

Artigo Revisão de Literatura  
Centro Universitário Una Betim – MG  
2023 ago - dez

## **O USO DO PÂNCREAS ARTIFICIAL NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIABETES TIPO 1: ANÁLISE REFLEXIVA DOS ASPECTOS POSITIVOS E DESAFIOS**

### **THE USE OF ARTIFICIAL PANCREAS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: REFLECTIVE ANALYSIS OF POSITIVE ASPECTS AND CHALLENGES**

Vinícius Gonçalves Santos<sup>1</sup>, Angélica Cristina Oliveira Santos<sup>1</sup>, Karoline Ávila Moreira<sup>1</sup>, Lorryne de Jesus Ferreira<sup>1</sup>, Luis Fernando Camargo dos Santos<sup>1</sup>, Bruna Luiza de Jesus Ferreira<sup>1</sup>, Suellen Rodrigues Martins<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una de Betim;

<sup>2</sup> Biomédica, Doutora em Análises Clínicas e Toxicológicas, Professora Adjunta do Centro Universitário Una de Betim

**Resumo:** Aproximadamente 422 milhões de indivíduos em escala global enfrentam a condição do diabetes, com a maioria dessas pessoas residindo em nações de renda baixa e média. Anualmente, 1,5 milhões de óbitos estão diretamente vinculados à diabetes. Tanto o número de casos quanto a prevalência dessa doença têm experimentado um aumento constante ao longo das últimas décadas. O pâncreas artificial é um avanço tecnológico no tratamento de diabetes tipo 1 (DM1). Como objetivo, buscou-se compreender, através da literatura, os aspectos positivos e dificuldades dos pacientes com DM1 em uso deste dispositivo, e auxílio ao paciente na tomada de decisões quanto ao risco-benefício de cada estratégia adotada no tratamento. A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica de artigos científicos extraídos de sites de buscas como Google acadêmico, Pubmed e Scielo, sendo selecionadas 38 publicações de trabalhos, lidos na íntegra e que apresentavam relação com o tema. O uso do pâncreas artificial resulta em vários benefícios, contudo está atrelado a um alto custo de aquisição e manutenção dispendiosos para o paciente. Portanto é evidente a necessidade de se realizar estudos para avaliar a incorporação dessa tecnologia no seu impacto orçamentário no sistema de saúde brasileiro, além de definir em quais circunstâncias ele será disponibilizado à população.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, Pâncreas artificial, Insulinoterapia.

**Abstract:** Approximately 422 million individuals globally face the condition of diabetes, with the majority of these people residing in low- and middle-income nations. Annually, 1.5 million deaths are directly linked to diabetes. Both the number of cases and the

prevalence of this disease have experienced a steady increase over the last few decades. The artificial pancreas is a technological advance in the treatment of type 1 diabetes (DM1). The objective was to understand, through literature, the positive aspects and difficulties of patients with DM1 using this device, and to assist the patient in making decisions regarding the risk-benefit of each strategy adopted in the treatment. The methodology used was the bibliographic review of scientific articles extracted from search sites such as Google Scholar, Pubmed and Scielo, selecting 38 work publications, read in full and that were related to the topic. The use of the artificial pancreas results in several benefits, however it is linked to a high acquisition and maintenance cost, which is expensive for the patient. Therefore, there is a clear need to carry out studies to evaluate the incorporation of this technology in its budgetary impact on the Brazilian health system, in addition to defining under what circumstances it will be made available to the population.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Artificial pancreas, Insulin therapy.

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) no Brasil ocupa o 5º lugar em incidência da doença no mundo de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, sendo 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos) em 2019 segundo os dados do departamento de epidemiologia. O DM é uma doença complexa, multifatorial, sendo um distúrbio metabólico marcado pela hiperglicemia, fisiopatologia no qual há altos níveis contínuos de açúcar no sangue. Devido sua complexidade e diversidade de fatores houve a necessidade de categorização em conformidade com a patogenia, sendo o Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 os principais grupos (BANDAY; SAMEER; NISSAR, 2020).

No DM1 é caracterizado principalmente como uma síndrome autoimune em que há a destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina pelas células T, resultando em uma deficiência de secreção de insulina (CARNEIRO et al, 2022). A doença se deve a multifatores com base em predisposições genéticas que associados a fatores ambientais ocasionam agressões aos antígenos pancreáticos. Nas crianças e jovens são mais comuns a DM1, mas pode ocorrer em adultos um tipo de DM1, o Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA) que surge de forma lenta e progressiva o que pode dificultar no diagnóstico (NEVES et al, 2017).

Os pacientes com sinais e sintomas de hiperglicemia grave apresentam poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria e perda de peso inexplicada. Essa patologia pode evoluir para complicações agudas graves como a cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica e também complicações crônicas como microvasculares, retinopatia, nefropatia, neuropatia, macrovasculares, doença arterial coronariana,

doença arterial periférica e doença cerebrovascular (BRASIL, 2019).

Os exames laboratoriais para o diagnóstico do DM1 principalmente são dosagem de glicemia em jejum, teste oral de tolerância a glicose e dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c), em necessidade complementar tem os exames de dosagem de peptídeo C que é um marcador de produção de insulina, além de auto anticorpos, como anti-insulina, anti-ilhotas das células pancreáticas, anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-tirosina fosfatase 2 e anti-transportador de zinco 8 (CARNEIRO et al, 2022).

Uma vez diagnosticado com DM1 o paciente com auxílio dos familiares deve iniciar um treinamento de autocuidado fornecidos por uma equipe multidisciplinar, como um nutricionista, endocrinologista, enfermeiro educador e um profissional de saúde mental muitas vezes com experiência em pediatria, já que a maioria dos diagnósticos são na infância. Moraes et al, (2020) destaca que, mais da metade da população acometida pela DM, possuía a HbA1c acima de 6,5 que caracteriza um quadro de diabetes descompensado, isso ocorre devido, os pacientes diabéticos muito das vezes não manterem a adesão adequada do tratamento (MORAES et al, 2020). O sucesso do tratamento está diretamente ligado ao controle glicêmico rigoroso a fim de evitar agravamentos e sequelas da doença (FERREIRA et al, 2022). A insulino terapia, a aplicação de insulina, é um dos tratamentos mais comuns, mas tem aumentado a busca por novas terapias, visto que essa doença quando não tratada é altamente perigosa e pode levar ao óbito.

