

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – ICET  
CURSO DE FARMÁCIA**

**RAÍSA MENEZES**

**AVANÇOS NO CONHECIMENTO DA PATOLOGIA E TRATAMENTOS  
DO DIABETES MELLITUS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

**ITACOATIARA- AM**

**2024**

**RAÍSA MENEZES**

**AVANÇOS NO CONHECIMENTO DA PATOLOGIA E TRATAMENTOS  
DO DIABETES MELLITUS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof.(a). Dr.(a). Giana Thais Kaufmann

**ITACOATIARA- AM**

**2024**

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M543a Menezes, Raísa  
Avanços no conhecimento da patologia e tratamento do diabetes mellitus nos últimos 10 anos / Raísa Menezes . 2024  
71 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Giana Thais Kaufmann  
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. diabetes mellitus . 2. patogênese . 3. inovações terapêuticas .  
4. qualidade de vida . I. Kaufmann, Giana Thais. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

RAÍSA MENEZES

**AVANÇOS NO CONHECIMENTO DA PATOLOGIA E TRATAMENTOS  
DO DIABETES MELLITUS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal  
do Amazonas (UFAM) como requisito parcial  
para obtenção do grau de Bacharel em

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 12/12/2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Giana Thais Kaufmann - UFAM  
Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Takeara Hattori - UFAM  
Avaliadora

---

Prof. Dr. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe - UFAM  
Avaliador

*Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu irmão, cuja fé, amor e dedicação sempre iluminaram meu caminho. Mesmo à distância, vocês foram fonte de força e felicidade, inspirando-me a seguir com esperança e determinação*

## **AGRADECIMENTOS**

É com imensa alegria, gratidão e emoção que celebro este momento tão especial. Não poderia começar de outra forma senão agradecendo a Jesus, pois sem Ele nada seria possível, inclusive a realização desta graduação. Te louvo, Jesus, por sempre conduzir meus passos, segurar minha mão e não permitir que eu desistisse. Minha gratidão também se estende a Nossa Senhora, minha Mãezinha, por interceder por mim em todos os momentos.

Agradeço profundamente aos meus pais, Robson e Leidicler, e ao meu irmão, Rafael, por todo apoio, zelo, amor, orações e investimento. Sem vocês, esta conquista não seria possível. Vocês foram minha maior inspiração, especialmente nos momentos de dificuldade e saudade. Tudo é por vocês e para vocês, hoje e sempre.

Ao meu namorado, Gabriel, minha gratidão pelo carinho, pelas orações e pelo incentivo constante. Seu apoio foi crucial para que este momento se tornasse realidade. Estendo esse agradecimento à sua família, que desde o início me acolheu e contribuiu de forma significativa para a minha trajetória.

Sou grata aos meus avós, Hilda, Lauro, Cleide, Luís e Altamira, por suas orações e apoio incondicional ao longo dessa jornada.

Meu carinho e agradecimento também vão para os meus amigos, tios, tias, primos, primas e afilhadas, que sempre estiveram ao meu lado, tornando-se uma verdadeira família. Suas orações e apoio foram fundamentais.

Aos amigos que conquistei na faculdade, sou imensamente grata pelos momentos vividos e pela ajuda nos momentos mais desafiadores. Esses laços fizeram toda a diferença nesta caminhada.

Aos amigos de caminhada da Renovação Carismática Católica, tanto de Humaitá quanto de Manaus, meu sincero agradecimento pelas orações e por me ajudarem a fortalecer minha intimidade com Deus, especialmente neste período acadêmico.

Por fim, minha profunda gratidão à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Giana, que sempre esteve disponível para ajudar, oferecendo palavras de conforto e motivação, tornando essa jornada mais leve e significativa.

A todos vocês, minha eterna gratidão e carinho. Sou imensamente abençoada por tê-los em minha vida.

*“Deus não colocaria em seu coração o desejo de um sonho impossível, ou um propósito inalcançável. Ele já sabe onde você vai chegar, Ele só precisa te preparar antes”.*  
- Santa Terezinha do Menino Jesus.

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que representa um grave problema de saúde pública, com um impacto significativo nas esferas humana, social e econômica. Sua prevalência, que afeta milhões de pessoas mundialmente, continua a crescer, com destaque para o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), mais comum em crianças e jovens, e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), predominante em adultos e frequentemente associado a complicações cardiovasculares. O controle inadequado do diabetes pode resultar em graves complicações, como neuropatia, nefropatia e retinopatia. Sob essa perspectiva, este estudo tem como propósito reunir informações, por meio de uma revisão de literatura, sobre as inovações terapêuticas e tecnológicas mais recentes no manejo do diabetes mellitus. Adicionalmente, busca compreender as novas pesquisas sobre a patogênese da doença e as complicações vasculares associadas. A pesquisa considerou estudos publicados entre 2014 e 2024, utilizando artigos revisados por pares extraídos de bases de dados como PubMed, SciELO e ScienceDirect, dos quais 7 foram selecionados para os resultados e discussões. As inovações tecnológicas no tratamento do diabetes incluem a bomba de insulina, o pâncreas artificial e a insulina inalável, permitindo uma gestão mais eficaz da glicemia, proporcionando mais conforto aos pacientes. Além de medicamentos como os inibidores de cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), os agonistas de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) têm se mostrado eficazes no controle glicêmico do DM2. Essas inovações não apenas visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também reduzir as complicações associadas à doença. Contudo, apesar dos avanços, o acesso a essas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil continua sendo um desafio. O SUS disponibiliza insulina humana NPH, insulina regular, insulinas análogas de ação rápida e prolongada, cloridrato de metformina, glibenclamida, glicazida e dapagliflozina para o tratamento do DM. A importância de tratamentos atualizados para DM1 e DM2, bem como de estudos que busquem soluções para a cura dessas patologias, é inegável.

Palavras-chaves: diabetes mellitus; patogênese; inovações terapêuticas; qualidade de vida.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that represents a serious public health problem, with a significant impact on the human, social and economic spheres. Its prevalence, which affects millions of people worldwide, continues to grow, with emphasis on type 1 diabetes mellitus (DM1), more common in children and young people, and type 2 diabetes mellitus (DM2), predominant in adults and frequently associated with cardiovascular complications. Inadequate control of diabetes can result in serious complications, such as neuropathy, nephropathy and retinopathy. From this perspective, this study aims to gather information, through a literature review, on the most recent therapeutic and technological innovations in the management of diabetes mellitus. Additionally, it seeks to understand new research on the pathogenesis of the disease and associated vascular complications. The research considered studies published between 2014 and 2024, using peer-reviewed articles extracted from databases such as PubMed, SciELO and ScienceDirect, of which 7 were selected for the results and discussions. Technological innovations in the treatment of diabetes include insulin pumps, artificial pancreas and inhaled insulin, allowing more effective management of blood glucose levels, providing greater comfort to patients. In addition to medications such as sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors, glucagon-like peptide type 1 (GLP-1) agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors have proven effective in glycemic control of T2DM. These innovations not only aim to improve the quality of life of patients, but also reduce complications associated with the disease. However, despite advances, access to these technologies in the Unified Health System (SUS) in Brazil remains a challenge. The SUS provides human NPH insulin, regular insulin, rapid- and long-acting insulin analogues, metformin hydrochloride, glibenclamide, gliclazide and dapagliflozin for the treatment of DM. The importance of updated treatments for DM1 and DM2, as well as studies that seek solutions to cure these pathologies, is undeniable.

Keywords: diabetes mellitus; pathogenesis; therapeutic innovations; quality of life.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: <b>Ações anti-hiperglicêmicas</b> .....	20
Figura 2: <b>O receptor de insulina</b> .....	22
Figura 3: <b>Mecanismo de liberação da insulina</b> .....	24
Figura 4: <b>Ilhotas de Langerhans, A: Células <math>\beta</math> produzindo insulina. B: Células <math>\beta</math> destruídas</b> .....	26
Figura 5: <b>Fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, os principais mecanismos que levam ao excesso de glicose no sangue</b> .....	28
Figura 6: <b>Camadas de regulação epigenética</b> .....	39
Figura 7: <b>Inalador de insulina em pó e o seu funcionamento</b> .....	42
Figura 8: <b>Os refis Afrezza®</b> .....	44
Figura 9: <b>Dispositivo Accu-Chek, utilizado na injeção de insulina para o tratamento de diabéticos</b> .....	45
Figura 10: <b>Bomba de insulina aplicada no abdômen</b> .....	46
Figura 11: <b>Sistematização do pâncreas artificial</b> .....	48
Figura 12: <b>Alterações no tratamento do DM2</b> .....	50
<b>Quadro 1:</b> Fármacos disponibilizados em protocolos de Secretária Estadual de Saúde (SES) e Secretária Municipal de Saúde (SMS).....	54
<b>Quadro 2:</b> Medicamentos disponíveis pelo SUS.....	54
<b>Quadro 3:</b> Insumos disponíveis no Componente Básico para diabetes mellitus.....	55
<b>Quadro 4:</b> Medicamentos disponíveis no Programa Farmácia Popular.....	55
<b>Quadro 5:</b> Medicamentos disponíveis no CEAF.....	56
<b>Quadro 6:</b> Dados compilados dos artigos selecionados sobre a patologia e as inovações terapêuticas no tratamento do diabetes mellitus.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADO	Antidiabéticos orais
AGEs	Produtos de Glicação Avançada
AGNEs	Ácidos graxos não esterificados
AISIC	Circuito Integrado de Aplicação Específica
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CGM	Sensor de Monitoramento Contínuo de Glicose
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CTLA-4	Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico
DA	Doença de Alzheimer
DAG	Diacilglicerol
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DM3	Diabetes tipo 3
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPP-4	Dipeptidil Peptidase-4
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EROs	Radicais Livres de Oxigênio
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
FDKP	Fumaril-dicetopiperazina
FMT	Transplante de Microbiota Fecal
GIP	Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose
GLP-1	Peptídeo 1 do tipo glucagon
GLUTs	Transportadores de Glicose
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HLA	Antígeno Leucocitário Humano

HPL	Lactogênio Placentário Humano
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
ILPL5	Peptídeo similar à Insulina 5
lncRNAs	RNAs não codificantes longos
MALAT1	Associado à Metástase Pulmonar de Adenocarcinoma 1
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MIC-A	Proteína A relacionada ao gene MHC Classe 1
miRNAs	MicroRNAs, pequenos RNAs
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Hidrogenado
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Hidrogenado
NFκB	Fator nuclear Kappa de cadeias leves de imunoglobulinas ativadas em células B
PCDTs	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PHG	Produção Hepática de glicose
PKC	Proteína quinase C
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SBD	Sociedade para Diabetes
SES	Secretária Estadual de Saúde
SGLT1	Contrasporte-1 de glicose sódica
SGLT2	Contrasporte-2 de glicose sódica
SICI	Sistema de Infusão Contínua de Insulina
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sisab	Saúde para atenção básica
SMS	Secretária Municipal de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCD4	Linfócitos T auxiliares
TCD8	Linfócitos T citotóxicos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 METABOLISMO DA GLICOSE, INSULINA E GLUCAGON.....	17
2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1 .....	24
2.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	26
2.4 DIABETES GESTACIONAL .....	28
2.5 MEDICAMENTOS TRADICIONAIS.....	30
2.6 PATOLOGIA .....	31
3. OBJETIVO.....	37
3.1 OBJETIVO GERAL .....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
4. METODOLOGIA.....	38
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	38
4.1.1 Etapa I: Consulta das fontes nas bases de dados .....	38
4.1.2 Etapa II: Critérios da inclusão e exclusão.....	39
4.1.3 Etapa III: Coleta de dados e análise das fontes .....	39
4.1.4 Etapa IV: Estruturação e Integração dos Dados.....	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40
5.1 TRATAMENTOS .....	40
5.1.1 INSULINA INALÁVEL.....	40
5.1.2 BOMBA DE INSULINA .....	43
5.1.3 PÂNCREAS ARTIFICIAL.....	45
5.1.3 MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS.....	48
6. DISPONÍVEIS NO SUS.....	53
7. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	55
7.1 USO DE CÉLULAS TRONCO .....	56
7.2 INSULINAS ORAIS .....	56
7.3 NANOPARTÍCULAS INJETÁVEIS .....	56
7.4 NANOVACINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES .....	57
7.5 NANOSSENSORES NÃO INVASIVOS .....	57
7.6 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	58
7.7 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	59
8. CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS.....	63

## 1 INTRODUÇÃO

Sob o ponto de vista de saúde pública, o alto custo associado ao cuidado de pessoas com doenças crônicas é uma das questões mais urgentes a serem resolvidas em todo o mundo. Entre essas doenças, o diabetes mellitus (DM) possui um impacto significativo, com consequências devastadoras no âmbito humano, social e econômico (Brasília, 2006; Dall, *et al.*, 2008). O Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (Sisab) também registra que um contingente de 17 milhões de pessoas que passaram pela atenção primária do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2023 convivem com o diabetes, o equivalente a 9,4% dos usuários. No último balanço do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), em 2022, foram registrados 78,8 mil óbitos pela doença (Brasil, 2024).

DM se caracteriza como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos e um importante problema de saúde que cresce mundialmente (SBD, 2019). Ocorre pela deficiência de insulina, resistência à ação desse hormônio ou ambos, resultando em hiperglicemia e prejudicando o metabolismo dos macronutrientes (Calixto, 2018). Existe o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). A expectativa de vida dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é reduzida em cinco a sete anos. Os adultos com DM têm risco duas a quatro vezes maior de doença cardiovascular (DCV), doença vascular periférica e acidente vascular cerebral (Brasília, 2006).

A forma mais comum de diabetes em crianças e jovens é o DM1. Sua prevalência global tem aumentado 3 a 4% por ano (Portugal, 2019). O controle metabólico inadequado a longo prazo pode conduzir a graves condições de saúde tais como neuropatia, nefropatia, retinopatia etc (IDF, 2021). É necessário investir em intervenções na promoção da saúde e na responsabilização pela autogestão da doença durante a adolescência sendo assim essencial para um bom controle metabólico na vida adulta (Ellis, 2005; Nathan, 2014).

Por ser uma doença crônica, que evolui ao decorrer dos anos, quase todos os pacientes fazem tratamento farmacológico (Guimarães *et al.*, 2018). Um dos pilares do tratamento do DM1 é a insulina. Seu uso requer muito cuidado, pois é considerada um medicamento potencialmente perigoso devido à sua estreita janela terapêutica (SBD, 2020). Estudos no Brasil demonstraram que há problemas

relacionados a práticas inadequadas no reuso de agulhas, armazenamento de insulina, rodízio inadequado nos locais de aplicação, descarte incorreto de insumos e erros relacionados à técnica de preparo e aplicação da insulina (Reis, 2020; Santos, 2022).

O avanço em inovações terapêuticas tem sido fundamental no manejo do diabetes. No campo da saúde essas inovações representam a aplicação de novos conhecimentos. Estes podem aparecer de forma concretamente incorporada num equipamento, dispositivo ou medicamento. Também podem representar 'ideias', forma de novos procedimentos ou de reorganização dos serviços (Brasil, 2007).

