Diabéticos no Brasil.** Jusbrasil, 2025. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/direito-ao-fornecimento-gratuito-de-bomba-de-insulina-para-diabeticos-no-brasil/2850633684>. Acesso em: 20 mar. 2025.

REZNIK, Y.; COHEN, O.; ARONSON, R.; CONGET, I.; RUNZIS, S.; CASTANEDA, J.; LEE, S. W. **Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial.** The Lancet, v. 384, n. 9950, p. 1265–1272, 2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61037-0)

RICKELS, M. R.; DUBOSE, S. N.; TOSCHI, E.; BECK, R. W.; VERDEJO, A. S.; WOLPERT, H.; CUMMINS, M. J.; NEWSWANGER, B.; RIDDELL, M. C. **Mini-dose glucagon as a novel approach to prevent exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes.** Diabetes Care, v. 41, p. 1909–1916, 2018. <https://doi.org/10.2337/dc18-0051>

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M.; LAMOUNIER, R. **Classificação do diabetes.** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-1>

ROSENSTOCK, J.; JUNEJA, R.; BEALS, J. M.; MOYERS, J. S.; ILAG, L.; MCCRIMMON, R. J. **The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa.** Endocrine Reviews, v. 45, n. 3, p. 379–413, maio 2024. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>

ROZE, S.; SMITH-PALMER, J.; VALENTINE, W.; DE PORTU, S.; NØRGAARD, K.; PICKUP, J. C. **Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in type 1 diabetes: a systematic review.** Diabetic Medicine, v. 32, p. 1415–1424, 2015. <https://doi.org/10.1111/dme.12792>

SARDINHA, A. H. L.; FONSECA, L. K. S.; SALES, M. F. S.; CÂMARA, J. P.; ANDRADE, B. R. C.; OLIVEIRA, A. S.; SOUSA, S. M. F.; SARDINHA, A. K. S. V. **Diabetes Mellitus tipo 1: o uso da bomba de infusão de insulina no tratamento.** Revista Enfermagem Atual in Derme, v. 98, n. 3, set. 2024. <https://doi.org/10.31011/reaid-2024-v.98-n.3-art.2211>

SHAPIRO, A. M.; LAKEY, J. R.; RYAN, E. A.; KORBUTT, G. S.; TOTH, E.; WARNOCK, G. L.; KNETEMAN, N. M.; RAJOTTE, R. V. **Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen.** The New England Journal of Medicine, v. 343, p. 230–238, 2000. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>

SINGH, A.; AFSHAN, N.; SINGH, A.; SINGH, S. K.; YADAV, S.; KUMAR, M.; SARMA, D. K.; VERMA, V. **Recent trends and advances in type 1 diabetes therapeutics: A comprehensive review.** Revista Europeia de Biologia Celular, v. 102, n. 2, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151329>

SPAIC, T.; DRISCOLL, M.; RAGHINARU, D.; BUCKINGHAM, B. A.; WILSON, D. M.; CLINTON, P.; CHASE, H. P.; MAAHS, D. M.; FORLENZA, G. P.; JOST, E.; HRAMIAK, I.; PAUL, T.; BEQUETTE, B. W.; CAMERON, F.; BECK, R. W.; KOLLMAN, C.; LUM, J. W.; LY, T. T. **Predictive Hyperglycemia and Hypoglycemia Minimization: In-Home Evaluation of Safety, Feasibility, and Efficacy in Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes.** Diabetes Care, v. 40, n. 3, p. 359–366, 2017. <https://doi.org/10.2337/dc16-1794>

STEINECK, I.; RANJAN, A.; NORGAARD, K.; SCHMIDT, S. **Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes.** Journal of Diabetes Science and Technology, v. 11, n. 1, p. 50–58, 2017. <https://doi.org/10.1177/1932296816672689>

TAUSCHMANN, M.; HOVORKA, R. **Technology in the management of type 1 diabetes mellitus — current status and future prospects.** Nature Reviews Endocrinology, v. 14, p. 464–475, jun. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0044-y>

VARGAS, E.; NANDHAKUMAR, P.; DING, S.; SAHA, T.; WANG, J. **Insulin detection in diabetes mellitus: challenges and new prospects.** Nature Reviews Endocrinology, v. 19, n. 8, p. 487–495, ago. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00842-3>

VELAZCO-CRUZ, L.; GOEDEGEBUURE, M. M.; MILLMAN, J. R. **Advances toward engineering functionally mature human pluripotent stem cell-derived β cells.** Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, v. 8, p. 786, 2020. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00786>

WAGERS, A. J. **The stem cell niche in regenerative medicine.** Cell Stem Cell, v. 10, p. 362–369, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.03.002>

WANG, X.; BROWN, N. K.; WANG, B.; SHARIATI, K.; WANG, K.; FUCHS, S.; MELERO-MARTIN, J. M.; MA, M. **Local immunomodulatory strategies to prevent allo-rejection in transplantation of insulin-producing cells.** Advanced Science (Weinheim), v. 8, e2003708, 2021. <https://doi.org/10.1002/advs.202003708>

WILSON, L. M.; JACOBS, P. G.; RAMSEY, K. L.; RESALAT, N.; REDDY, R.; BRANIGAN, D.; LEITSCHUH, J.; GABO, V.; GUILLOT, F.; SENF, B.; EL YOUSSEF, J.; STEINECK, I. I. K.; TYLER, N. S.; CASTLE, J. R. **Dual-hormone closed-loop system using a liquid stable glucagon formulation versus insulin-only closed-loop system compared with a predictive low glucose suspend system: an open-label, outpatient, single-center, crossover, randomized controlled trial.** Diabetes Care, v. 43, n. 11, p. 2721–2729, nov. 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-2267>

WEISSBERG-BECHELL, J.; ANTISDEL-LOMAGLIO, J.; SESHAADRI, R. **Insulin pump therapy: a meta-analysis.** Diabetes Care, v. 26, n. 4, p. 1079–1087, 2003. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1079>

WEISMAN, A.; BAI, J. W.; CARDINEZ, M.; KRAMER, C. K.; PERKINS, B. A. **Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials.** The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 5, p. 501–512, 2017. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30167-5)

YEH, H.-C.; BROWN, T. T.; MARUTHUR, N.; RANASINGHE, P.; BERGER, Z.; SUH, Y. D.; WILSON, L. M.; HABERL, E. B.; BRICK, J.; BASS, E. B.; GOLDEN, S. H. **Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.** Annals of Internal Medicine, v. 157, n. 5, p. 336–347, 2012. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>

ZHANG, Y.; FANG, X.; WEI, J.; MIAO, R.; WU, H.; MA, K.; TIAN, J. **PDX-1: a promising therapeutic target to reverse diabetes.** Biomolecules, v. 12, p. 1785, 2022. <https://doi.org/10.3390/biom12121785>

ZHOU, K.; ISAACS, D. **Closed-Loop Artificial Pancreas Therapy for Type 1 Diabetes.** Current Cardiology Reports, v. 24, p. 1159–1167, jun. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01733-1>

19/05/2025 *Larissa Goncalves De Araujo Reis*

Documento assinado digitalmente



ELOISA APARECIDA VILAS BOAS

Data: 19/05/2025 11:48:37-0300

Verifique em <https://validar.itii.gov.br>

Data e assinatura da aluna

Data e assinatura da Orientadora