A concepção inicial de desenvolver um "pâncreas artificial" funcional, surgiu na década de 50 e esse sistema de circuito fechado ainda é considerado o ápice no tratamento da DM1. Os avanços na tecnologia relacionada à diabetes possibilitam o monitoramento contínuo dos níveis de glicose no sangue e a administração automatizada de insulina por meio de injeções subcutâneas, resultando em reduções nas taxas de hipoglicemia e no tempo dedicado a essa condição, bem como em aprimoramentos substanciais no tratamento (BARBOSA et al., 2022). No Brasil, o Sistema MiniMed 780 G, desenvolvido pela empresa multinacional Medtronic Brasil estabelecida em 1971, sede localizada em São Paulo-SP, obteve o registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no ano passado, tornando-se o primeiro pâncreas artificial híbrido avançado a ser oficialmente homologado e aprovado pela Anvisa (COMUNICORE, 2022).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), pressão arterial, tabaco e, em terceiro lugar, a hiperglicemia são os principais motivos que levam à mortalidade prematura da população. Desta forma, uma dieta inadequada e até mesmo o

sedentarismo são fatores determinantes no agravamento e também impactos significativos na sobrevida do paciente portador de diabetes (SBD, 2019). Do mesmo passo, a falta de consciência acerca da doença tanto na comunidade quanto entre os profissionais de saúde aumenta a probabilidade de complicações do DM, resultando em um maior uso e custos nos serviços de saúde (LEMES; PEREIRA 2018).

Neste sentido, esta revisão da literatura foi desenvolvida com o objetivo de descrever os avanços em terapias de reposição de insulina em pacientes com DM1 de modo a avaliar o pâncreas artificial, visando suas vantagens, desafios e auxílio ao paciente na tomada de decisões quanto ao risco-benefício de cada estratégia adotada no tratamento.

## **2 METODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão de literatura integrativa no período de agosto a outubro de 2023, por meio de consultas às bases de dados Google acadêmico, Pubmed e Scielo. A busca foi realizada por meio das terminologias cadastradas nos descritores em saúde. Como critério de inclusão, considerou-se do período 2013 a 2023, idiomas português e inglês, por se tratar de um tema discutido relevante no Brasil e no mundo, com o intuito do que tem de mais atual no mundo, foram utilizadas os seguintes descritores: Diabetes Mellitus, Diabetes tipo 1, Diabetes Mellitus Type I, Fisiopatologia Diabetes, Pâncreas artificial, Tratamento diabetes, Insulina, Insulin, Short-Acting; Os critérios de exclusão foram: revista de revisão, artigos que trataram de outro assunto, em outros idiomas além do que foi citado. Posteriormente realizou a leitura dos artigos de títulos e resumos relacionados com o tema.

## **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1**

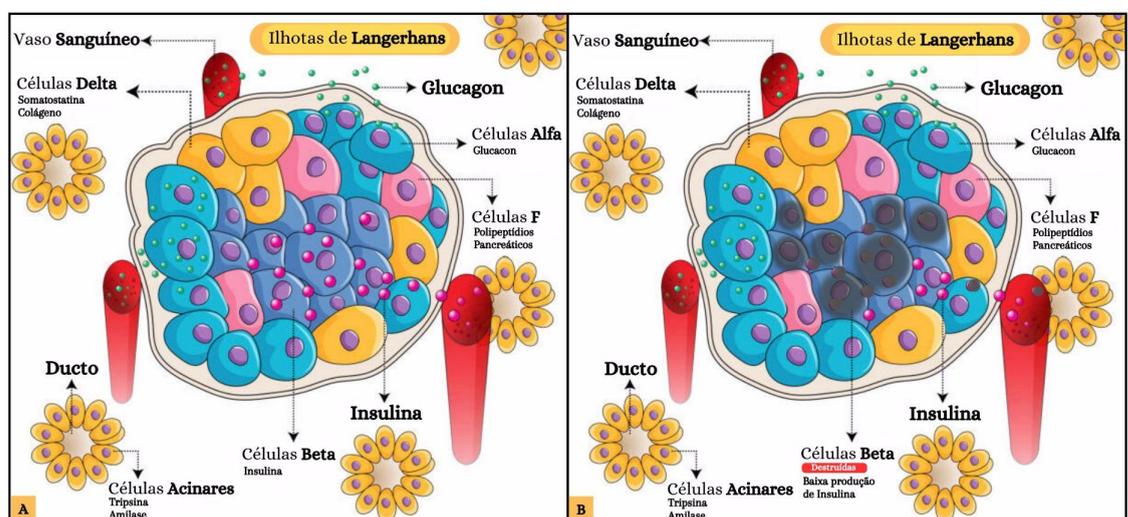
A Federação Internacional de Diabetes IDF (2019), afirma, que o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) caracterizada pela elevação anormal dos níveis de glicose no sangue, ocorrendo em indivíduos cuja capacidade de produzir insulina está comprometida diretamente. Essa condição é considerada de origem autoimune devido à produção inadequada de anticorpos que direcionam seu ataque contra as células beta do pâncreas, resultando na destruição parcial ou completa dessas células. Geralmente, o DM1 é identificado quando mais de 80% das células beta já foram destruídas. Como resultado, certos tecidos não conseguem absorver a glicose de maneira eficiente, o que leva à acumulação crônica dessa substância na corrente sanguínea, resultando na chamada hiperglicemia crônica.

A natureza autoimune do DM1 é evidenciada pela presença de células que reagem contra o próprio organismo e pela presença de autoanticorpos, que podem ser detectados em indivíduos por anos, às vezes décadas, antes do desenvolvimento da doença. No entanto, o entendimento dos mecanismos que desencadeiam a morte das células pancreáticas e a inflamação local ainda é limitado. Acredita-se que as células imunológicas encontradas nas ilhotas pancreáticas de pacientes com DM1, principalmente linfócitos TCD8, TCD4, células B e macrófagos, estejam envolvidas na

ativação tanto da resposta imune inata quanto da adaptativa, levando à destruição das células beta-pancreáticas (NGUYEN et al., 2013; GUAY & REGAZZI, 2013; CAVALCANTE et al., 2020).

Apesar de o DM1 ter uma base genética que desencadeiam as reações autoimunes, é reconhecido na literatura que sua origem é multifatorial, com a influência de fatores ambientais e a exposição a infecções virais desempenhando um papel importante (Atkinson et al., 2014; IDF, 2019). Entre os fatores genéticos envolvidos, destacam-se o MHC localizado no cromossomo 6p21, o gene da insulina na região IIP15, o gene CTLA-4 no cromossomo 2q33, o MIC-A, genes que codificam interleucinas (IL-2, IL-21, IL-6, IL-10, IL-9, IL-20 e IL-27) e os genes HLA - responsáveis por apresentar antígenos - localizados no cromossoma 6. Esses fatores contribuem para mais de 50% do risco de desenvolvimento do DM1 (DELLI & LERNMARK, 2016).