Embora a insulina seja opção de tratamento mais empregado 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 muitas vezes, algum constrangimento no tratamento com a insulina. Portanto, é visível a importância de abordar tais obstáculos com tecnologias avançadas e eficazes de administração de insulina para prevenir complicações relacionadas com o diabetes (Ksadadev *et al.*, 2020). Já os medicamentos antidiabéticos orais podem estar associados a diversos efeitos adversos. Como por exemplo, a classe dos sulfonilureias, que pode causar possível risco aumentado de eventos cardiovasculares e também possui relação com aumento da incidência de câncer de mama, pâncreas, cólon e próstata (Casulari; Amato; Pereira, 2016; O'brien *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de medicamentos mais eficazes, como os inibidores de contransporte-2 de glicose sódica (SGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP-1) demonstraram individualmente benefícios cardiovasculares e renais e foram inicialmente aprovados para melhorar o controle glicêmico no tratamento do diabetes tipo 2 (Sridhar *et al.*, 2020). Além das insulinas análogas de ação prolongada, que são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtidas a partir da tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual (Zhang, 2018).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo investigar as inovações terapêuticas e tecnológicas relacionadas ao tratamento do diabetes

mellitus tipo 1 e 2, bem como avaliar a acessibilidade e disponibilidade dessas inovações, especialmente no Brasil, onde o acesso nem sempre é garantido.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 METABOLISMO DA GLICOSE, INSULINA E GLUCAGON

Os carboidratos, incluindo amido e celulose, são homopolímeros de glicose e representam uma parte significativa do carbono orgânico disponível. Quimicamente, os carboidratos são compostos orgânicos com pelo menos três átomos de carbono, todos possuindo grupos hidroxila, exceto um, que forma um grupo funcional aldeído (aldoses) ou cetona (cetoses). Também são conhecidos como sacarídeos, glicídios ou oses (Pinto, 2017).

A glicose é a principal fonte de energia para o funcionamento do corpo humano, principalmente para o cérebro. Esta é gerada a partir da digestão de carboidratos ingeridos e, ao ser absorvida no intestino, entra na circulação sanguínea ficando assim disponível para ser utilizada pelas células na produção de energia. A glicose pode ser obtida não apenas da alimentação direta, mas também pela clivagem do glicogênio no fígado e músculo, que é uma forma de armazenamento de glicose no corpo. Além de ser obtida também pela gliconeogênese, que é a produção de glicose a partir de precursores como aminoácidos, glicerol, lactato e piruvato, principalmente no fígado e rins (Marshall *et al.*, 2016).

O glicogênio é um polímero mais denso e ramificado em comparação com outros carboidratos, e sua síntese ocorre tanto pela ingestão de carboidratos quanto pela digestão e absorção intestinal. A extensão do glicogênio ocorre pela adição de unidades de glicose derivadas da glicose 6-fosfato, sendo a enzima glicogênio sintase responsável por regular esse processo. Essa enzima é controlada por mecanismos que envolvem a fosforilação e desfosforilação, processos dependentes de uma proteína quinase regulada pelo AMPc (adenosina monofosfato cíclico). Embora o glicogênio armazenado no músculo esquelético seja usado como fonte de energia para o próprio músculo, ele não contribui diretamente para a liberação de glicose no sangue (Marshall *et al.*, 2016).

A gliconeogênese é regulada pela disponibilidade de substratos que chegam ao fígado ou pela quantidade que o próprio fígado extrai, regulado dentro do fígado. Esse processo ocorre por variações de hormônios como insulina, glucagon e

catecolaminas (Marshall *et al.*, 2016). Permite que o organismo libere glicose, essencial para a produção de energia, principalmente em momentos de necessidade, como em exercícios prolongados ou entre as refeições (Pinto, 2017).

A glicose produzida pelo fígado, entre 200 a 300 g por dia, é armazenada como glicogênio nos músculos e no fígado, sendo a principal fonte de energia para o cérebro e durante exercícios. No jejum, o músculo esquelético consome glicose hepática, convertendo-as em compostos como lactato, que retornam ao fígado para gliconeogênese. O cérebro consegue se adaptar ao uso de corpos cetônicos como fonte de energia durante esses períodos prolongados de jejum. Mas essa adaptação não é imediata. Inicialmente, o organismo aumenta a oferta de glicose, estimulada por hormônios contrarreguladores como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento (Marshall *et al.*, 2016).

Adicionalmente, a adrenalina e o glucagon atuam rapidamente, promovendo a liberação de glicose no fígado por meio da quebra do glicogênio (glicogenólise). Já o cortisol e o hormônio do crescimento têm uma ação mais lenta, estimulando a produção de glicose a partir de outras moléculas, como aminoácidos e glicerol, no processo de gliconeogênese. Além disso, as catecolaminas elevam os níveis de ácidos graxos no sangue ao intensificar a lipólise, o que reduz o consumo de glicose pelos músculos e a prioriza para o cérebro. Se esses hormônios contrarregulatórios estão presentes de maneira excessiva e também há uma deficiência relativa de insulina, pode levar à hiperglicemia (Marshall *et al.*, 2016).

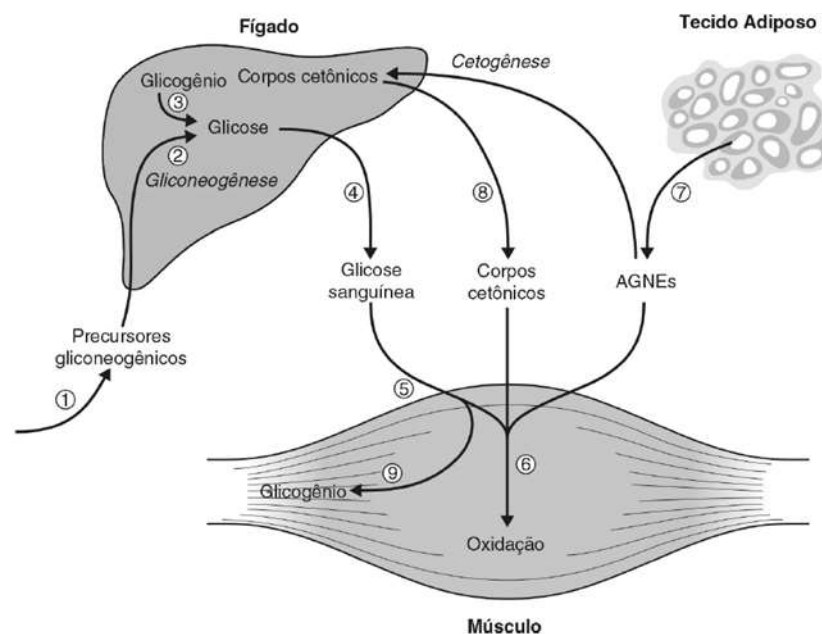
A regulação do metabolismo da glicose é complexa. A glicose é uma molécula polar, insolúvel na membrana plasmática, e o seu transporte para o interior das células é realizado através de difusão facilitada, portanto a favor de seu gradiente de concentração, e dependente da presença de proteínas transportadoras, os transportadores de glicose (GLUTs), na superfície de todas as células (Machado, 1998).

Os GLUTs são proteínas especializadas que atravessam a membrana celular e permitem que a glicose entre nas células, movendo-se do fluido intersticial (onde a glicose está presente após ser liberada pela corrente sanguínea) para o interior das células. Existem diversos tipos de GLUTs, e cada um possui funções específicas, como detecção de glicose ou o transporte dependente de insulina (Marshall *et al.*, 2016).

Os transportadores GLUT1, GLUT3 e GLUT4 são mais comuns em células que necessitam de glicose para suas funções vitais, como o cérebro, onde o GLUT3 é responsável por transportar a glicose mesmo em níveis baixos. O GLUT4 é sensível à insulina e se move para a membrana celular em resposta a esse hormônio, facilitando a captação de glicose principalmente em músculos e células adiposas (Figura 01). Quando a insulina não está presente, o GLUT4 permanece armazenado no citoplasma. O GLUT2, que tem uma afinidade mais baixa por glicose é encontrado em células do fígado e do pâncreas, sendo responsável por monitorar grandes variações nos níveis de glicose sanguínea (Marshall *et al.*, 2016).

A glicose é rapidamente fosforilada por enzimas como hexoquinases e glicoquinases assim que entra na célula, mantendo baixas suas concentrações internas. Em condições normais, como no estado pós-absorção (quando o corpo já não está mais processando a comida), cerca de 70% do metabolismo de glicose ocorre de forma independente de insulina, ou seja, sem a necessidade desse hormônio. Esses mecanismos que não dependem de insulina não são suficientes para manter níveis saudáveis de glicose no sangue (normoglicemia) por longos períodos (Marshall *et al.*, 2016).

**Figura 1: Ações anti-hiperglicêmicas**, que a insulina desempenha no auxílio do controle dos níveis de glicose no sangue. A insulina diminui a produção de substâncias que servem como precursores para a produção de glicose, como glicerol, alanina e lactato. **2.** A insulina reduz a atividade das enzimas do fígado que são responsáveis pela produção de glicose. **3.** A insulina aumenta a quebra do glicogênio no fígado. **4.** Essas ações colaboram para diminuir a produção de glicose no fígado. **5.** A insulina favorece a entrada de glicose nas células, através de transportadores específicos (GLUT4). **6.** Ela também diminui a utilização de glicose por outras fontes de energia, como ácidos graxos e outros lipídios. **7.** Para reduzir a competição por glicose, a insulina inibe a liberação de ácidos graxos não esterificados (AGNEs) a partir do tecido adiposo. **8.** A insulina diminui a formação de corpos cetônicos no fígado. **9.** A insulina facilita o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos.



Fonte: Bioquímica Clínica: aspectos clínicos e metabólicos, 2016.

A insulina é crucial para ajustar o metabolismo de glicose (figura 01), garantindo que estas moléculas, os ácidos graxos e os corpos cetônicos sejam processados de forma equilibrada. Em indivíduos com DM2 ou até mesmo com risco de desenvolvê-lo, esse processo de captação e metabolização da glicose, tanto dependente quanto independente da insulina, é comprometido. Isso sugere que alterações na disponibilidade da glicose podem ocorrer nas primeiras fases da doença (Marshall *et al.*, 2016).

Além dos transportadores celulares de glicose já citados, há aqueles dependentes de glicose associado ao sódio 1 e 2, respectivamente, SGLT1 e

SGLT2. O SGLT1 auxilia na absorção de glicose nos rins e no intestino, movendo glicose contra seu gradiente de concentração. Mutações em SGLT1 podem causar problemas, como síndrome de má absorção de glicose-galactose e mutações que resultam em função diminuída de SGLT2 estão associadas à glicosúria renal. O SGLT2 é um transportador com baixa afinidade, porém com alta capacidade, encontrado no segmento S1 dos túbulos proximais dos rins. Ele é responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose filtrada pelos rins. O restante da glicose é reabsorvido pelo SGLT1, no qual já possui alta afinidade, mas baixa capacidade, e está localizado no segmento S3 dos túbulos proximais (Marshall *et al.*, 2016).

O hormônio insulina, produzido nas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas, possui papel crucial no transporte da glicose para o interior das células. A ausência ou uso ineficaz da insulina leva ao excesso da glicose na circulação sanguínea, sendo expelida pela urina (Nabais, 2020). A hiperglicemia é o excesso de glicose no sangue e se manifesta por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção ou falência de vários órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (Gross, 2002).

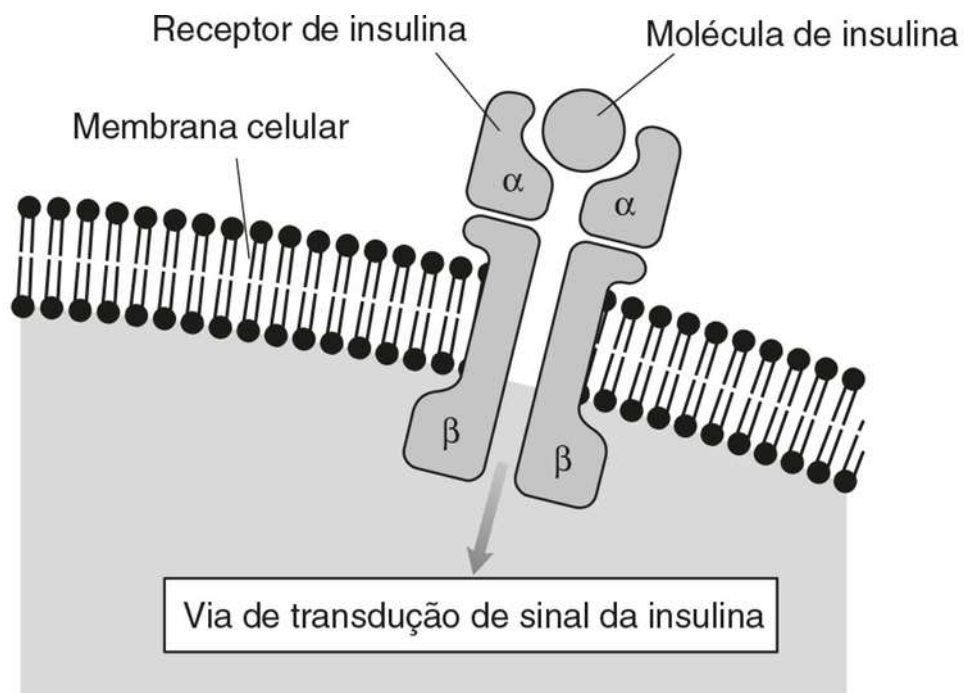
Os efeitos reguladores da insulina sobre a glicose ocorrem através de um receptor localizado na membrana de células sensíveis a essa substância. Esse receptor é uma glicoproteína formada por quatro cadeias peptídicas: duas subunidades alfa ( $\alpha$ ) e duas beta ( $\beta$ ), unidas por ligações dissulfeto (Figura 02). O gene que codifica o receptor da insulina e a sequência de seus aminoácidos foram bem estudados, mostrando semelhanças com o receptor do IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina). A subunidade  $\beta$  do receptor possui um domínio intracelular com atividade de tirosina-quinase. Quando a insulina se liga à parte extracelular das subunidades  $\alpha$ , essa tirosina-quinase é ativada, iniciando a autofosforilação do receptor. Essa ativação desencadeia uma cascata de sinalização que envolve outras enzimas, como as quinases de treonina e serina (Marshall *et al.*, 2016).

Essa sinalização ativa mecanismos que promovem o deslocamento rápido das vesículas contendo GLUT4 até a superfície celular. Lá, as vesículas se fundem com a membrana plasmática, aumentando a quantidade de GLUT4 disponível para captar glicose. Esse processo, chamado de translocação, é essencial para a

captação eficiente de glicose em momentos como o período pós-prandial (após as refeições), quando os níveis de glicose e insulina estão elevados. Quando os níveis de insulina caem, o GLUT4 é removido da membrana plasmática por meio de um processo de endocitose, mediado por proteínas como a clatrina, que ajudam a formar vesículas intracelulares. Isso reduz novamente a capacidade de transporte de glicose nesses tecidos. Embora a insulina também aumente o uso de glicose em tecidos não sensíveis à insulina, como eritrócitos e hepatócitos, isso ocorre devido à maior disponibilidade de glicose no ambiente, e não porque a insulina regula diretamente os transportadores de glicose nesses tecidos (Machado, 1998).