Conforme Neves, C. et al. (2017), além da influência genética, é amplamente reconhecido que fatores ambientais desempenham um papel relevante no desencadeamento da agressão auto imune observada no DM1. A microbiota intestinal, em particular, começa a se desenvolver nos primeiros meses de vida da criança. Portanto, a exposição a certas proteínas alimentares, como a  $\beta$ -lactoglobulina, e  $\beta$ -caseína e a albumina bovina, bem como a infecção por enterovírus, pode levar ao desenvolvimento de autoimunidade, resultando na destruição das células beta pancreáticas. Isso desencadeia um estresse metabólico e uma resposta inflamatória local, prejudicando o funcionamento dessas células e culminando no desenvolvimento do DM1.



**Figura 01:** Ilhotas de Langerhans, A: Células Beta produzindo insulina. B: Células Beta destruídas. Fonte: Adaptação dos autores do Histology of pancreas 2023.

### 3.2 DIAGNÓSTICO DIABETES MELLITUS TIPO 1

O tempo prolongado em hiperglicemia pode causar as complicações crônicas, além de um estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) ou uma cetoacidose diabética (CAD). Em ambos os casos, pode ocorrer em pessoas ainda sem diagnóstico prévio, sendo a sua apresentação inicial, ou em pessoas já diagnosticadas (COELHO et al., 2021).

Em pacientes com DM1, normalmente acontece uma hiperglicemia de forma brusca, gerando sintomas clássicos, na infância e em pessoas magras. Um exame que determina os níveis séricos de peptídeo C, pode ser feito, associado aos já citados, o que resultaria em valores abaixo de 0,7 ng/mL. Esse exame pode ser realizado em caso de dúvida diagnóstica, e em pessoas com sintomas inespecíficos para identificar o tipo de diabetes de forma mais objetiva, a fim de se iniciar a terapêutica precocemente, para um melhor prognóstico (CASTRO et al., 2021).

O diagnóstico de DM1 é feito pela presença de sinais e sintomas inequívocos de insulinopenia, como polidipsia, poliúria, perda de peso inexplicada e noctúria, podendo ser realizado na presença de cetoacidose diabética, que pode cursar com náuseas, vômitos, sonolência, torpor e coma podendo levar ao óbito. Os exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico de DM1 incluem: glicemia aleatória >200 mg/dL, glicemia de jejum >126 mg/dL, hemoglobina glicada >6,5% e glicemia 2 horas após ingestão oral de 75 g de glicose >200 mg/dL (MELO; ALMEIDA; CORDEIRO, 2023).

As pessoas com valores de glicemia muito elevados (>600) podem ficar mais facilmente desidratadas, principalmente se há consumo inadequado de líquidos, como em idosos, gerando o EHH. Nesse caso, tem uma evolução um pouco mais lenta, em alguns dias, levando ao rebaixamento do nível de consciência e sinais de desidratação (ZOPPI; SANTOS, 2018). Em caso de CAD, normalmente é mais rápida a instalação, devendo-se atentar aos pacientes com elevação glicêmica (>250), associada a náuseas ou vômitos, sinais de desidratação, hálito adocicado (cetônico), taquidispneia, alteração no nível de consciência, dor abdominal (COELHO et al., 2021).

Em pacientes sintomáticos, a medida de glicemia casual, sendo feita em qualquer momento, pode ser válida para realizar o diagnóstico. Esta verificação deve ser feita em sangue venoso, e não capilar. A avaliação da glicemia de jejum, é o método mais utilizado, sendo feita de forma venosa, após 8 a 12 horas de jejum. A hemoglobina glicada (HbA1c) é um exame, que mostra a parte da hemoglobina que se liga em glicose, e seu resultado é a média das glicemias dos últimos três meses.

Para confirmar o diagnóstico, devem-se obter pelo menos dois exames destes alterados (CASTRO et al., 2021).

**Quadro 01** - Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM. Adotados pela SBD.

|  | Glicose em jejum (mg/dL) | Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL) | Glicose ao acaso (mg/dL)                        | Hemoglobina glicada (HbA1c) % |
|--|--------------------------|---|---|-------------------------------|
| Normoglicemia  | < 100                    | < 140   | -   | < 5,7                         |
| Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes mellitus | ≥ 100 e < 126            | ≥ 140 e < 200   | -   | ≥ 5,7 e < 6,5                 |
| Diabetes estabelecido                                  | ≥ 126                    | ≥ 200   | ≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia | ≥ 6,5                         |

Fonte: Adaptado de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020.

Portanto, o diagnóstico correto e precoce do diabetes mellitus é extremamente importante, pois permite que sejam adotadas medidas terapêuticas que podem evitar o aparecimento de diabetes nos indivíduos com tolerância diminuída e retardar o aparecimento das complicações crônicas nos pacientes diagnosticados com diabetes, possibilitando assim, qualidade de vida para esses pacientes (COELHO et al., 2021).

### 3.3 TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 1

Todos os pacientes com DM1 necessitam de insulina devido à sua deficiência absoluta. Embora a insulina seja opção de tratamento mais eficaz disponível para controlar a hiperglicemia, os pacientes com diabetes enfrentam vários desafios, incluindo, entre outros, interferência na vida diária, restrições financeiras, complexidade dos regimes, desconforto da injeção e às vezes algum constrangimento no tratamento com a insulina. Conseqüentemente, é importante abordar tais obstáculos com tecnologias avançadas e eficazes de administração de insulina para prevenir complicações relacionadas com a diabetes (KSADADEV et al, 2020).

Ainda de acordo com Ksavadev et al (2020), as origens do tratamento do diabetes remontam à descoberta da insulina e suas aplicações na década de 1920. O surgimento da tecnologia do diabetes, um termo usado para descrever o hardware, dispositivos e software usados no tratamento do diabetes, transformou o atendimento ao paciente. Começando com seringas de insulina e progredindo para canetas de

insulina, bombas de insulina e bombas com sensores aprimorados, a evolução da tecnologia do diabetes acelerou com a introdução de sistemas híbridos de circuito fechado e integração com produtos eletrônicos de consumo e sistemas de dados baseados em nuvem. Outros marcos na terapia com insulina, como o desenvolvimento de formulações de ação lenta, insulinas recombinantes, análogos de insulina de ação rápida e análogos basais de ação prolongada, complementam os avanços na tecnologia do diabetes.

### **3.3.1 INSULINOTERAPIA NO TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 1**

O método ideal de reposição de insulina deve manter a glicemia dentro da faixa fisiológica normal, tanto quanto possível, permitindo flexibilidade no horário das refeições e nos níveis de atividade. Um regime típico de reposição de insulina consiste em vários componentes: insulina basal para limitar a gliconeogênese e a cetogênese no estado pré-refeição; insulina dietética para complementar a ingestão de carboidratos e outros macronutrientes; e insulina de correção para tratar níveis elevados de açúcar no sangue (HOLT et al., 2021).