Adicionalmente, as proteínas transportadoras de glicose revelaram um amplo campo de pesquisa sobre o movimento da glicose dentro do organismo, essencial para manter o equilíbrio metabólico. Na resistência à insulina, que desempenha um papel central em várias condições de saúde, a análise de transportadores como o GLUT4 oferece novas oportunidades para estratégias preventivas e terapêuticas, como inovações farmacológicas (Machado, 1998).

**Figura 2: O receptor de insulina.**



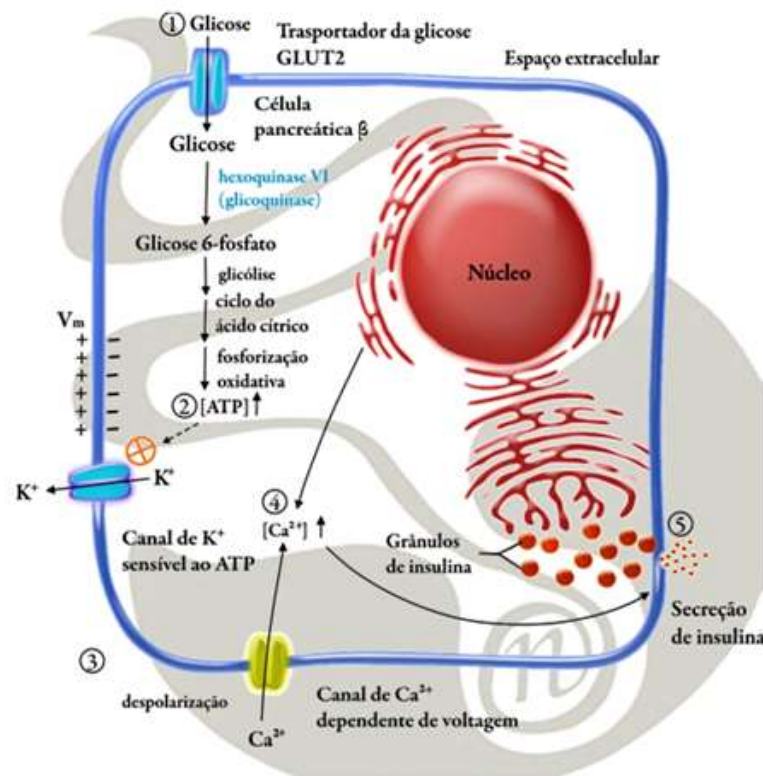
Fonte: Bioquímica Clínica: aspectos clínicos e metabólicos, 2016.

Em contrapartida, as células alfas ( $\alpha$ ) das ilhotas de Langerhans produzem o hormônio “glucagon”, o qual é composto por 29 aminoácidos, tendo como função principal o aumento da concentração de glicose no sangue. Seus principais efeitos sobre o metabolismo da glicose são a degradação do glicogênio hepático e o aumento da gliconeogênese no fígado. Sua ação se dá pelo intermédio de um receptor de membrana associado a proteína G que ativa a enzima adenilato ciclase, levando a formação do AMPc. Este servirá de 2º mensageiro intracelular de suas ações sobre o metabolismo, representando um poderoso mecanismo amplificador (NUMEB, 2024).

A insulina é uma proteína pequena, constituída de duas cadeias polipeptídicas (“A” e “B”), a cadeia “A” contém 21 aminoácidos e a “B” contém 30 aminoácidos. A insulina é sintetizada no pâncreas como um precursor inativo chamado pré-pró-insulina, que contém uma sequência sinal que facilita sua passagem para as vesículas secretoras. Após a remoção da sequência de sinal e a formação de três pontes dissulfeto, gera-se a pró-insulina, armazenada nos grânulos de secreção das células beta pancreáticas. Quando a glicose no sangue aumenta, a pró-insulina é convertida em insulina ativa por proteases, que clivam duas ligações peptídicas. Os grânulos secretam insulina por exocitose, liberando grandes quantidades do hormônio, que entram na corrente sanguínea através de capilares fenestrados e são transportadas para células-alvo, como hepatócitos, células musculares e tecido adiposo, regulando os estoques de nutrientes no organismo (Figura 03) (NUMEB, 2024). A função básica da insulina é a ativação dos receptores das células-alvo e os consequentes efeitos celulares. Sua estrutura é unida por duas pontes dissulfeto. O principal efeito celular da insulina é o de tornar as membranas celulares altamente permeáveis à glicose (Prado, 2022).

**Figura 3: Mecanismo de liberação da insulina.** Essa imagem representa uma célula  $\beta$  da ilhota de Langerhans. (1) O aumento da glicemia faz com que a glicose entre nas células beta do pâncreas através do transportador GLUT-2. Dentro da célula, a glicose é utilizada no processo de respiração celular, (2) o que gera ATP (energia). Esse aumento de ATP bloqueia canais de potássio dependentes de ATP, resultando na despolarização da membrana da célula. (3) Com a despolarização, abrem-se canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo que o cálcio entre na célula. (4) O aumento do cálcio intracelular faz com que os

grânulos que contêm insulina se fundam à membrana celular e (5) liberem insulina na corrente sanguínea.



Fonte: Numb, 2024.

## 2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por ser uma doença autoimune. A maioria dos pacientes são comumente diagnosticados na infância e adolescência, mas pode ser manifestado em adultos também (Brasil, 2023). O DM1 é resultado da destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas endócrino, caracterizada pela presença de hiperglicemia (Figura 04). Esta ocorre devido a secreção da insulina estar prejudicada, pois determinados tecidos se tornam incapazes de captar a glicose de forma eficaz, e assim, essa molécula se acumula na circulação sanguínea. Normalmente o DM1 é diagnosticado quando há destruição de 80% das células beta-pancreáticas (Van Belle *et al.*, 2011; ADA, 2015; IDF, 2019).

Quando o paciente possui níveis mais elevados de glicose, já é um sinal de DM1, mesmo quando estão dentro da faixa normal. Pois quando essa doença se desenvolve, há variações significativas de glicose (Antar *et al.*, 2023).

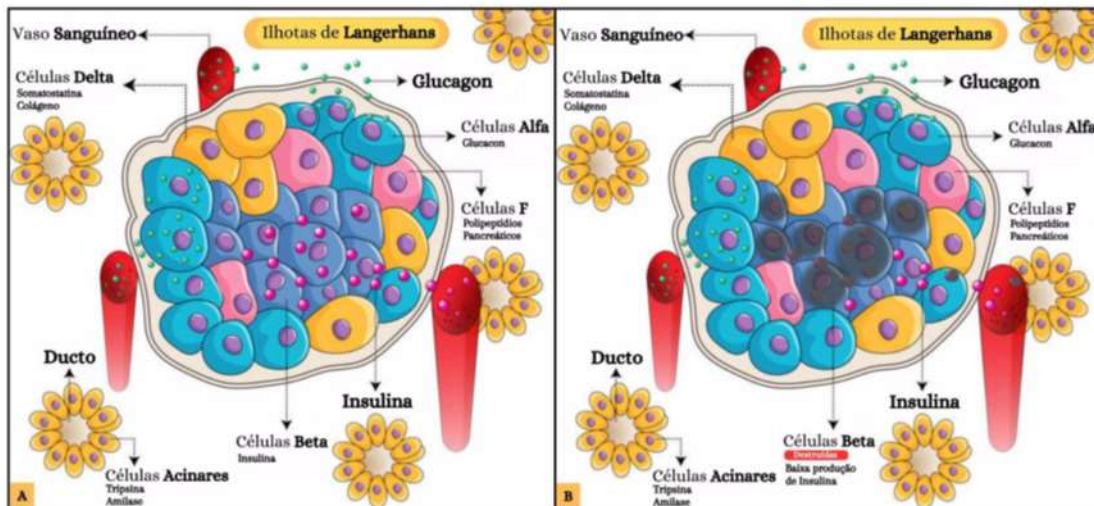
A natureza autoimune do DM tipo 1 pode ser observada pela presença de células autorreativas e autoanticorpos que podem estar presentes nos indivíduos por anos, antes mesmo do desenvolvimento da doença. Contudo, o conhecimento sobre os mecanismos atuantes que desencadeiam a morte das células pancreáticas e a inflamação local ainda é muito limitado. Presume-se que as células imunes presentes nas ilhotas de pacientes com DM tipo 1 sejam, majoritariamente, linfócitos TCD8, TCD4, células B e macrófagos. E assim nota-se a ativação, tanto da resposta imune inata quanto da adaptativa, resultando na morte das células beta-pancreáticas (Nguyen *et al.*, 2013; Guay & Regazzi, 2013; Cavalcante *et al.*, 2020).

Além disso, o DM1 é uma doença caracterizada pela presença da carga genética para desencadear reações autoimunes. Dentre os fatores genéticos envolvidos pode-se destacar os relacionados com o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) no cromossoma 6p21, o gene da insulina na região IIP15, o gene CTLA-4 (proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico) no cromossoma 2q33, o MIC-A (proteína A relacionada ao gene do MHC classe I), os genes codificantes de interleucinas (IL-2, IL-21, IL-6, IL-10, IL-9, IL-20 e IL-27) e os genes HLA – apresentadores de antígenos – no cromossoma 6, no qual são responsáveis por mais de 50% do risco do progresso do DM tipo 1 (Delli & Lernmark, 2016; Neves *et al.*, 2017).

Já é descrito na literatura um caráter multifatorial nas reações autoimunes, no que diz respeito a influência a exposições de infecções virais e fatores ambientais (Delli & Lernmark, 2016; Neves *et al.*, 2017). Certas proteínas presentes em alimentos, como a  $\beta$ -lactoglobulina,  $\beta$ -caseína e albumina bovina, assim como infecções causadas por enterovírus, podem contribuir para o desenvolvimento do DM1. Essas proteínas e vírus podem desencadear uma reação do sistema imunológico em pessoas geneticamente predispostas, levando à destruição das células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. Esse ataque autoimune causa um processo inflamatório local e sobrecarga nas células beta, comprometendo sua função, caracterizando o DM1 (Neves *et al.*, 2017).

Normalmente os sinais e os sintomas mais frequentes da DM1 são poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso (SBD, 2020). E ainda pode apresentar irritabilidade, desidratação e a descompensação em cetoacidose (SBD, 2015).

**Figura 4: Ilhotas de Langerhans, A: Células  $\beta$  produzindo insulina. B: Células  $\beta$  destruídas.**



Fonte: Adaptação dos autores do Histology of pancreas, 2023.

### 2.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é desenvolvido geralmente em adultos mediante exposição a determinadas condições ambientais, como a quantidade total e o tipo de alimento consumido. Uma dieta rica em fibra está associada a um menor risco do desenvolvimento da doença. Ao contrário daquela com alta densidade energética, bebidas açucaradas e farinhas refinadas. A ausência de atividade física, duração e qualidade de sono, nível de estresse emocional, presença de hábitos tabágicos são fatores que aceleram a evolução para o desenvolvimento da DM2 (Kolb, 2017). Geralmente os sintomas são fome frequente, sede constante, formigamento nos pés e mãos, vontade de urinar diversas vezes, infecções frequentes na bexiga, rins e pele feridas que demoram para cicatrizar e visão embaçada (Brasil, 2023).

De acordo com Nunes (2018) os principais defeitos fisiopatológicos envolvidos na gênese do diabetes tipo 2 é a resistência à ação da insulina a nível dos músculos e do fígado e o comprometimento na secreção de insulina pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans. A menor produção de insulina no DM2 ocorre devido à morte por apoptose das células  $\beta$  do pâncreas. Com isso há um aumento

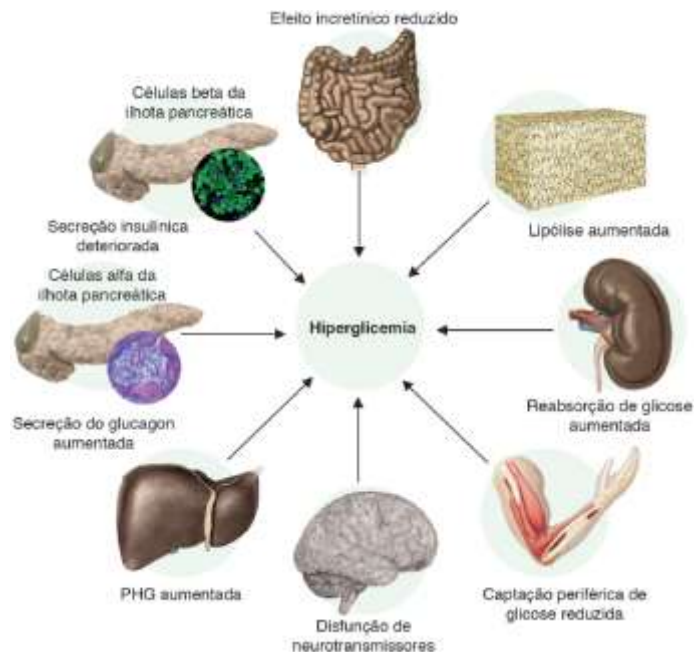
da glicose na circulação sanguínea que, juntamente com o excesso de ácidos graxos, tem efeito tóxico nas células  $\beta$  restantes. Também ocorre a resistência dessas células à ação do GLP-1, que estimula a produção de insulina. Além disso o diabetes tipo 2 se caracteriza por níveis altos de glucagon em relação à glicose, além do aumento na sensibilidade do fígado àquele hormônio, o que leva este órgão a produzir mais glicose do que deveria (Figura 05).

Adicionalmente, a resistência à insulina nas células de gordura aumenta a lipólise, liberando mais ácidos graxos no sangue. Estes, por sua vez, pioram a resistência à insulina nos músculos e fígado, bem como prejudicam a produção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas (devido a lipotoxicidade). Os rins reabsorvem mais glicose devido ao aumento da atividade do transportador de sódio-glicose (SGLT2), elevando os níveis desta no sangue (Figura 5). A inflamação leve e a resistência dos vasos sanguíneos à insulina também dificultam a entrega de glicose e insulina aos tecidos, prejudicando a ação desse hormônio em diferentes tecidos e órgãos-alvo (Nunes, 2018).

Como se não bastasse, há uma resistência aos efeitos dos hormônios responsáveis pela redução do apetite, como insulina, leptina, GLP-1, amilina e peptídeo YY. Ocorre também a diminuição dos níveis de dopamina e o aumento de serotonina no sistema nervoso central, o que contribui para o ganho de peso e dificultando ainda mais a resistência à insulina (Fronzo, 2015) (Figura 5).