Para o controle eficaz da DM1 é extremamente necessário o monitoramento frequente da glicemia, sendo associado aos valores de HbA1c com intuito de evitar hipoglicemias, hiperglicemias e maiores complicações. Em 1970 foi criado o primeiro medidor de glicose no sangue para o automonitoramento doméstico, visto que, ao longo do tempo foi melhorando sua velocidade, tamanho, precisão e o volume de amostra sanguínea ficou cada vez menor. É realizada a medição a partir de uma gota de sangue obtida pela punção da ponta do dedo (MARKS; WOLFSDORF, 2020).

Ainda segundo MARKS e WOLFSDORF (2020), em 1999 foi desenvolvido o primeiro monitor contínuo de glicose em tempo real, um dispositivo menos invasivo que mede os valores de glicose intersticial a partir de um sensor subcutâneo. O dispositivo tem um sensor que detecta as alterações na glicose que é enviado através de um transmissor para um receptor, este receptor usa um algoritmo para converter o sinal em um valor de glicose que é exibido no dispositivo. Após um aquecimento breve, os sensores em contato com a pele marcam os valores da glicose a cada 5-15 minutos. No entanto, há uma diferença de tempo, ocorrendo um atraso dos níveis de glicose no líquido intersticial em relação ao sangue, o que pode causar falha no tratamento quando o paciente não está ciente dessas alterações (MARKS; WOLFSDORF, 2020).

O uso de injeção padrão utilizando frasco e seringa se tornou muitas vezes inconveniente e impreciso no controle da dose principalmente para crianças e adolescentes, devido à fobia de agulha e monitorização infrequente de glicemia. Esses malefícios levaram a criação de canetas de insulina que são mais fáceis de usar, seguras, precisas, reduz o medo dos pacientes de injeção, além de causar menos dor quando usadas com agulhas curtas e finas (ZUBERI et al, 2020). A partir de estudos foi evidenciado que pacientes que utilizavam as canetas, ao invés de frascos e seringas tiveram mais persistência no tratamento e menos casos hiperglicêmicos, além de menos gastos com a saúde por menos hospitalizações e internações, no entanto o custo da caneta é bem mais alto que os frascos e seringas (EBRAHIMI, et al, 2019).

A insulinoterapia é um tratamento, no qual há uma administração de insulina, normalmente pela via subcutânea. O tratamento consiste no uso de uma insulina basal que pode ser de ação intermediária ou prolongada e no uso de uma insulina prandial (3 a 6 injeções de insulina) de ação rápida. As doses são adequadas de acordo com os valores glicêmicos das refeições e as necessidades do paciente (NEVES et al., 2017).

A insulina basal pode ser classificada a partir de sua estrutura proteica como a Neutral Protamine Hagedorn (NPH) que tem as doses divididas em desjejum, antes do almoço e antes de dormir, sendo a última dose 8 horas antes do paciente acordar.

Há também insulinas análogas de ação prolongada no mercado brasileiro como a Glargina 100 UI/mL que pode ser administrada 1 ou 2 vezes ao dia de preferência no mesmo horário e Detemir 100 UI/mL que pode ser administrada 1 vez com a refeição da noite ou antes de dormir ou 2 vezes ao dia de 12 em 12 horas. No mercado brasileiro tem também insulinas de ação ultra prolongada, a Degludeca 100 UI/mL e a Glargina 300 UI/mL que são administradas 1 vez ao dia de preferência no mesmo horário. Os ajustes das insulinas basais devem ser feitos através das análises das glicemias em jejum, pré-prandial, glicemias no período do sono e hipoglicemias entre refeições e período de sono (MELO et al, 2023).

A insulina prandial tem ação rápida (bolus), sua administração é previamente ou durante as refeições. Para conseguir bons resultados quanto ao controle glicêmico, deve ser analisado o nível de glicose no sangue antes das refeições e o valor glicêmico previsto dos carboidratos ingeridos para ajustar corretamente a dosagem prandial de insulina. Em casos de ingestão de alimentos de forma desregulada pode

ser administrada imediatamente após a refeição para que a dose possa ser mais próxima dos valores reais necessários (DHALIWAL; WEINSTOCK, 2014).

No entanto, o desafio do tratamento do diabetes tipo 1 é o controle dessa reposição de insulina. Isto é difícil porque as necessidades de insulina são altamente dependentes de refeições, exercícios e muitos outros fatores. Além disso, as doses de insulina necessárias para prevenir a hiperglicemia estão associadas a um alto risco de hipoglicemia, de modo que as pessoas com diabetes tipo 1 ficam na corda bamba entre níveis altos e baixos de glicose. O controle da insulina deve ser apoiado por monitoramento adequado da glicose e educação para que uma pessoa com diabetes tipo 1 possa aproveitar ao máximo seu regime de tratamento (HOLT et al, 2021).

As reações mais comuns são a hipoglicemia que pode causar tonturas, tremores, fraquezas, sudorese, nervosismos podendo chegar ao coma quando não ajustada a glicemia, aumento de apetite e consequentemente aumento de peso. Além de irritação como vermelhidão, coceira, inchaço no local de aplicação e perda ou acúmulo anormal de gordura em quando injetado no mesmo local repetidas vezes. Pode ocorrer também necrose tecidual e contaminação microbiana (SILVA et al, 2022).

### **3.3.1.1 INSULINA INALATÓRIA NO TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 1**

A insulina inalatória é uma das terapias inovadoras no tratamento da DM1, sendo aprovada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2019 no Brasil. A partir da inalação, a substância é absorvida pelos pulmões e chega na corrente sanguínea gerando o resultado desejado, a diminuição dos níveis glicêmicos. Devido à alta superfície de contato pulmonar e não havendo metabolismo hepático de primeira passagem, os fármacos de absorção pulmonar são vantajosos e eficazes (SILVA et al., 2022).

Existem duas formulações, em pó e líquido, ambas podem ser refrigeradas em temperatura ambiente, são mais estáveis, visto que as formulações líquidas tem mais opções de dosagens. As marcas de pó seco são a Exubera®, AIR e Afrezza® (Technosphere Insulin) e líquido AERxiDMS, sendo que a primeira insulina inalatória no Brasil é da marca Afrezza®. A Technosphere Insulin é uma insulina em pó de DNA recombinante humano, apresenta rápida absorção, devido a microesferas de insulina

encapsulada. As partículas se diluem nos pulmões, por causa do seu tamanho pequeno e pH neutro do órgão, o que facilita a absorção e distribuição para corrente sanguínea. Aproximadamente 60% da dose lançada alcança os pulmões e o restante é deglutido e entra no trato gastrointestinal (FERREIRA et al, 2021).

A insulina Afrezza® tem ação muito próxima com o efeito fisiológico comparado a insulina injetável subcutânea, além de ter uma redução dos níveis de glicose em 71% nas primeiras 3 horas, enquanto a insulina injetável rápida teve uma redução de 27%. A ação da insulina inalável se mostrou também com um início de ação muito mais rápido, o que reduz os riscos de hipoglicemia pós prandial. Uma das desvantagens dessa terapia é que os pacientes necessitam de insulina de ação prolongada para o controle glicêmico durante a noite e entre as refeições, logo precisam injetar suas doses basais regularmente, havendo uma redução das administrações diárias, mas não completa.

Os efeitos adversos mais comuns são tosse, hipoglicemia e irritação na garganta, não sendo aprovado para uso em crianças, adolescentes, gestantes, além de pacientes com doença pulmonar deve ser avaliado pelo médico previamente, uma vez que não há estudos definitivos sobre associações com câncer no trato respiratório (ASSERMANN et, al, 2020). O tratamento também não é indicado para as pessoas com DPOC, asma, doença pulmonar crônica e deve acompanhar pacientes fumantes. Para a utilização desta terapia deve ser realizado um teste de função pulmonar antes do início, após 6 meses de tratamento e ser feito todos os anos (NALLY et, al, 2019).

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a realização das buscas de dados científicos nas bases de dados, seguindo o modelo descrito no presente estudo, foram encontrados 45 artigos. Que após a leitura na íntegra, e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para a construção da revisão integrativa da literatura 38 artigos, publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos.

### **4.1 PÂNCREAS ARTIFICIAL**

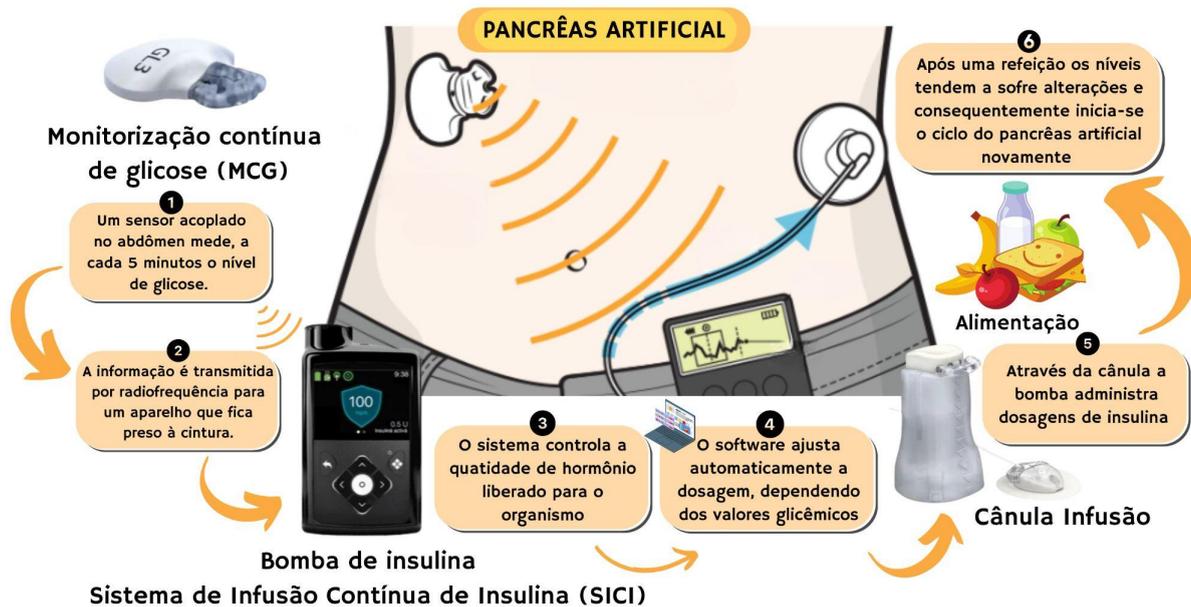
O método mais moderno na atualidade é aplicado por meio dos sistemas de

bomba de insulina de circuito fechado (o pâncreas artificial). O futuro da tecnologia do pâncreas artificial é o desenvolvimento de um circuito fechado (closed loop) que não requer calibrações ou anúncios de refeição e, por extensão, reduzindo complicações em longo prazo. Os sistemas de closed loop podem melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde, reduzindo os encargos físicos e mentais do gerenciamento do diabetes, automatizando alguns aspectos do controle da doença e diminuindo o número de procedimentos invasivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019- 2020)

Segundo Oliveira e Diaz 2018, o desenvolvimento dos Sensores de monitoramento contínuo de glicose (CGMs, do inglês Continuous Glucose Monitoring) se deram a partir do ano 2000, podendo ser usados em combinação com bombas de infusão de insulina.

Um CGM é um sensor conectado ao corpo por meio de uma pequena cânula de silicone que entra em contato com o sangue, mede os níveis de açúcar no sangue e envia os dados medidos para uma bomba de insulina, sendo o substituto da caneta de insulina. Os CGM reduzem o número de medições na ponta dos dedos para analisar a quantidade de glicose no sangue durante o monitoramento contínuo.( OLIVEIRA; DIAZ, 2018)

Esse dispositivo é composto por um sensor circular com aproximado de 35 mm de diâmetro que é aplicado na região posterior do braço, pelo próprio paciente, sendo um monitor que lê as informações enviadas pelo sensor para uma tela sensível ao toque. Para medir os níveis de açúcar no sangue, é necessário aproximar o monitor do sensor. Durante esse tempo, o monitor faz o escaneamento do sensor, captando e mostrando no seu visor o valor da glicose e registra e exibe os valores de açúcar no sangue, bem como setas e a curva de tendência da glicemia do paciente. Essas varreduras podem ser realizadas quantas vezes o indivíduo desejar ao longo do dia. O mesmo sensor pode ser mantido no paciente por 14 dias e não requer calibração com medições de glicemia capilar. Quando realizado uma varredura para medir o açúcar no sangue, um gráfico de informações sobre os níveis sanguíneos de glicose nas últimas 8 horas é exibido no monitor, fornecendo a funcionalidade do monitoramento contínuo de glicose, recentemente foram criados aplicativos de smartphone que ao aproximar o celular do sensor leituras de dados são realizadas as mesmas podem ser compartilhadas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019- 2020)



**Figura 02:** Sistematização do pâncreas artificial. Fonte: Adaptação dos autores da revista Veja saúde, 2023.

De acordo com Bekiari (2018), o tratamento artificial do pâncreas, também conhecido como controle de glicose em circuito fechado, é uma opção de tratamento emergente que combina uma bomba de insulina e monitoramento contínuo da glicose com algoritmos de controle para administrar insulina de maneira responsiva à glicose (isto é, um sistema de pâncreas artificial com hormônio único). O glucagon também pode ser administrado de maneira semelhante à resposta à glicose, conforme acomodado por sistemas de pâncreas artificiais de hormônio duplo. Portanto, em comparação com bombas de insulina ou bombas com sensor aumentado, o uso de pâncreas artificial pode reduzir a carga para os pacientes, ajustando automaticamente a quantidade de insulina que entra no corpo com base nos níveis de glicose do sensor. Vários sistemas de pâncreas artificiais foram desenvolvidos e sua segurança e eficácia foram avaliadas em diversos estudos, mostrando resultados promissores. (BEKIARI et al, 2018).