**Figura 5: Fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, os principais mecanismos que levam ao excesso de glicose no sangue.** 1. As incretinas (como o GLP-1) estimulam a liberação de insulina em resposta à alimentação. No DM2 esse efeito é prejudicado, reduzindo a secreção de insulina. 2. Lipólise aumentada leva à liberação de ácidos graxos livres no sangue, o que contribui para a resistência à insulina e a hiperglicemia. 3. Os rins reabsorvem mais glicose por meio de SGLT2, dificultando a eliminação da glicose em excesso pela urina. 4. A resistência à insulina nos músculos reduz a entrada de glicose nas células musculares. 5. Alterações no cérebro podem afetar a regulação do apetite e a homeostase da glicose, agravando o controle glicêmico. 6. Na produção hepática de glicose (PHG) aumentada, o fígado produz glicose excessivamente por meio de gliconeogênese e glicogenólise. 7. O glucagon estimula a liberação de glicose pelo fígado. No DM2 há uma secreção excessiva desse hormônio. 8. Secreção insulínica deteriorada, devido a disfunção

ou destruição das células beta pancreáticas, reduzindo a capacidade de regular os níveis de glicose no sangue.



Endocrinologia Clínica, 2020.

No caso do DM2, embora não existam evidências claras de que mutações no GLUT4 sejam mais comuns em pacientes com a doença, sabe-se que a distribuição e o tráfego desse transportador são alterados, especialmente nos músculos e no tecido adiposo, reduzindo assim, a sinalização da insulina, levando a hiperglicemia, devido a diminuição da capacidade dos tecidos sensíveis à insulina de captar glicose e permanecer no sangue (Marshall *et al.*, 2016).

Logo, o DM1 é marcado por baixos níveis de insulina e presença de glicose na urina, enquanto o DM2 apresenta níveis elevados de insulina e ausência de glicose na urina. Isso sugere que a quantidade de glicose no túbulo renal e os níveis de insulina podem ser fatores que modulam a expressão do GLUT2. No caso das células beta do pâncreas, o GLUT2 é responsável pela entrada de glicose, sendo um passo crucial para a secreção de insulina estimulada por glicose (Machado, 1998).

## 2.4 DIABETES GESTACIONAL

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma forma de intolerância à glicose que se manifesta durante a gravidez. Se uma mulher com diabetes tipo 2 não

diagnosticado antes da gravidez descobre a condição durante a gestação, seu bebê poderá ter sido exposto à hiperglicemia e outros problemas metabólicos desde o primeiro trimestre, quando ocorre a formação dos órgãos, o que aumenta o risco de malformações fetais. Por outro lado, quando a intolerância à glicose é provocada pela própria gestação, geralmente no final do segundo ou início do terceiro trimestre, os riscos de malformações fetais são mais baixos e se assemelham aos da população não diabética (Marshall *et al.*, 2016).

A placenta fornece nutrição ao feto e conecta mãe e feto, separando seus ambientes sanguíneos. Ela transporta glicose para o feto por difusão facilitada, sem misturarem os sangues materno e fetal. Além disso, secreta o lactogênio placentário humano (HPL), um hormônio similar ao hormônio de crescimento, que aumenta significativamente no segundo trimestre. A placenta também produz cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina, hormônios que reduzem a sensibilidade à insulina (Porth, 2010).

O DMG é caracterizado por uma redução na sensibilidade à insulina e pela incapacidade de compensar essa resistência com a secreção aumentada de insulina. Embora tanto a resistência à insulina causada pela gravidez quanto o DMG geralmente se revertam após o parto, cerca de 30 a 50% das mulheres que tiveram DMG desenvolvem diabetes tipo 2 mais tarde na vida, especialmente se forem obesas (Devlin, 2011).

O DMG é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma intolerância aos carboidratos de gravidez variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de DM1 e DM2. É o problema metabólico mais comum na gestação e sua prevalência é de 3 a 25% das gestações. A incidência de DMG tem aumentado em paralelo com o aumento do DM2 e da obesidade na população (SBD, 2020). O aumento da incidência de complicações relacionadas à gravidez, como parto prematuro, macrossomia (peso de nascimento > 4,5 kg), parto cesáreo, e pré-eclâmpsia é principalmente devido à hiperglicemia durante a gravidez, o que leva a neonatos maiores. Diabetes gestacional pode ser influenciado por vários fatores de risco, como o histórico familiar da doença, obesidade, idade materna avançada, ter síndrome do ovário policístico e ter um estilo de vida sedentário. A identificação baseia-se em critérios

específicos, que envolvem a avaliação dos níveis de açúcar no sangue em jejum e níveis de açúcar no sangue após 75 g carga oral de glicose (Antar *et al.*, 2023).

## 2.5 MEDICAMENTOS TRADICIONAIS

De acordo com Gumieniczek & Berecka-Rycerz (2023) existem muitas dúvidas relacionadas ao uso de antidiabéticos orais (ADO), mesmo com o grande avanço da medicina acerca do diabetes. Há evidências que apontam baixa adequação ao tratamento oral entre os pacientes com diabetes mellitus. Efeitos adversos, esquema terapêutico complexo, dificuldades para compreensão da prescrição terapêutica, esquecimento, recursos financeiros para aquisição de medicamentos, rotina diária, fragilidade no seguimento ambulatorial e tempo de diagnóstico prolongado são fatores descritos para a não adesão ao esquema de antidiabéticos oral (WU, 2016; Januzzi *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2016; McKinney *et al.*, 2015; Guénette *et al.*, 2015).

Geralmente o quadro do paciente que possui diabetes está associado a outras patologias. A presença de hipertensão associada ao DM leva à polifarmácia, direcionando a um problema crucial ao manejo do tratamento. Em virtude do uso de múltiplos medicamentos, é possível que a utilização de um ou mais deles, e até mesmo a insulina, seja negligenciado. O que pode acarretar na dificuldade em manter os níveis de glicose dentro das faixas recomendadas, já que a glicemia é sensível a mudanças na administração dos medicamentos (Tavares *et al.*, 2016). A classes de antidiabéticos orais que são utilizados pelos pacientes são: sulfonilureias; metiglinidas; biguanidas; inibidores da  $\alpha$ -Glicosidase e glitazonas.

A metformina compõe a classe de medicamentos das biguanidas e é o antidiabético oral mais utilizado no tratamento do DM2. Os eventos adversos associados ao uso terapêutico das biguanidas envolvem distúrbios gastrointestinais, deficiência de vitamina B12 e anemia hemolítica. A toxicidade desse medicamento pode levar à hiperlactatemia e acidose metabólica. Os pacientes com insuficiência renal grave, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca descompensada, acidose metabólica, alcoolismo e hipersensibilidade à metformina não devem fazer uso desse medicamento (Wang *et al.*, 2018).

Os medicamentos inibidores da  $\alpha$ -glicosidase também são amplamente utilizados, frequentemente associado a outro antidiabético oral (ADO), como metformina ou sulfonilureias (Coleman *et al.*, 2019). Dentre suas desvantagens estão os efeitos colaterais gastrointestinais, como flatulência, diarreia e distensão abdominal, devido à fermentação de carboidratos não digeridos no cólon (Muschtaq *et al.*, 2023). Não são recomendados em pacientes com doenças intestinais inflamatórias, insuficiência renal grave ou distúrbios digestivos crônicos, devido ao potencial de agravamento dessas condições (Demarsilis *et al.*, 2022).

Outro medicamento tradicional usado pelos pacientes diabéticos é a insulina injetável. Existem alguns problemas relacionados a administração que é realizada pelo próprio paciente e às reações adversas que podem causar. Os efeitos adversos como hipoglicemia, sangramento leve, manchas arroxeadas e endurecimento no local de aplicação ocorrem, muitas vezes, pela mudança da terapêutica oral para a administração injetável com múltiplas doses, do tipo de insulina utilizada, além da permanência de aplicação no mesmo local (Guénette *et al.*, 2015). Presume-se certa dificuldade de destreza manual, técnica inadequada e desconhecimento dos locais anatômicos indicados para aplicação. Além de que as limitações cognitivas e funcionais prejudicam a autonomia de usuários para autoaplicação, tornando-se um problema (Moreira *et al.*, 2018).

Em suma, a dificuldade na compreensão à prescrição, na identificação da dose na seringa, o manejo no local de aplicação, a insegurança da autoaplicação, resistência para aceitar a insulina, a compra de insulina e dor desencadeada pela aplicação são situações que corroboram para a não adesão ao tratamento (Moreira *et al.*, 2018). Diante desse cenário, torna-se visível a necessidade de inovações terapêuticas farmacológicas com o objetivo de melhorar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes.

## **2.6 PATOLOGIA**

A hiperglicemia crônica desempenha um papel determinante no aparecimento de complicações microvasculares e macrovasculares, causando lesões significativas nos vasos sanguíneos. Tratamentos emergentes e pesquisas atuais focam-se em diversos fatores, desde a dificuldade das células em responder à insulina até os

complexos danos celulares causados pela toxicidade. Entender e intervir nestas vias é essencial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e para o manejo do diabetes a longo prazo.

De acordo com os estudos sobre o manejo das microcomplicações do diabetes de Yaspilar *et al.*, (2024), destaca-se o impacto que a hiperglicemia crônica causa principalmente nas células endoteliais e mesangiais. Os radicais livres de oxigênio (EROs) gerados na mitocôndria aumentam com a elevação sustentada dos níveis de glicose, os quais danificam os pequenos vasos sanguíneos, em especial na retina, nervos e rins, o que pode levar a condições como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética. Quando há excesso de glicose intracelular ou produtos de glicação avançada (AGEs), acontece o estímulo do Ciclo de Krebs. O citrato, derivado de AGEs ou glicose é convertido em isocitrato, liberando uma substância chamada NADH, que é essencial para a Produção de energia. Porém, o aumento excessivo de NADH resulta na formação de EROs através de uma série de reações na mitocôndria. Quando as células não conseguem dissipar os elétrons de maneira eficaz, há o desperdício de elétrons, que se ligam ao oxigênio e formam os EROs, que são altamente tóxicos. Sua produção excessiva provoca danos celulares e as células  $\beta$  do pâncreas são particularmente afetadas (Marshall *et al.*, 2016).

O estresse oxidativo é um fator central que desencadeia quatro principais vias bioquímicas, agravando o dano vascular (Yaspilar *et al.*, 2024). Uma das vias em destaque é a via do poliol, onde o excesso de glicose é convertido em sorbitol, causando estresse osmótico e aumentando o estresse oxidativo. O sorbitol é então convertido em frutose. Durante esses processos, há o consumo de NADPH, que é um cofator importante para várias funções celulares, como a regeneração da glutathiona reduzida que protege as células do estresse oxidativo. O sorbitol se acumula em certos tecidos, como cristalino (nos olhos), nervos periféricos e glomérulos renais (no rim). Esse acúmulo é uma das razões pelas quais pessoas com diabetes podem desenvolver catarata, neuropatia e problemas renais (Marshall *et al.*, 2016).

Além disso, as proteínas essenciais são alteradas pela formação de AGEs, no qual é um processo em que glicose se liga a proteínas de forma não enzimática, o que prejudica a integridade dos vasos sanguíneos e provoca inflamação. Isso ocorre quando a glicose em excesso no corpo se liga irreversivelmente às proteínas no

corpo, o que altera a função dessas proteínas e ativa processos inflamatórios (Marshall *et al.*, 2016). Esses produtos também estimulam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que induz o crescimento anormal de vasos na retina e contribui para problemas renais ao afetar a estrutura dos glomérulos (Yaspilar *et al.*, 2024). Quando os AGEs se ligam a receptores específicos nas células, isso desencadeia uma série de reações que ativam citocinas inflamatórias e fatores de crescimento. Um desses fatores é o NFkB, que é uma via importante de sinalização responsável pela resposta inflamatória. A ativação dessa via pode aumentar e causar mais danos nos tecidos. Danos observados como retinopatia e neuropatia diabética são decorrentes do aumento de permeabilidade nos vasos sanguíneos pequenos (Marshall *et al.*, 2016).

A hiperglicemia também pode ativar a proteína quinase C (PKC), o que piora a permeabilidade dos vasos e afeta a função dos vasos sanguíneos e nervos (Yaspilar *et al.*, 2024). Quando há excesso de glicose dentro das células, leva ao aumento de diacilglicerol (DAG), que ativa a PKC. Esta por sua vez, ativa a via de NFkB, no qual é responsável pela produção de substâncias que podem causar danos aos tecidos. Como resultado, há vasoconstrição (estreitamento dos vasos sanguíneos), que pode aumentar a pressão arterial e reduzir o fluxo sanguíneo, aumento da tendência à formação de coágulos (hipercoagulabilidade) e redução da produção de substâncias que ajudam a dilatar os vasos. Esses processos podem contribuir para complicações vasculares no diabetes (Marshall *et al.*, 2016). As alterações epigenéticas, como a metilação do DNA, podem modificar a expressão de genes relacionados ao estresse oxidativo e à disfunção dos vasos, piorando as complicações vasculares (Yaspilar *et al.*, 2024).

As mudanças hereditárias na expressão dos genes que não envolvem alterações na sequência de DNA referem-se a epigenética (Figura 06). No diabetes mellitus, essas alterações desempenham um papel significativo no desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares, afetando vias biológicas e expressões genéticas relacionadas à inflamação, função endotelial e estresse oxidativo. Essas complicações são frequentemente associadas a hiperglicemia (Yaspilar *et al.*, 2024). A metilação do DNA é o processo de adicionar um grupo metila ao DNA, geralmente em dinucleotídeos de citosina, o que pode interferir na produção de proteínas. No diabetes, a hiperglicemia altera o padrão de metilação de

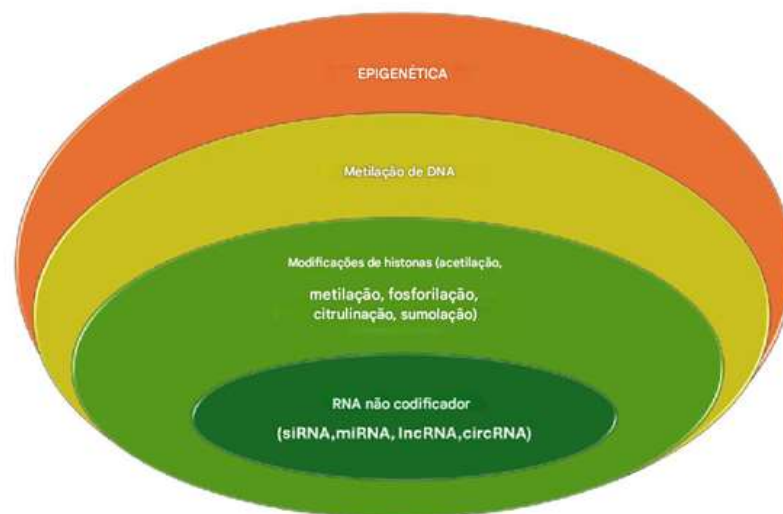
genes envolvidos em processos inflamatórios, contribuindo para a inflamação e complicações associadas (Yaspilar *et al.*, 2024).