Segundo a Rev Esp Endocrinologista Pediátrica (2020), O pâncreas artificial é um sistema de controle de glicose em circuito fechado que, em sua arquitetura mais básica, controla uma bomba de insulina com base nas estimativas de glicose plasmática fornecidas por um monitor contínuo de glicose. Um sistema de circuito fechado toma decisões automáticas em cada medição do monitor contínuo de glicose CGM, ou seja, uma infusão de insulina é decidida a cada 5 minutos. As informações de medição são realimentadas para gerar ações de controle. Este conceito é o

significado de “circuito fechado” e a essência do pâncreas artificial. Como resultado, cada nova medição de glicemia é corrigida regularmente e automaticamente em relação aos desvios da meta de glicemia. Os algoritmos ou controlador de controle estabelecerá a lógica de tomada de decisão e é, portanto, uma parte fundamental do pâncreas artificial que deve ser eficiente para atingir as metas glicêmicas, robusto para lidar com a variabilidade e seguro (BONDÍA, 2020).

Na insulinoterapia com bomba infusora, a insulina basal é fornecida sob a forma de uma infusão contínua e a insulina prandial com bólus antes das refeições. Em geral, aproximadamente metade da dose total diária é administrada como insulina basal. Para a maioria dos diabéticos, as taxas basais estão na faixa de 0,01-0,015 unidades por kg por hora (ou seja, para um diabético de 60 kg, aproximadamente 0,6-0,9 unidades por hora). (29-32) O ritmo da perfusão basal é ajustado de acordo com os valores glicêmicos. Uma das vantagens da terapêutica com bomba de insulina é o facto de permitir uma maior flexibilidade no horário das refeições. A absorção com a bomba de insulina é menos variável de dia para dia e, portanto, os perfis de glicose no sangue podem ser mais previsíveis. Tanto o pequeno depósito subcutâneo, como a manutenção do local da injeção e a profundidade durante 2 a 3 dias, com cada cateter, contribuem para a menor variabilidade da absorção. (NEVES, C. et al. 2017)

Atualmente, a maioria das bombas tem aproximadamente o tamanho de uma campainha (pager), pesam cerca de 80 a 100 gramas e possuem recursos importantes como: capacidade de armazenamento de dados de insulina do paciente, alterações de programa em doses basais e 100 UI de capacidade de armazenamento do recipiente de insulina ou 315 UI, dependendo do modelo e das especificações do fabricante. Unidade de insulina (UI) equivale a 0,01 ml.

As bombas de insulina possuem um recurso de alarme que é usado para alertar e informar os pacientes sobre o que fazer se houver um erro, como um bloqueio ou um cartucho quase vazio. Uma vez que o cateter esteja devidamente colocado no corpo do paciente, nada poderá ser sentido dia ou noite. A insulina de ação rápida é liberada 24 horas por dia e é acoplada a um tubo plástico fino com uma cânula flexível de Teflon que é inserida sob a pele, geralmente no abdômen, mas também pode ser usada em outras áreas. O conjunto de infusão (cânula e tubo) deve ser substituído regularmente de acordo com as instruções do fabricante: cânulas a cada 2 a 3 dias e tubos a cada 6 dias. (MENEZES, et al., 2021).

Esses dispositivos simulam o que acontece na fisiologia normal de um organismo, essa homeostase é induzida pela liberação de injeção contínua de insulina via pulsos de forma basal e durante as refeições, até mesmo corrigindo níveis elevados de açúcar no sangue, proporcionando flexibilidade, estilo de vida, especialmente no que diz respeito aos horários das refeições e viagens além de

eliminar a necessidade de múltiplas picadas de agulha, reduzindo assim as complicações.

Os pacientes que usam bombas de infusão contínua são normalmente aqueles que necessitam de múltiplas injeções de insulina, bem como aqueles que não conseguem controlar adequadamente os níveis de açúcar no sangue ou apresentam grandes flutuações diárias de glicemia. Nesse sentido, pacientes com níveis glicêmicos extremamente baixos também são indicados para uso de bombas de insulina, como pacientes com hipoglicemia frequente e grave, bem como pacientes com hipoglicemia noturna ou hipoglicemia assintomática. (SOUZA e MENDES, 2022).

Ainda segundo MENEZES et al, (2021), a literatura também mostra que a implementação do Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) permite aos pacientes otimizar o controle metabólico, reduzir as necessidades diárias de insulina e alcançar níveis mais elevados de satisfação sem alterar o perfil lipídico, o ganho de peso ou a frequência de eventos adversos.

No Brasil, o sistema MiniMed 780 G, desenvolvido pela multinacional Medtronic e já registrado na Anvisa desde o ano passado, é o primeiro híbrido avançado de pâncreas artificial aprovado e homologado pela Anvisa. Usando sensores e transmissores conectados, o sistema recebe dados de glicose via Bluetooth e os envia para uma bomba que administra insulina. O dispositivo é fixado ao paciente e conectado ao tecido subcutâneo por meio de uma cânula para permitir a realização das injeções de insulina. Todos os dados do sistema podem ser monitorados via smartphone e compartilhados com até cinco responsáveis. Essa tecnologia inovadora já foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e custa até R\$ 24 mil. Embora ainda não esteja disponível pelo SUS, a Associação Brasileira de Diabetes deve solicitar o acesso do tratamento ao Ministério da Saúde. (ARBOSA et al, 2023)

#### **4.1.1 ASPECTOS POSITIVOS NA UTILIZAÇÃO DO PÂNCREAS ARTIFICIAL**

É inegável que os usuários de bombas de insulina apresentam níveis mais baixos de HbA1c e menos casos de hipoglicemia. Além disso, as bombas proporcionam uma dosagem mais precisa, eliminando a necessidade de múltiplas injeções por dia, proporcionando um estilo de vida conveniente e flexível. Outra

vantagem potencial é que a bomba pode armazenar muitos dados que podem ser transmitidos para um programa de computador e depois analisados para ajustar a dose deste hormônio. (KSADADEV et al, 2020).