As modificações nas histonas, como a adição de grupos acetila, metila, fosfato e ubiquitina, podem alterar a estrutura do DNA e afetar a expressão gênica, ativando ou não, a produção de proteínas. Em pacientes diabéticos, foi observado um aumento na acetilação das histonas e uma redução na remoção dessa modificação em genes que controlam a inflamação. Isso resulta na produção excessiva de citocinas, o que agrava os danos nos pequenos vasos sanguíneos, conhecidos como microvasculares. Além disso, a acetilação prolongada das histonas em genes inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e IL-6, foi observada em células endoteliais (que revestem os vasos sanguíneos) expostas a altos níveis de glicose, contribuindo para um ambiente inflamatório contínuo e favorecendo o dano aos vasos sanguíneos (Yaspilar *et al.*, 2024).

Os microRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs que não codificam proteínas, mas regulam a expressão gênica ao direcionar o mRNA para degradação ou bloquear sua tradução em proteínas. No contexto do diabetes, mudanças na expressão de miRNAs afetam genes que controlam a homeostase e a estrutura dos vasos sanguíneos, contribuindo para complicações microvasculares, como disfunção endotelial e aumento da fibrose. Por exemplo, o aumento dos miR-200b e miR-222 em células endoteliais eleva a permeabilidade dos vasos, enquanto o miR-192, elevado na nefropatia diabética, promove fibrose e danos nos rins (Yaspilar *et al.*, 2024).

Os RNAs não codificantes longos (lncRNAs) e os microRNAs regulam a expressão gênica em várias etapas, como alterações na estrutura da cromatina, bloqueio de miRNAs e regulação pós-transcricional. Quando esses RNAs são desregulados, podem estar envolvidos em complicações associadas ao diabetes. Por exemplo, o lncRNA MALAT1 (associado à metástase pulmonar de adenocarcinoma 1) tem sua expressão aumentada em modelos de diabetes, o que intensifica a expressão do VEGF e causa disfunção nas células endoteliais da retina, contribuindo para a retinopatia diabética. Além disso, a redução do miR-126 no diabetes prejudica a função endotelial e a integridade dos vasos sanguíneos (Yaspilar *et al.*, 2024).

**Figura 6: Camadas de regulação epigenética.** O diagrama mostra a estrutura hierárquica dos mecanismos epigenéticos que regulam a expressão gênica sem alterar o DNA. **1)** Epigenética Geral - mecanismos que influenciam a expressão gênica e função celular. **2)** Metilação do DNA - adição de grupos metila que silencia ou ativa os genes. **3)** Modificações de Histonas - alterações químicas nas histonas que mudam a estrutura da cromatina e controlam o acesso ao DNA. **4)** RNA Não Codificante - RNAs, como miRNAs e lncRNAs, que regulam genes sem codificar proteínas.



Fonte: Biomedicina, 2024.

Essas alterações epigenéticas no diabetes mellitus são complexas e contribuem de forma significativa para complicações associadas à doença, afetando a função endotelial e causando inflamação. Nota-se a importância do controle glicêmico e de potenciais alvos terapêuticos para o manejo dessa patologia (Yaspilar *et al.*, 2024).

Um novo potencial de diabetes que ainda não foi incluso na classificação da ADA é o diabetes tipo 3 (DM3), que pode ter uma conexão com o cérebro. Sua manifestação se dá pela resistência à insulina no cérebro, afetando assim, a neurocognição, auxiliando para a etiologia da doença de Alzheimer (DA). Problemas associados ao aumento da resistência à insulina, ao acúmulo de neurotoxinas, ao estresse neuronal e à neurodegeneração são devido à má sinalização da insulina no cérebro, o que marca o DM3. Esta por sua vez, é uma síndrome metabólica que

afeta a homeostase da glicose com mecanismos que englobam resistência cerebral à insulina e distúrbios metabólicos intracelulares da glicose (Nguyen *et al.*, 2020).

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Levantar informações sobre as inovações terapêuticas e tecnológicas disponíveis no Brasil e outros países para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar as novas terapias desenvolvidas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2 nos últimos 10 anos
- Investigar inovações tecnológicas que surgiram nos últimos 10 anos para o tratamento do diabetes.
- Relatar a disponibilidade e acessibilidade dos tratamentos mais recentes para o diabetes no Sistema Único de Saúde brasileiro.
- Identificar perspectivas futuras no tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Consiste em uma Revisão Integrativa (RI), no qual corresponde a um tipo de trabalho científico que segundo Ercole *et al.*, (2014) é um método que possui o objetivo de reunir os resultados obtidos em estudos sobre um tema ou questão, de forma sistemática, ordenada e ampla. Para a realização de uma Revisão Integrativa é necessário seguir estas etapas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos/amostra ou busca bibliográfica; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e por fim, a apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Ercole *et al.*, 2014). Atendendo essa metodologia, o desenvolvimento desse trabalho obedeceu às seguintes etapas:

#### **4.1.1 ETAPA I: CONSULTA DAS FONTES NAS BASES DE DADOS**

No âmbito da pesquisa, foram adotadas as bases de dados: Scielo, PubMed, Science Direct, Google Scholar e Sociedade Brasileira para Diabetes (SBD) para a busca de artigos científicos e demais publicações referentes ao tema. A pesquisa foi realizada durante os meses de setembro à novembro de 2024. A revisão bibliográfica investigou essas bases de dados científicas para localizar artigos e publicações regulares relevantes acerca do tema proposto.

A população da pesquisa foi composta por artigos em português e inglês, com os seguintes descritores: diabetes mellitus; inovações tecnológicas disponíveis para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e do tipo 2. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves em português: diabetes mellitus; inovações e terapias para o diabetes mellitus tipos 1 e 2; e em inglês: diabetes mellitus; innovations and therapies for diabetes mellitus types 1 and 2. A revisão bibliográfica contemplou estudos e periódicos relevantes em ambas as línguas para garantir uma abordagem ampla sobre o tema.

#### **4.1.2 ETAPA II: CRITÉRIOS DA INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Para os critérios de inclusão, foram designadas publicações de 2014 a 2024 que apresentassem os avanços tecnológicos e terapêuticos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2, no Brasil e internacionalmente. Foram analisados apenas artigos disponíveis integralmente e gratuitamente em português e inglês, artigos que não enfocassem os últimos avanços de forma conveniente foram excluídos, como também os que não abordaram dados completos sobre os avanços tecnológicos e terapêuticos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2 ou periódicos que tratavam dos avanços tecnológicos para outros usos não relacionados ao diabetes mellitus.

#### **4.1.3 ETAPA III: COLETA DE DADOS E ANÁLISE DAS FONTES**

- Leitura Inicial: Foram analisados todos os materiais escolhidos para coleta de dados relevantes.
- Avaliação de Relevância: Verificou-se a pertinência do tema do estudo em relação aos objetivos da pesquisa.
- Compatibilidade dos Objetivos: Checou-se se os objetivos dos estudos estavam harmonizados com os objetivos da pesquisa em andamento.
- Análise dos Resultados: Foram examinados os resultados e conclusões dos estudos quanto à sua contribuição para a pesquisa em curso.
- Relevância das Informações: Determinou-se se os estudos ofereciam informações pertinentes e detalhadas que pudessem enriquecer a pesquisa, evidenciando a importância dos tópicos apresentados.

#### **4.1.4 ETAPA IV: ESTRUTURAÇÃO E INTEGRAÇÃO DOS DADOS**

- ✓ A princípio foram verificados 36 artigos referentes ao tema deste trabalho.
- ✓ Após análise preliminar realizada, foram eliminados 20 artigos.
- ✓ Dos 16 artigos selecionados, todos foram observados com detalhes e posteriormente, 7 foram escolhidos para serem abordados no presente trabalho.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 TRATAMENTOS

Especialistas buscam constantemente inovações terapêuticas para o diabetes e nos últimos 10 anos houve evoluções no tratamento, como novos análogos de insulina, sistemas de infusão contínua, pâncreas artificial e medicamentos antidiabéticos (Goeking et al., 2021). A seguir serão apresentadas as inovações farmacológicas e tecnológicas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2.

#### 5.1.1 INSULINA INALÁVEL

A insulina inalável é uma alternativa à injetável, desenvolvida recentemente, não invasiva, mais cômoda e eficaz. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em junho de 2019, aprovou a comercialização do produto Afrezza® no Brasil para o tratamento do diabetes em adultos. Esse produto consiste em uma insulina de ação rápida inalada por via oral (Assermann *et al.*, 2020). A administração por via pulmonar mostrou-se promissora, pois apresenta um aumento significativo na biodisponibilidade, na ordem de 4 a 40 vezes, quando comparada as formulações ocular, retal e bucal. Certamente é devido a extensa vascularização pulmonar (Cavaiola; Edelman, 2014).

O tamanho das partículas também é um fator muito importante. Pesquisas indicam uma absorção mais eficaz com o uso de partículas entre 1 e 3  $\mu$ m de diâmetro, pois maiores que isso são depositadas nas vias aéreas superiores ou engolidas (Cavaiola; Edelman, 2014). Em comparação com os análogos de insulina subcutânea, a absorção da insulina via pulmonar permite um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta, proporcionando um perfil que se assemelha ao da insulina produzida naturalmente pelo organismo em indivíduos não diabéticos (Pittas, Westcott, Balk, 2015).

A insulina inalada é composta de insulina humana adsorvida sobre microesferas de fumaril-dicetopiperazina (FDKP), que apresenta alta solubilidade em pH fisiológico. Micropartículas são partículas poliméricas esféricas matriciais que promovem a liberação controlada de fármacos ou substâncias biologicamente ativas

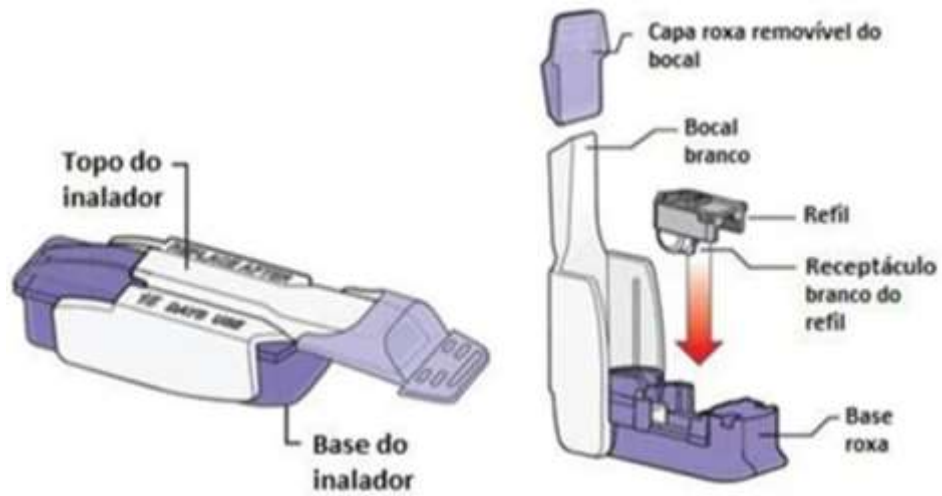
hidrofílicas ou hidrofóbicas (Pimentel *et al.*, 2007). Uma vez administrada, as micropartículas são inaladas diretamente para os pulmões e dissolvem-se rapidamente, permitindo uma rápida absorção da insulina pela membrana alveolar, lhe conferindo maior eficiência (figura 07) (Dailey *et al.*, 2016).

O medicamento Afrezza® contém insulina humana adsorvida em microesferas de FDKP permitindo rápida absorção pela superfície pulmonar. Embora a insulina inalável reduza o número de injeções diárias, ela não elimina completamente a necessidade de injeções subcutâneas. Especialmente para pacientes que necessitam de insulina basal, como os com DM1, que podem requerer suplementação com insulina subcutânea para um controle mais preciso (Assermann *et al.*, 2020).

Cada embalagem do medicamento inclui 2 inaladores, acondicionados individualmente em invólucros de plástico transparente. Cada inalador vem completamente montado, com uma tampa removível protegendo o bocal (figura 07). O inalador AFREZZA® pode ser usado por até 15 dias a partir do primeiro dia de uso. Após 15 dias de uso, o inalador deve ser desprezado e substituído por um novo inalador. Cada cartela de blister é composta por 5 tiras destacáveis, totalizando 15 refis. As perfurações entre as tiras permitem que os usuários removam facilmente uma única tira, contendo 3 refis, para maior praticidade (figura 08) (Biommm, 2019).

A insulina por via pulmonar possui vantagens quanto a ação ser muito mais rápida e por dispensar o uso de agulhas. Contudo, o produto Afrezza® não foi aprovado para uso em gestantes, crianças e adolescentes. Além disso, pacientes que possuem alguma doença pulmonar devem ser criteriosamente avaliados frente aos riscos e benefícios, devido à falta de estudos definitivos sobre a associação com a incidência de tumores no trato respiratório (Assermann *et al.*, 2020).

**Figura 7: Inalador de insulina em pó e o seu funcionamento.**



### Como funciona

Insulina inalável já é comercializada nos Estados Unidos desde 2015



Fontes: Biommm, 2019; ICTQ, 2016.

**Figura 8: Os refis Afrezza®.** Estão disponíveis em 3 concentrações e os refis são codificados pela cor. 4 unidades equivale à 0,35 mg, 8 unidades à 0,7 mg e 12 unidades à 1 mg de insulina humana.



Fonte: Biomm, 2019.

### 5.1.2 BOMBA DE INSULINA

De acordo com os estudos de Goeking et al. (2021), a bomba de insulina é um dispositivo que libera insulina análoga de ação rápida durante as 24 horas do dia. Geralmente, a ligação é feita por uma cânula flexível de teflon que é inserida sobre a pele, podendo ser no abdômen (Figura 9) ou em outras regiões do corpo, como a lombar, membros superiores e coxas. O kit de infusão, que é a cânula e tubos, deve ser substituído de forma periódica (a cânula a cada dois a três dias e o tubo a cada três dias), de acordo com as instruções do fabricante. Observa-se que a bomba de insulina pode ser desconectada da cânula, no período de até duas horas, conforme necessário, como em situações que o paciente quiser nadar, tomar banho ou durante atividade sexual. Porém, existem novos modelos que já permitem que seja molhada e possa submergir em até 3,6 metros de profundidade. Um paciente que utiliza apenas insulina de ação rápida pode, depois de um tempo, ter aumento nos níveis de glicose no sangue. Quando isso acontece, é preciso usar novamente a bomba de insulina ou aplicar a insulina com uma caneta de injeção.

Geralmente os pacientes que usam bombas de infusão contínua de insulina são aqueles que necessitam de múltiplas injeções de insulina, ou até mesmo aqueles que não conseguem controlar de forma adequada os níveis de açúcar no

sangue ou demonstram grandes flutuações diárias de glicemia. Um benefício desse dispositivo é que ele também pode ser recomendado para pacientes com níveis muito baixos de glicose no sangue, como aqueles que têm hipoglicemia frequente, durante a noite e grave, ou os que não sentem os sintomas da hipoglicemia (Souza & Mendes, 2022).

Segundo Menezes et al. (2021), estudos demonstram que a implementação desse Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) possibilita aos pacientes otimizar o controle metabólico, diminuir necessidades diárias de insulina e atingir níveis mais satisfatórios de forma que não altere o perfil lipídico, reduzindo o ganho de peso ou a frequência de efeitos adversos.