A literatura revela que a introdução do SICI permite aos pacientes otimizar o controle metabólico, reduzindo as necessidades diárias de insulina e alcançando maiores níveis de satisfação sem alterar o perfil lipídico, aumentar o peso ou aumentar a frequência de eventos adversos.

Além disso, em um estudo com pacientes com DM1 e DM2 usando SICI, ao longo do tempo os autores observaram reduções significativas no colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos séricos com o uso da bomba de infusão, juntamente com um aumento no colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL), o que pode diminuir em até um quarto o risco de doença cardiovascular. (MENEZES ,et al., 2021)

Ainda sobre a literatura existe uma redução de custos hospitalares, devido um controle melhor dos níveis glicêmicos o que ocasiona uma baixa admissões hospitalares e custos com internações. (ALVARENGA, 2021)

GOUET, et al. (2022), destaca que os algoritmos programados no sistema fazem a verificação de carboidratos o que regula uma administração correta de insulina devido a aferição de um elevado número de refeições diárias.

#### **4.1.2 DIFICULDADES DA UTILIZAÇÃO DO PÂNCREAS ARTIFICIAL**

As desvantagens potenciais da terapia com bomba incluem questões técnicas associadas aos conjuntos de infusão. Os pacientes frequentemente apresentam irritação e infecção na pele no local de inserção. Também foram relatados problemas técnicos, como cânulas inseridas, dobradas ou amassadas e vazamento de conjuntos de infusão. (KSADADEV et al, 2020)

De acordo com Menezes et al. (2021), existem algumas desvantagens como por exemplo infecções de pele, falha das bombas, o desconforto com o catéter e a bomba de insulina conectada ao corpo, o que pode desencadear cetoacidose diabética, caso o cateter seja desconectado ou obstruído por tempo prolongado.

Necessidade de habilidades complexas em relação às dificuldades de

manuseio do aparelho, incluem a inserção do cateter, cuidados com a pele e monitoramento inadequado. (ALVARENGA, 2021)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso desta tecnologia, contudo, o custo é elevado podendo chegar a 24 mil reais, desta forma ainda não disponível pelo SUS. (ARBOSA et al, 2023)

**Quadro 02** - Síntese dos aspectos positivos e dificuldades de acordo com os autores.

| <b>Autores</b>              | <b>Aspectos positivos</b>   | <b>Dificuldades</b>  |
|-----------------------------|---|--|
| <b>KSADADEV et al, 2020</b> | As bombas oferecem dosagem precisa, eliminando a necessidade de várias injeções diárias, promovendo um estilo de vida conveniente e flexível. Além disso, sua capacidade de armazenar dados permite a transmissão para um programa de computador, facilitando a análise para ajustes precisos na dosagem do hormônio. | Bombas podem causar irritação e infecção na pele na inserção, além de problemas técnicos como cânulas dobradas e vazamentos nos conjuntos de infusão. Requerem monitoramento e manutenção cuidadosos.                        |
| <b>MENEZES et al, 2021</b>  | Reduções significativas no colesterol total, LDL e triglicerídeos séricos com o uso da bomba de infusão, juntamente com um aumento do HDL, o que pode diminuir em até um quarto o risco de doença cardiovascular.   | Infecções de pele, falha das bombas, o desconforto com o catéter e a bomba de insulina conectada ao corpo, o que pode desencadear cetoacidose diabética, caso o cateter seja desconectado ou obstruído por tempo prolongado. |
| <b>ALVARENGA, 2021</b>      | Um melhor controle glicêmico por meio de bombas de insulina pode reduzir custos hospitalares, diminuindo admissões e despesas com internações.  | O uso de bombas de insulina demanda habilidades complexas, incluindo inserção do cateter, cuidados com a pele e monitoramento preciso, apresentando desafios no manuseio. Treinamento adequado.                              |
| <b>GOUET et al, 2022</b>    | Algoritmos do sistema verificam carboidratos, permitindo administração precisa de insulina para múltiplas refeições diárias.  | —  |
| <b>ARBOSA et al, 2023</b>   | —   | A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso desta tecnologia, contudo, o custo é elevado podendo chegar a 24 mil reais, desta forma ainda não disponível pelo SUS.                                     |

Fonte: Autores, 2023.

Ao ser analisado os artigos, demonstram que a indicação clínica do uso do pâncreas artificial deve também levar em consideração os recursos de apoio familiar e financeiro, nível de letramento em saúde e apoio profissional de uma equipe multidisciplinar.

Contudo os aspectos positivos se sobressaem as dificuldades, uma vez que os benefícios promovem ao paciente com DM1, uma melhoria na qualidade e perspectivas de vida, devido a uma diminuição das complicações causadas pelo desequilíbrio glicêmico dessa síndrome autoimune.

Vale ressaltar que diante de todos os estudos analisados dentro da área do pâncreas artificial, o uso do mesmo não substitui o cuidado do paciente no controle da alimentação e monitoramento da glicemia.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste presente trabalho, pode-se concluir que, o pâncreas artificial composto pelo Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI), juntamente com Monitorização contínua de glicose (CGM), controlados por vários algoritmos é um avanço muito grande no tratamento de DM1, levando em consideração a forma de uso e administração excepcional, apresentando diversas qualidades e vantagens.

Pode-se concluir também que novos estudos fazem-se necessários uma vez que apesar dos grandes benefícios e aprovação pela ANVISA, vale ressaltar que o fato de ser uma tecnologia de alto custo e com manutenção mensal dispendiosa, que por muitas vezes é conquistado por ações judiciais, deste modo um número de pacientes que utilizam deste dispositivo aumenta, o que conseqüentemente acarreta em uma necessidade de profissionais na área da saúde habilitados e preparados para orientar os mesmo quando necessitam de informações.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVARENGA, Carolina Spinelli. Uso do sistema de infusão contínua de insulina em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1: revisão de mapeamento sistemático. 2021. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22133/tde-14122021-173701/>.
2. ARBOSA, F. M.; PARISI, K. K.; FLORES, R. L.; NEUMANN, K. R. da S.; KOKUDAI, R. L. N. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1. Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, [S. l.], v. 8, n. 1, 2023. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/1141>. Acesso em: 22 nov. 2023.
3. ASSERMANN, et al. Insulina inalável: Uma rota terapêutica segura?. Fag Journal Of Health (FJH), v. 2, n. 1, p. 127-134, 31 mar.2020. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/170>. Acesso em: 14 out. 2023.
4. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med. 2020 Oct 13;10(4):174-188. doi: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20. PMID: 33437689; PMCID: PMC7791288.
5. BARBOSA, Flávia Martins et al. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1. Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v. 8, n. 1, 2022.
6. Bekiari E , Kitsios K , Thabit H , Tauschmann M , Athanasiadou E , Karagiannis T et al. Tratamento de pâncreas artificial para pacientes ambulatoriais com diabetes tipo 1: revisão sistemática e meta-análise BMJ 2018; 361 :k1310 doi:10.1136/bmj.k131 <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k1310>.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Comissão

- Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1. Brasília/DF, 2019 a.
8. CARNEIRO, Adriane Scopel et al. Diabetes Mellitus tipo 1: classificação, diagnóstico e metas de tratamento. 2022.
  9. CASTRO.R.M.F., et al. Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa 2021 Brazilian Journal of Health Review Curitiba. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJH> Acesso em 02/10/2023
  10. Cavalcante, G.L. et al. (2020) Perfil farmacoepidemiológico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Research, Society and Development, 9(5). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3361>.
  11. COELHO, Amanda Batista et al. Emergências hiperglicêmicas e seus impactos na sala de emergência: uma revisão de literatura Hyperglycemic emergencies and their impacts in the emergency room: a literature review. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 4, p. 15103-15114, 2021.
  12. COMUNICORE. 2022. Pâncreas artificial híbrido. Disponível em: <https://www.hnsg.org.br/pancreas-artificial-hibrido/>. Acesso em: 23 de maio de 2022.
  13. DE SOUSA MENEZES, Denise et al. Pacientes em uso do Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI): análise reflexiva sobre aspectos positivos e dificuldades. Disciplinarum Scientia| Saúde, v. 22, n. 1, p. 35-48, 2021. <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/3564/2742>
  14. Delli, J. & Lernmark, A. (2016) Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention. In: Ahmed. Endocrinology (DeGroot), 7th edition, p. 672 – 690.
  15. Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of Type 1 Diabetes in Older Adults. Diabetes Spectr, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246751/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

16. EBRAHIMI, et al. "Insulin pen use and diabetes treatment goals: A study from Iran STEPS 2016 survey." *PloS one* vol. 14,8 e0221462. 28 Aug. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713357/>>. Acesso em: 15 out. 2023
17. FERREIRA et al. Insulina Inalável no Tratamento do Diabetes Mellitus: Uma revisão. *ULAKES J Med.* v.1 n.2 p. 69-80, 2021. Disponível em: <[file:///C:/Users/USER/Downloads/477-Texto%20do%20Artigo-1329-1-10-20210830](file:///C:/Users/USER/Downloads/477-Texto%20do%20Artigo-1329-1-10-20210830.pdf)>.pdf. Acesso em: 14 out. 2023.
18. FERREIRA, Carolina Maria Saraiva Nóbrega et al. Diabetes mellitus tipo 1: uma revisão da literatura Type 1 diabetes mellitus: a review of the literature. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 37158-37167, 2022.
19. GOUET, Didier et al. Benefits and warnings after one year of Minimed 780 G hybrid closed loop pump treatment in type 1 diabetes adults. *Diabetes Epidemiology and Management*, v. 8, p. 100110, 2022.
20. Guay, C. & Regazzi, R. (2013) Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 9(9):513–521.
21. Holt, RIG, DeVries, JH, Hess-Fischl, A. et al. O manejo do diabetes tipo 1 em adultos. Um relatório de consenso da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 64 , 2609–2652 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
22. International Diabetes Federation - IDF. (2019) IDF diabetes atlas. (9th ed.) [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
23. Jorge Bondía. Pâncreas artificial: *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020;11 Suppl(1):8-13, Centro de Pesquisa Biomédica em Rede para Diabetes e Doenças Metabólicas Associadas (CIBERDEM), Madrid, Instituto Universitário de Automação e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València. [https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&d\\_op=&idarticulo=599&idlangart=EN&preproduccion=](https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&d_op=&idarticulo=599&idlangart=EN&preproduccion=)

24. Kesavadev, J., Saboo, B., Krishna, MB et al. Evolução dos dispositivos de administração de insulina: de seringas, canetas e bombas ao pâncreas artificial DIY. *Diabetes Ther* 11, 1251–1269 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00831-z>
25. LEMES, Wanda Carolina; PEREIRA, Érica Aparecida. Diabetes Mellitus Tipo 2: diagnóstico e tratamento nutricional. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição*, [S. l.], p. 1-6, 28 nov. 2018.
26. MARKS BE, WOLFSDORF JI. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol(Lausanne)*. 2020 Mar 17;11:128. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089921/>. Acesso em: 15 out.2023
27. MELO et al. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-do-diabetes-mellitus-tipo-1-no-sus/>>. Acesso em: 15 out. 2023.
28. MELO, Karla; ALMEIDA, Bianca; CORDEIRO, Hermelinda. Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1 no sus. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes- EDIÇÃO 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/> Acesso em: 02/10/2023
29. MORAES, Helaine Aparecida Bonatto de et al. Fatores associados ao controle glicêmico em amostra de indivíduos com diabetes mellitus do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, Brasil, 2008 a 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, 2020.
30. NALLY LM, et al. Pharmacologic treatment options for type 1 diabetes: what's new? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):471-479. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488361/>>. Acesso em: 14 out. 2023.6
31. NEVES, C. et al. Diabetes Mellitus Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v.

- 12, n. 4, p. 159-167, 2017.
32. Nguyen, C. et al. (2013) Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 62(6):2135–2140
33. Rebeca Hannah de Melo Oliveira, Francisco Javier de Obaldia Diaz, SISTEMA PARA PROGNÓSTICO E ANÁLISE DE EPISÓDIOS HIPOGLICÊMICOS EM DIABÉTICOS TIPO 1 BASEADO EM SENSOR DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA CONTROLADO POR ARDUINO, Programa de Iniciação Científica - PIC/UniCEUB - Relatórios de Pesquisa, 2018.
34. SILVA et al. Inovação Terapêutica no tratamento do diabetes mellitus: Insulina inalatória. *Revista Eletrônica da Estácio Recife*, [S. l.], v. 8, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/667>>. Acesso em: 14 out. 2023.
35. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020: gestão biênio 2018-2019. Clannad Editora Científica, 2019.
36. SOUSA, Carlos Eduardo Santos de; MENDES, Tiago Soares. Perfil de pacientes com diabetes mellitus tipo I em tratamento através de sistema de infusão contínua de insulina em hospital de referência da Amazônia. Orientador: Fernando de Souza Flexa Ribeiro Filho. 2022. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina)-Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2022. Disponível em: <https://bdm.ufpa.br:8443/jspui/handle/prefix/5491>.
37. ZOPPI, D.; SANTOS, J. C. Estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e cetoacidose diabética (CAD) na sala de urgência. *Revista Qualidade HC-FMRP/USP*, 2018.
38. ZUBERI Z, SAULI E, CUN L, DENG J, Li WJ, HE XL, LI W. Insulin-delivery methods for children and adolescents with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7466897/>. Acesso em: 14 out.2023