**Figura 9: Bomba de insulina aplicada no abdômen.**



Fonte: Medtronic, 2018.

Atualmente a maioria das bombas possui aproximadamente o tamanho de uma campainha (pager), pesam cerca de 80 a 100 gramas e possuem recursos importantes, como a capacidade de armazenar dados da insulina do paciente, modificações de programa em doses basais e 100 UI de capacidade de armazenamento do recipiente de insulina ou 315 UI, isso depende do modelo e das especificações do fabricante. Cada unidade de insulina (UI) corresponde a 0,01 ml (Santos *et al.*, 2023).

Adicionalmente, as bombas de insulina possuem um recurso de alarme que é usado para alertar e informar os pacientes sobre o que fazer se acontecer um erro, como por exemplo, um bloqueio ou até mesmo um cartucho quase vazio. Se o

cateter estiver devidamente colocado no corpo do paciente, nada poderá ser sentido dia ou noite (Menezes *et al.*, 2021).

No Brasil é comercializada a bomba patch Accu-Chek® Solo (Figura 10), que possui como vantagem a maior discricção e conveniência por serem leves, sem fios, aderentes ao corpo. O aparelho consiste em bombas de insulina muito pequena, fina, que tem um reservatório com capacidade para 200 unidades com duração de 4 dias, além de evitar múltiplas injeções diárias (SBD, 2020). Pela Rede de Saúde Pública ainda não é disponibilizado, porém o paciente pode fazer uma solicitação, via judicial, com laudo médico para conseguir adquirir o tratamento pelo SUS (Gouvêa *et al.*, 2022).

**Figura 10: Dispositivo Accu-Chek, utilizado na injeção de insulina para o tratamento de diabéticos.** É um dispositivo que libera insulina automaticamente para o corpo de forma controlada, auxiliando a manter os níveis de glicose no sangue dentro de uma faixa saudável. A bomba é o dispositivo principal que contém a insulina e administra a liberação controlada; o reservatório de insulina é o pequeno compartimento dentro da bomba onde a insulina fica armazenada; o cateter (tubo flexível) fica conectado a cânula (agulha fina) que é inserida sob a pele; a tela de controle, que permite ao usuário configurar os parâmetros; os botões de controle e menu para ajustar configurações e administrar doses extras.



Fonte: Accu-Chek, 2024.

### 5.1.3 PÂNCREAS ARTIFICIAL

Um dos métodos mais modernos na atualidade é a bomba de insulina de circuito fechado, o chamado pâncreas artificial, uma combinação da bomba de insulina com o sensor de monitoramento contínuo de glicose (CGM) (Oliveira & Diaz,

2018). Os sistemas de circuito fechado (*closed loop*) podem influenciar em melhorias na qualidade de vida em relação à saúde, aliviando o esforço físico e mental necessário para gerenciar o diabetes, automatizando certas etapas do controle da patologia e reduzindo a quantidade de procedimentos invasivos (Figura 11). E futuramente, com as inovações tecnológicas, espera-se o desenvolvimento de um *closed loop* que não necessite de calibrações e anúncios de refeição, além de reduzir complicações em longo prazo (SBD, 2020).

De acordo com Oliveira e Diaz (2018), um CGM é um sensor que se conecta no corpo por meio de uma cânula de silicone que entra em contato com o sangue, mede os níveis de açúcar sérico e envia os dados medidos para uma bomba de insulina. Esse dispositivo reduz o número de medições na ponta dos dedos para analisar a quantidade de glicose no sangue pois ocorre o monitoramento contínuo.

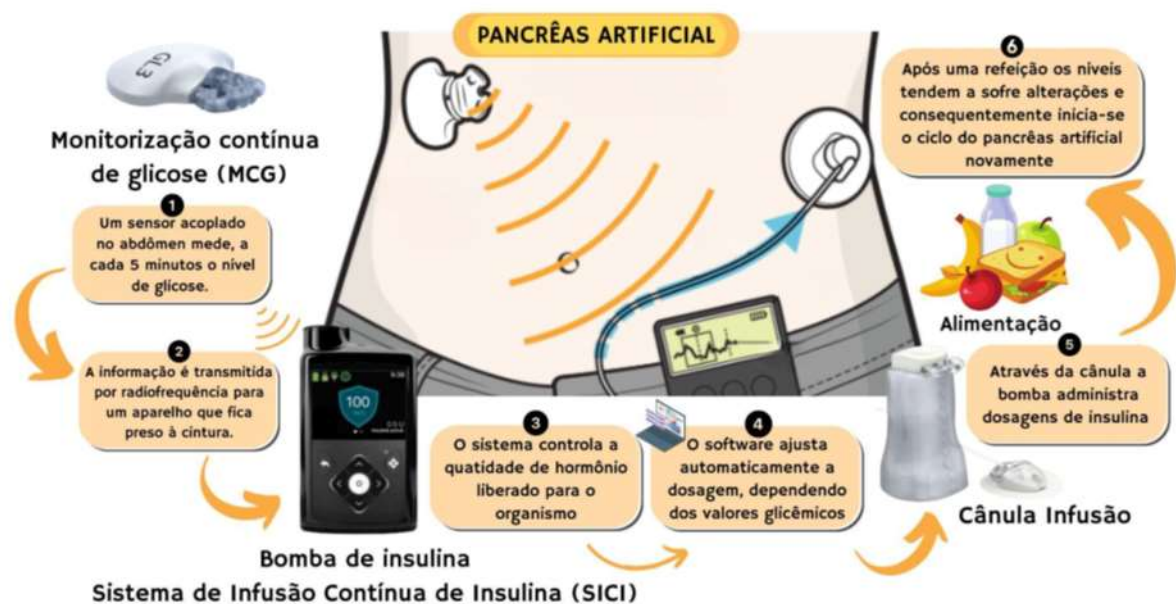
O CGM é composto por um sensor circular de aproximadamente 35 mm de diâmetro, que é colocado no abdômen pelo próprio paciente. Esse sensor envia informações para um monitor, que possui uma tela sensível ao toque. Para medir o nível de glicose, o monitor precisa ser aproximado do sensor. Quando isso acontece, o monitor faz a leitura e exibe o valor da glicose no visor, além de mostrar as tendências de variação da glicemia, como setas indicando se o nível de açúcar está subindo ou descendo. O monitor também registra os valores de glicose para acompanhamento. E isso pode ser feito quantas vezes o indivíduo quiser ao longo do dia. Esse sensor pode se manter no paciente por 14 dias e não necessita de calibração com controle glicêmico com coleta capilar. Quando é feita uma varredura para medir o açúcar no sangue, é exibido um gráfico de informações sobre os níveis sanguíneos de glicose nas últimas 8 horas. O interessante é que foram criados aplicativos de smartphone que aproximando o celular do sensor, leitura de dados são realizadas e podem até mesmo serem compartilhadas (SBD, 2020).

O pâncreas artificial ajusta de forma automática a liberação de insulina em resposta aos níveis de glicose medidos, no qual é criada uma administração responsiva e automatizada, tornando-se um sistema de pâncreas artificial de hormônio único (Figura 11). Existem versões mais inovadoras que permitem também administrar o glucagon de forma ajustada aos níveis de glicose, sendo assim, sistemas de pâncreas artificiais de hormônio duplo (Oliveira e Diaz, 2018). Esse método se diferencia das bombas de insulina convencionais ou com sensor

aumentado, devido reduzir a necessidade de o paciente intervir ao ajustar de forma automática a quantidade de insulina administrada (Bekiari *et al.*, 2018).

O sistema de circuito fechado realiza ajustes automáticos de acordo com as leituras do monitor contínuo de glicose (CGM), ou seja, uma infusão de insulina é ajustada a cada 5 minutos. As leituras de glicose são realizadas de forma constante utilizadas para gerar ajustes de controle. Esse processo é o que define o conceito de “circuito fechado” e é o princípio central do pâncreas artificial. E dessa forma, cada nova leitura de glicose é corrigida de forma automática e regular em relação aos desvios da meta de glicemia. Os algoritmos ou o controlador são responsáveis pela lógica das decisões, sendo uma parte essencial desse sistema. O controlador deve ser eficiente para alcançar as metas glicêmicas, robusto para lidar com as variações e claro, seguro para o usuário (Bondía, 2020).

**Figura 11: Sistematização do pâncreas artificial.**



Fonte: Adaptação dos autores da revista Veja saúde, 2023.

Esses dispositivos simulam o que acontece na fisiologia normal de um organismo, esse equilíbrio é induzido pela liberação de injeção contínua de insulina via pulsos de forma basal e também no momento das refeições, até mesmo de forma a corrigir níveis elevados de açúcar no sangue, proporcionando flexibilidade, estilo de vida, em especial, em viagens, nos horários das refeições e eliminando a

necessidade de diversas picadas de agulhas, contribuindo para a diminuição de complicações (Santos *et al.*, 2023).

O sistema MiniMed 780 G desenvolvido pela multinacional Medtronic, registrado na Anvisa desde 2017, é o primeiro híbrido avançado de pâncreas artificial aprovado e homologado pela Anvisa no Brasil. São utilizados sensores e transmissores conectados, assim o sistema recebe informações 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. O interessante é que todos os dados podem ser monitorados pelo paciente no seu próprio smartphone e até mesmo compartilhado com até cinco responsáveis, o que apresenta uma imensa vantagem para diabéticos idosos. Porém, essa tecnologia inovadora é no momento uma realidade muito distinta para muitos indivíduos, devido custar até R\$ 24 mil. Infelizmente não é disponível pelo SUS, mas existe uma perspectiva que a Associação Brasileira de Diabetes solicite o acesso do tratamento ao Ministério da Saúde (Arbosa *et al.*, 2023).

Contudo, as bombas de insulina aplicam de forma contínua a insulina através da cânula, no paciente, simulando melhor o trabalho de um pâncreas. Já o pâncreas artificial, apresenta ainda mais tecnologias que facilitam o manejo do diabetes. Como já comentado, nesse sistema há a possibilidade da aplicação de insulina e da automatização das verificações e ajuste de glicemia.

### **5.1.3 MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS**

Anteriormente, até 2018, a metformina era um medicamento de primeira linha recomendado para o tratamento do DM2. Acreditava-se que, caso o valor desejado da hemoglobina glicada (HbA1c) não fosse atingido, qualquer outro agente antidiabético poderia ser usado de forma sequencial como medicamentos de segunda e terceira linha. Portanto, isso mudou e pode ser observado na imagem abaixo (Figura 12) (Chong *et al.*, 2024).

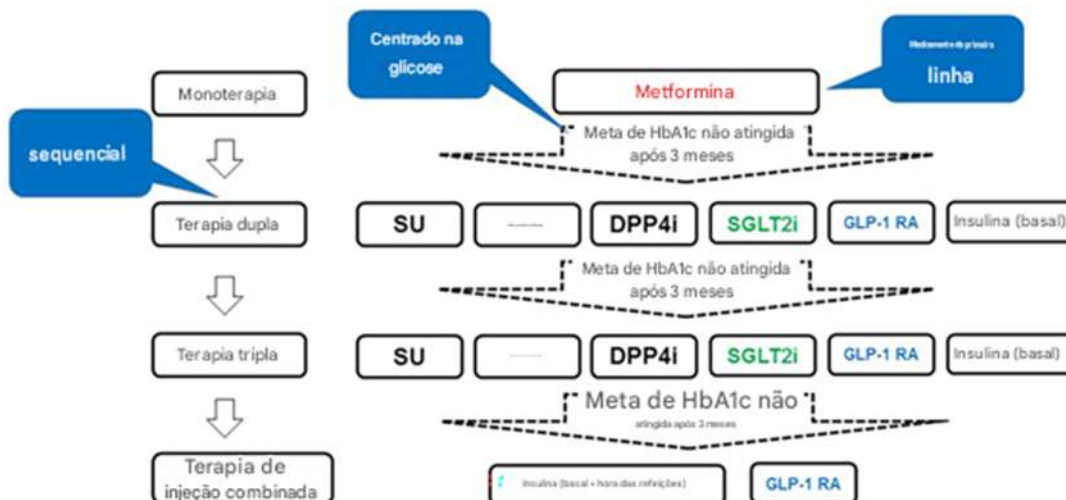
O manejo do tratamento do DM2 evoluiu de uma abordagem centrada exclusivamente no controle da glicose para uma abordagem personalizada, considerando as necessidades individuais do paciente. Isso inclui metas específicas

para glicemia e peso, avaliação de riscos de hipoglicemia e complicações cardiovasculares e renais, e aspectos de acessibilidade. Ao invés de iniciar com um único medicamento e adicionar outros conforme necessidade, é recomendado na atualidade, o uso precoce de combinações para alcançar rapidamente as metas glicêmicas (Chong *et al.*, 2024).

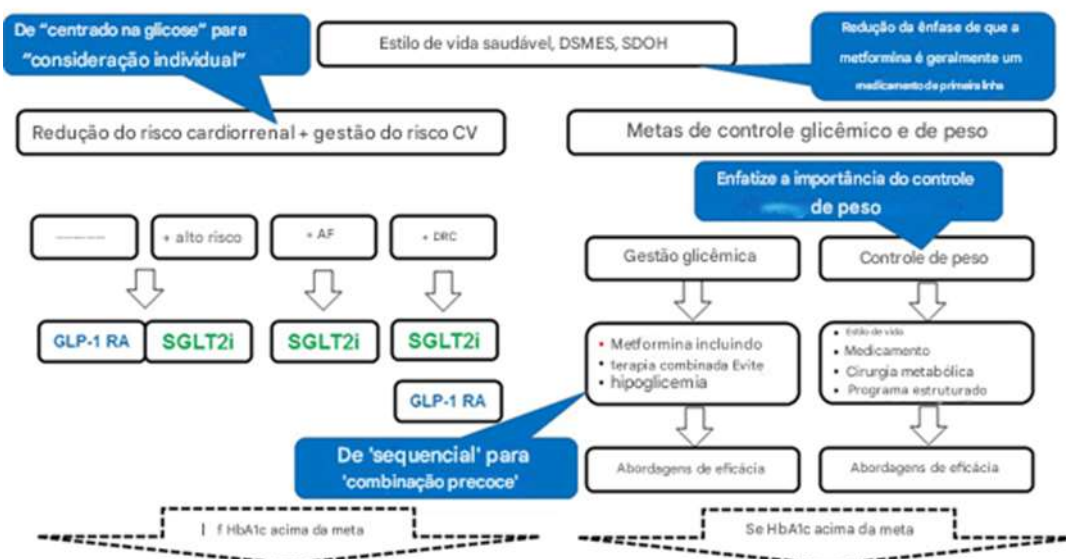
Ainda em relação aos estudos de Chong *et al.* (2024), a combinação de vildagliptina (classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 - DPP-4;) e metformina é mais eficiente que a monoterapia inicial. Deve ser considerado em pacientes com riscos cardiovasculares ou renais tratamentos com inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) ou peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Adicionalmente, o controle do peso é essencial, pois a perda significativa de peso pode levar à remissão do diabetes.

**Figura 12: Alterações no tratamento do DM2.**

A) Recomendações para o manejo do diabetes tipo 2 (antes de 2018)



B) Recomendações para o manejo do diabetes tipo 2 (2023)



Fonte: The Kaohsiung J of Med Scie, 2024.

Os medicamentos atuais da classe dos incretinomiméticos são projetados para potencializar os efeitos das incretinas, hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal em resposta à alimentação, cuja principal função fisiológica é a regulação da glicemia (Alves *et al.*, 2017). Esses medicamentos são utilizados no tratamento do DM2, seja por meio de agonistas dos receptores de GLP-1, seja de forma indireta, ao intensificar a atividade das incretinas endógenas. Esse aumento ocorre pela inibição do metabolismo das incretinas pela enzima DPP-4, ajudando a restaurar os desequilíbrios metabólicos característicos do DM2. Essas terapias são eficazes na manifestação da redução da hemoglobina glicada, glicose plasmática e

glicose pós-prandial, contribuindo para uma melhoria no controle glicêmico dos pacientes (Duran *et al.*, 2018).

Os agonistas do receptor GLP-1 incluem medicamentos como liraglutida, semaglutida e exenatida, no qual simulam a ação do hormônio GLP-1, que é produzido pelo intestino em resposta aos alimentos e estimula a liberação de insulina e inibe o pâncreas a secretar glucagon, além de esvaziamento gástrico retardado e aumento da sensação de saciedade (Bernardes *et al.*, 2023). O seu mecanismo de ação também está relacionado ao efeito trófico nas células  $\beta$  pancreáticas, promovendo sua regeneração e protegendo-as contra apoptose. Além de aumentar o AMP cíclico, que potencializa a entrada de cálcio nas células, este por sua vez, estimula a exocitose dos grânulos de insulina, liberando-os na corrente sanguínea (Marshall *et al.*, 2016). Além disso, diminui a produção de glicose pelo fígado e reduzem o apetite. Esses medicamentos são administrados por injeção subcutânea e apresentam benefícios cardiovasculares, como diminuição do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida (Marso *et al.*, 2018). Adicionalmente, apresentam vantagens como perda de peso associada ao tratamento prolongado. Podem induzir alguns efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e vômitos e preocupantes relatos de associação desses fármacos com o surgimento de um quadro de pancreatite em alguns pacientes (Alves *et al.*, 2017).

A semaglutida, cujo nome comercial é ozempic, estimula a secreção de insulina e reduz a produção de glucagon, controlando a glicemia de forma glicose-dependente (Sabbá *et al.*, 2022). A mesma é licenciada para adultos com DM2, controlado com complemento de dieta e exercícios, e recentemente começou a ser prescrita por médicos para a perda de peso em pacientes obesos (Phillips & Claments, 2022). De acordo com os estudos de Sabbá *et al.* (2022), o tratamento com semaglutida reduziu a fome, o desejo por alimentos gordurosos e melhorou o controle alimentar, beneficiando pacientes com obesidade. Além disso, em relação aos riscos, principalmente a longo prazo, ainda estão em processo de descoberta, devido ao pouco uso do medicamento.

Em novembro de 2024 o jornal G1 noticiou um golpe no Rio de Janeiro, Brasília e São Paulo, contra pacientes e drogarias, onde criminosos trocavam as canetas de ozempic por insulinas, acarretando em 50 vítimas, mas 11 desses casos

evoluíram com um quadro grave, causando hipoglicemia, podendo até mesmo levar a alteração neurológica. Por isso a importância de saber discernir cada caneta. Foi explicado que a original possui uma cor azul clara, a parte interna é cinza claro e o aplicador também é cinza, e a dose é de um miligrama. Já a de insulina, possui cor azul escuro, por dentro é laranja, avermelhado e o botão também é laranja. A dose é de duas em duas, no adesivo os golpistas escrevem “nova formulação”. O laboratório Novo Nordisk aprovou com a Anvisa uma campanha nas redes sociais e distribuição de cartazes para as drogarias, exibindo a diferença entre a caneta original e a falsificada.

Os inibidores de DPP-4 representam uma classe de fármacos antidiabéticos ativos por via oral, atuando na prevenção da degradação das incretinas GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), e resulta no aumento dos níveis endógenos e ampliação do tempo que esses hormônios atuam, aumentando sua concentração no sangue (Alves *et al.*, 2017). Isso estimula a secreção de insulina e reduz a liberação de glucagon (Marshall *et al.*, 2016). Ao estimular a liberação de insulina, reduz a produção de glicose pelo fígado. Exemplos desses medicamentos são: sitagliptina, saxagliptina e linagliptina. Esses medicamentos não foram associados a benefícios cardiovasculares significativos (ADA, 2021). Além do mais, o emprego desses fármacos não está associado ao ganho de peso ou à ocorrência de episódios de hipoglicemia. Contudo, há na literatura um aumento na incidência de pancreatite e infecções nos tratamentos respiratórios e urinários (Alves *et al.*, 2017).

Por fim, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), como empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, possuem a função de bloquear a reabsorção nos túbulos renais proximais, de forma a aumentar a excreção da glicose na urina, resultando em níveis mais baixos de açúcar no sangue. Adicionalmente, esses medicamentos são associados a benefícios cardiovasculares em pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida (Zelniker *et al.*, 2019). Esses fármacos reduzem os níveis de glicose no sangue, de forma independente de insulina e diminuem a glicemia em jejum, demonstrando uma vantagem terapêutica. Podem levar a uma modesta perda de peso e redução da pressão arterial (Bernardes *et al.*, 2023). Devido essa redução da glicemia independente da insulina, são eficazes no tratamento do DM2 e como adjuvantes no DM1. Podem ser

utilizados sozinhos ou com outros antidiabéticos, como por exemplo, sulfonilureia, com risco mínimo de hipoglicemia, já que a excreção renal de glicose é limitada a cerca de 80 g/dia, o que representa menos de 50% da glicose filtrada. A principal limitação é o aumento de infecções genitourinárias, como candidíase e infecção urinária (Alves *et al.*, 2017).

## 6. DISPONÍVEIS NO SUS

Até recentemente o SUS fornecia à população as insulinas humanas NPH – suspensão injetável 1 e insulina humana regular, e outros três medicamentos, estes orais, que ajudam a controlar o índice de glicose no sangue: glibenclamida; metformina e glicazida. Desde 2017, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) incorporou ao SUS duas tecnologias para o tratamento do diabetes, que são a caneta para injeção de insulina e insulina análoga de ação rápida. Ambas são insulinas semelhantes às insulinas humanas, mas há pequenas alterações nas moléculas que alteram a forma como as insulinas agem no organismo humano, em especial, em relação ao tempo para início de ação e a duração do efeito (Brasil, 2022).

O Ministério da Saúde deu um importante passo no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 ao publicar duas portarias em 28 de novembro de 2024, que incorporam ao SUS os análogos de insulina de ação rápida e prolongada. A Portaria SECTICS/MS nº 58 permite o uso dos análogos de ação rápida, como lispro, aspart e glulisina, que imitam a resposta natural do corpo durante as refeições. Já a Portaria SECTICS/MS nº 59 autoriza a inclusão dos análogos de ação prolongada, como glargina, detemir e degludeca, que proporcionam uma liberação constante de insulina ao longo do dia. Essas insulinas aprimoradas são essenciais para o controle mais eficaz da doença (Conselho Federal de Farmácia, 2024).

A Relação de medicamentos com base na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) é um importante instrumento que orienta o uso de medicamentos e insumos no SUS (Brasil, 2023). O RENAME vigente de 2022 disponibiliza: dapagliflozina; insulina análoga de ação prolongada e de ação rápida (Brasil, 2022). Embora o SUS conte com uma rede de distribuição de medicamentos essenciais para o controle das doenças crônicas não transmissíveis incluindo o DM,

a população acometida por essa enfermidade sofre com a falta desses medicamentos de uso contínuo, sendo necessário, muitas vezes, a obrigação de adquirir com recurso próprio (Pires, 2018).

Geralmente a metformina, em monoterapia, é o tratamento de escolha inicial, e é associada a outros antidiabéticos no caso de falha ao alcançar a meta de hemoglobina glicada. E em relação a insulino terapia, é incluído uma insulina basal de ação intermediária ou prolongada (SBD, 2024). Abaixo serão apresentados os medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento do DM1 e DM2:

**Quadro 01: Fármacos disponibilizados em protocolos de Secretária Estadual de Saúde (SES) e Secretária Municipal de Saúde (SMS).**

Insulina humana NPH 100 U/ml
Insulina humana regular 100 U/ml
Insulina análoga de ação rápida 100 U/ml
Insulina análoga de ação ultrarrápida 100 U/ml
Insulina análoga de ação prolongada 100 U/ml
Insulina análoga de ação ultraprolongada 100 U/ml e 300 U/ml

Fonte: SBD, 2024.

**Quadro 02: Medicamentos disponíveis pelo SUS.**

Cloridato de metformina (classe da biguanida) 500 mg e 850 mg
Glibenclamida 5 mg (classe da sulfonilureia)
Glicazida 30 e 60 mg (classe da sulfonilureia)
Insulina NPH 100 U/ml injetável
Insulina Regular 100 U/ml injetável
Dapagliflozina 10 mg (classe dos inibidores de ISGLT2)

Fonte: SBD, 2024.

**Quadro 03: Insumos disponíveis no Componente Básico para diabetes mellitus.**

Tiras reagentes de medida de glicemia capilar.
Lancetas para punção digital
Seringas com agulha acoplada para aplicação da insulina.
Glicosímetros
Lancetadores

Fonte: SBD, 2024.

A portaria nº 2583 define que pacientes com diabetes em uso de insulina possuem direito de receberem seringas de insulina com agulha acoplada, tiras de glicemia capilar e lancetas para automonitorização da glicemia, sendo que os

glicosímetros e lancetadores são disponibilizados em regime de comodato, ou seja, são fornecidos para uso temporário sem custo (SBD, 2024).

#### **Quadro 04: Medicamentos disponíveis no Programa Farmácia Popular.**

Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg, comprimidos.	Cloridrato de metformina 500 mg, comprimidos de ação prolongada.
Glibenclamida 5 mg, comprimidos.	Insulina Humana NPH - 100 UI/ml, em frasco ou refil de 3ml.
Insulina Humana Regular 100 UI/mL, em frasco ou refil de 3ml	Inibidor de cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2);  Dapagliflozina, 10mg comprimidos.

Fonte: SBD, 2024.

Os medicamentos disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento do diabetes serão disponibilizados de acordo com o que é estabelecido nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) para DM1 e DM2 (critérios para diagnóstico, tratamento e acompanhamento, promovendo a prescrição racional de medicamentos e o uso eficiente dos recursos), publicados pelo Ministério da Saúde e apoiados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2024).

#### **Quadro 05: Medicamentos disponíveis no CEAF.**

Insulinas análogas de ação rápida, 100U/ml, solução injetável.
Insulinas análogas de ação prolongada 100U/ml solução injetável. (Apesar de incorporada no PCDT de Diabetes tipo 1, a insulina Análoga de ação prolongada 100U/ml solução injetável, ainda não está sendo disponibilizada pelo MS).
Ranibizumabe (tratamento de edema macular do diabetes).
Aflibercept (tratamento de edema macular do diabetes).
Inibidor de SGLT2, dapagliflozina 10mg, comprimidos.

Fonte: SBD, 2024.

## **7. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Possíveis avanços científicos significativos para o tratamento do DM1 e DM2 são vistos como perspectivas futuras, já com algumas pesquisas iniciais sendo realizadas. Infelizmente não há cura para essas patologias, porém estudos estão sendo feitos para que isso ocorra no futuro. Contudo, esses métodos ainda são

absolutamente experimentais (Goeking *et al.*, 2019). A seguir serão apresentados futuras perspectivas para o tratamento do DM1 e DM2.

### **7.1 USO DE CÉLULAS TRONCO**

Seria usado para o tratamento de DM1. Esse proporciona o uso de células-tronco (células imaturas) como fonte inesgotável de células beta para transplante. Os métodos para isolar e cultivar troncos embrionários revolucionou a pesquisa, pois essas células são cultivadas para serem diferenciadas em qualquer tecido ou célula do corpo, até mesmo em células beta pancreáticas produtoras de insulina. Com esse tratamento, evitaria o uso de injeções de insulina e os transplantes de pâncreas/ilhotas (Luz *et al.*, 2015). Os cientistas tentam transformar células-tronco em células do pâncreas, e assim, produzam insulina e forneçam ao paciente o suprimento normal desse hormônio (Goeking *et al.*, 2021).

### **7.2 INSULINAS ORAIS**

Um novo comprimido, ainda em fase de testes, está sendo desenvolvido para tornar o tratamento mais eficiente. No entanto, a insulina em formato de comprimido tem sido rapidamente degradada pelas enzimas do estômago e do intestino (Goeking *et al.*, 2021).

### **7.3 NANOPARTÍCULAS INJETÁVEIS**

A nanotecnologia é compreendida, como sendo o desenvolvimento de pesquisa e tecnologia nos níveis atômico, molecular ou macromolecular na faixa de dimensões entre 1 e 100 nm. Porém, a dimensão crítica para a obtenção de novas propriedades e fenômenos pode se concentrar abaixo de 1 nm (manipulação de átomos) ou acima de 100 nm, como no caso das nanopartículas estudadas na área farmacêutica (Semeão, 2014). Os tipos de nanopartículas podem ser sintetizados pelo homem ou provenientes da natureza e de fenômenos químicos ou artificialmente (Aguilar *et al.*, 2020).

O funcionamento das nanopartículas injetáveis baseia-se na alteração do pH local, causada pela presença de glicose, para liberar a insulina. A glicose oxidase,

em contato com glicose, oxigênio e água, produz ácido glicônico e peróxido de hidrogênio. Assim, quando injetada em um organismo com hiperglicemia, a enzima converte a glicose (que consegue entrar na nanopartícula e atingir a enzima) em ácido glicônico, diminuindo o pH local. Isso leva à desintegração das nanopartículas, feitas de dextrana modificada, que se degradam em meio ácido, liberando a insulina. A catalase liberada neutraliza o peróxido de hidrogênio gerado, convertendo-o em água e oxigênio, o que previne efeitos tóxicos (Aguiar *et al.*, 2020).

As nanopartículas de dextrana com insulina e glicose oxidase foram capazes de liberar insulina de forma modulada, conforme a concentração de glicose em testes *in vitro*. Em camundongos diabéticos, uma única injeção do sistema manteve a glicemia normal por até 10 dias (Silveira, 2016). As primeiras insulinas eram de origem animal, mas causavam efeitos adversos, impulsionando mais pesquisas para desenvolver moléculas mais biocompatíveis (SBD, 2020).

#### **7.4 NANOVACINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES**

As nanovacinas tem como mecanismo de ação o impedimento na destruição autoimune das células  $\beta$ . Atuando no organismo, afim de diminuir a aceleração da doença naqueles que apresentam risco. A nanotecnologia está sendo aplicada para aprimorar formulações, tornando-as mais específicas e reduzindo a necessidade de adjuvantes. As pesquisas visam efeitos imunomoduladores nas células  $\beta$  sem afetar a imunidade geral (Silveira, 2016).

Vacinas podem prevenir o DM1, possivelmente impedindo o desenvolvimento da doença após infecção enteroviral. Estudos clínicos com vacinas como “DiaPep277” e “Diamyd” foram concluídos, mas ainda não há aprovação das principais agências reguladoras como FDA e EMA (Silveira, 2016).

#### **7.5 NANOSSENSORES NÃO INVASIVOS**

Os nanossensores não invasivos detectam os níveis de glicose na saliva ou no fluido lacrimal, esses produtos vêm sendo desenvolvidos como lentes de contato. O esperado é que essas lentes não provoquem irritações e forneçam uma resposta estável, sensível e específica, com o tempo mínimo necessário entre a detecção e a

leitura, principalmente nos avisos de risco de eventos hipo/hiperglicêmicos (Silveira, 2016).

O dispositivo usa nanossensores com glicose oxidase, proteínas ou moléculas ligantes da glicose para detectar níveis de glicose por reações físico-químicas. Acopladas a nanopartículas que atuam como transdutores, essas moléculas permitem monitoramento glicêmico preciso e confortável por longos períodos (Aguiar *et al.*, 2020). A tecnologia utiliza acoplamento indutivo ressonante e um chip de circuito integrado específico de aplicação (AISIC) com capacitor para comunicação e armazenamento em lentes de contato inteligentes (Keunm, 2020).

## 7.6 CIRURGIA BARIÁTRICA

Em novos estudos para pacientes com DM2, a cirurgia para redução de estômago (gastroplastia) tem apresentado bons resultados, e não somente para pacientes que estão acima do peso. Essa cirurgia não cura, mas contribui para o controle da patologia, melhorando o controle glicêmico. Quando uma pessoa realiza esse procedimento, há no estômago uma redução do hormônio grelina, que estimula a fome e a saciedade, então a fome diminui (Goeking *et al.*, 2021).

Como o estômago é reduzido na cirurgia, não consegue digerir o alimento, e acaba chegando praticamente intacto e mais rápido ao intestino. A chegada mais rápida promove a liberação de vários hormônios, dentre eles, o GLP-1. Esse hormônio age sobre o pâncreas, e assim produz mais insulina. Com mais insulina, o corpo consegue colocar mais açúcar dentro das células. Logo, o açúcar sérico reduz. Adicionalmente, quando a pessoa emagrece, diminui também as substâncias inflamatórias que bloqueiam a ação da insulina na célula, dessa forma a insulina age melhor no organismo (Goeking *et al.*, 2021).

Esses fatores sugerem que a cirurgia bariátrica provoca um efeito hormonal, além de ser uma técnica de perda de peso. Após a cirurgia, como a ingestão de alimentos é alterada, pode ser necessário ajustar a terapia para o diabetes, especialmente para evitar episódios de hipoglicemia severa (Marshall *et al.*, 2016).

## 7.7 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

O transplante de microbiota fecal (FMT) um tratamento que envolve a transferência da microbiota intestinal de um doador saudável para o paciente, com o objetivo de restaurar um microbioma intestinal normal (Zhou *et al.*, 2024). Em pacientes com síndrome metabólica, a infusão de microbiota de doadores saudáveis tem mostrado melhorar a sensibilidade à insulina e outros indicadores metabólicos. Isso sugere que a microbiota intestinal saudável tem o potencial de influenciar positivamente o controle glicêmico e lipídico, o que poderia ser útil no tratamento do DM2 (Zhang *et al.*, 2020).

Alguns estudos com FMT mostraram melhorias significativas nos níveis de glicose, colesterol e triglicerídeos, enquanto outros não encontraram diferenças significativas após o tratamento. Isso sugere que, embora o FMT possa ser promissor, ele sozinho pode não ser suficiente para tratar ou prevenir distúrbios metabólicos em humanos, sendo necessário mais estudo e testes clínicos para determinar sua eficácia (Zhou *et al.*, 2024).

Quanto à segurança do FMT, a literatura demonstra que não houve reações adversas graves após o procedimento, embora alguns pacientes tenham experimentado efeitos colaterais leves e temporários, como distensão abdominal, gases e cólicas. Casos de morte após FMT foram raros e geralmente associados a condições preexistentes dos pacientes, não ao procedimento em si. Em suma, o FMT tem o potencial de melhorar o controle do DM2 ao remodelar a microbiota intestinal, porém mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para entender completamente seus benefícios e aplicações no tratamento do diabetes (Zhou *et al.*, 2024).

**Quadro 6: Dados compilados dos artigos selecionados sobre a patologia e as inovações terapêuticas no tratamento do diabetes mellitus.**

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Contextualização</b>
Insulina inalável: uma rota terapêutica segura? (2020).	Asserman, M.; Heinen, R. P.; Zanini, O. E.	O estudo revisou a insulina inalável Afrezza®, destacando seu rápido início e curta duração de ação. Representa avanço por eliminar agulhas, mas requer cautela em pacientes com doenças pulmonares devido a possíveis riscos.
As novas tecnologias no tratamento do diabetes mellitus (2021).	Goeking, A.; Pinheiro, G. B.; Salomão, A. E. P.	O trabalho revisa novas tecnologias no tratamento do diabetes mellitus, abordando seu impacto no controle metabólico. Destaca complicações da doença, desafios terapêuticos e avanços tecnológicos que auxiliam no manejo e melhoram a qualidade de vida dos pacientes.
O uso de pâncreas artificial no tratamento de pacientes com diabetes tipo 1: análise reflexiva dos aspectos positivos e desafios (2023).	Santos, G. V.; Santos, O. C. A.; Moreira, A. K.; Ferreira, J. L.; <i>et al.</i> ,	O estudo revisa o uso do pâncreas artificial no tratamento do DM1, destacando benefícios e dificuldades. Avalia a necessidade de estudos sobre seu impacto no orçamento da saúde pública e critérios para disponibilização no Brasil.
Inovações farmacêuticas no tratamento do diabetes (2020).	Aguiar, S. M. A.; Gisele, V. T.; Guerrero, O. J. A.; Rodrigues C. R.,	O estudo investiga o uso de nanotecnologia no tratamento do diabetes, focando em novos sistemas terapêuticos com nanopartículas para melhorar a liberação de insulina e controlar a glicemia. A nanotecnologia visa aumentar a eficácia, reduzir efeitos colaterais e evitar múltiplas injeções.

Fármacos para o tratamento do diabetes tipo II: uma visita ao passado e um olhar para o futuro (2017),	Alves, C. R.; Nogueira, S. P.; Barbosa, M. L. C.	O diabetes tipo II, impulsionado por fatores como obesidade e sedentarismo, é uma epidemia global em expansão. Há uma crescente demanda por medicamentos eficazes e seguros para tratamento contínuo. A revisão aborda os avanços nos fármacos antidiabéticos e os desafios futuros.
Avanços recentes no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 utilizando novas terapias Medicamentosas (2024).	Chong, K.; Chang, H. K. J.; Chuang, M. L.	O estudo aborda avanços no tratamento do diabetes tipo 2 incluem agonistas de GLP-1, que melhoram o controle glicêmico e reduzem o risco cardiovascular. Agonistas duplos de GLP-1 e GIP mostram maior eficácia. Novos medicamentos estão em desenvolvimento clínico.
Transplante de microbiota Fecal: uma perspectiva no tratamento para diabetes mellitus tipo 2 (2024).	Zhou, X., Chen, R.; Cai, Y.; Chen, Q.	A desregulação do microbioma está ligada ao DM2, e o uso de transplante de microbiota fecal (FMT) pode ajudar a melhorar a resistência à insulina e o controle glicêmico. O estudo destaca a sua viabilidade como tratamento para DM2, que ainda precisa ser mais investigada.

Fonte: Autor, 2024.

## 8. CONCLUSÃO

O diabetes mellitus (DM) é considerado uma doença prevalente e relativamente grave. As atualizações constantes nas pesquisas sobre sua patogênese são cruciais para o entendimento completo das complicações microvasculares e macrovasculares associadas a essa patologia. Compreender e atuar sobre essas vias é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros, reduzindo os efeitos colaterais e aumentando a precisão terapêutica.

Além disso, inovações terapêuticas desempenham um papel essencial no manejo do DM, especialmente quando associadas a exercícios físicos e uma dieta adequada. A evolução das estratégias de tratamento tem contribuído para abordagens mais centradas no paciente, que são menos invasivas e mais eficientes. Embora muitas dessas soluções ainda estejam em fases experimentais, espera-se que, no futuro, os avanços científicos possibilitem a cura do DM.

Os progressos recentes no conhecimento e manejo do DM reafirmam que a integração entre ciência e tecnologia é a chave para superar os desafios dessa doença, proporcionando saúde e qualidade de vida aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, S. M. A.; *et al.* **Inovações farmacêuticas no tratamento da diabetes.** Cadernos Camilliani, Cachoeiro de Itapemirim –ES, v. 17, n. 1 p.1814788-183, março. 2020.
- ALVES, C. R.; NOGUEIRA, S. P.; BARBOSA, M. L. C. **Drugs for the Treatment of Type II Diabetes: A Visit to the Past and a Look to the future.** Revista Virtual de Química 9(2):514-534, 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. **Abordagens farmacológicas para o tratamento glicêmico: padrões de atendimento médico em diabetes.** Seção 9, 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION – ADA. **Classification and diagnosis of diabetes.** *Diabetes Care* 38, 2015. (Suppl):S8–S16.
- ANTAR, A. S.; ASHOUR, A. N.; SHARAKAY, M.; KHATTAB M.; ZAID, T. R.; ROH, J. E.; ELKAMHAWY, A. A. A. **Diabetes mellitus: Classificação, mediadores e complicações; Uma porta para identificar alvos potenciais para o desenvolvimento de novos tratamentos eficazes.** Biomedicina e Farmacoterapia. Volume 168, dezembro de 2023, 115734.
- ARBOSA, F. M.; PARISI, K. K.; FLORES, R. L.; NEUMANN, K. R. 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>.
- ASSERMANN, M.; HEINEN, R. P.; ZANINI, O. E. **Inhalable insulin: a safe therapeutic route?** *FAG Journal of Health – ISSN 2674-550X*, 2020, v.2, n.1, p. 127.
- BEKIARI, E.; *et al.* **Tratamento de pâncreas artificial para pacientes ambulatoriais com diabetes tipo 1: revisão sistemática e meta-análise BMJ.** *BMJ Publishing Group Ltd (BMJPG)*, 18 de abril de 2018.
- BERNARDES, G. N. M.; CARVALHO, L. F.; PUGLIESE, S. F.; GONÇALVES, S. J. **Novos medicamentos orais utilizados para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.** *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.* São Paulo, v.9.n.04. abr. 2023.
- BIOOM S. A. **AFREZZA® (insulina humana).** Minas Gerais, 2019.
- BIZERRA, A.; SILVA, V. **Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações.** *Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas*, v. 3, n.2, p. 1-12, ago/dez. 2016. ISSN: 2447-8822.

BONDÍA, J. **Pâncreas artificial: Rev Esp Endocrinol Pediatr, Centro de Pesquisa Biomédica em Rede para Diabetes e Doenças Metabólicas Associadas (CIBERDEM)**. Madrid, Instituto Universitario de Automação e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-aaz/d/diabetes/tratamento>

BRASIL. Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>

BRASIL. Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/junho/dia-nacional-do-diabetes-cerca-de-30-milhoes-de-atendimentos-foram-realizados-em-2023>

BRASIL. Ministério da Saúde; 2019 [citado 2023 Set 20. Disponível em: <https://ucccb.pt/wp-content/uploads/2017/04/Manual-resumido-para-profissionais-de-saude-e-de-educacao.pdf>

BRASIL. Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347/2006, aos usuários portadores de Diabetes Mellitus. Diário Oficial da União. 10 Out 2007.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASÍLIA. Ministério da Saúde, 2006. Caderno de Atenção Básica nº 16: diabetes mellitus.

CALIXTO, A. A. S., *et al.* **Protocolo e Diretrizes de Atendimento da Rede Municipal de Saúde. Linha de cuidado: Hipertensão e Diabetes**. Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto: 2018.  
<https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/portal/saude/hipertensao-e-diabetes>.

CASULARI, L. A.; AMATO, A. A.; PEREIRA, M. I. **Tratamento do Diabetes Mellito Tipo 2: Ainda Existe Lugar Para as Sulfonilureias?** Brasília Médica, v. 51, n. 34, p. 291–295, 12 jul. 2016.

CAVAIOLA, T. C.; EDELMAN, S. **Inhaled insulin: a breath of fresh air? A review of inhaled insulin**. Clinical Therapeutics, v. 36, n. 8, p. 1275-1289, 2014.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.025>

CAVALCANTE, G.L. *et al.* **Perfil farmacoepidemiológico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1**. *Research, Society and Development*, 9 (5), 2020.  
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3361>.

CHONG, K.; CHANG, J. K. J.; CHUANG, M. L. **Recent Advances in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Using New Therapies Medicinal.** The Kaohsiung J of Med Scie, 2024. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12800>

COLEMAN, R. L.; *et al.* **Meta-analysis of the impact of alpha-glucosidase inhibitors on incident diabetes and cardiovascular outcomes.** Cardiovascular Diabetology, v. 18, n. 1, p. 135, 17 out. 2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Ministério da Saúde amplia tratamento do diabetes tipo 2 no SUS.** Conselho Federal de Farmácia, 2024. Disponível em: <https://www.cff.org.br/>.

DALL, T.; MANN, SE.; ZHANG, Y.; MARTIN, J.; CHEN, Y.; HOGAN, P. **Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007.** American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008; 31:596-615.

DELLI, J.; LERNMARK, A. **Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention,** 2016. In: *Ahmed. Endocrinology (DeGroot)*, 7th edition, p. 672– 690.

DEMARSILIS, A. *et al.* **Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions.** *Metabolism*, v. 137, p. 155332, dez. 2022.

DEVLIN, M. T. **Manual de bioquímica com correlações clínicas.** São Paulo: Edgar Blucher, 2011.

DURAN, A. L. C.; *et al.* **Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores.** Revista Latino-americana de Hipertensión, v. 13, n. 4, p. 400-415, 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/1702/>

ELLIS, D. A.; FREY, M. A.; NAAR-KING, S.; TEMPLIN, T.; CUNNINGHAM, P.; CAKAN, N. **Use of multisystemic therapy to improve with type 1 diabetes in chronic poor metabolic control.** Diabetes Care. 2005; 28(7):1604–10.

ERCOLE, F. F.; *et al.* **Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática.** REME Rev Min Enferm. 2014 janeiro/março; 18(1): 1-260.

FRONZO, R. A.; *et al.* **Type 2 diabetes mellitus.** Nat Rev Dis Primers; 1:15019. **Future.** Rev. Virtual Quim, 2015.

G1. **Ozempic falso: polícia investiga novo golpe contra pacientes e farmácias.** G1, São Paulo, 2024. Disponível em: <https://g1.globo.com/fantastico/noticia/2024/11/03/ozempic-falso-policia-investiga-novo-golpe-contra-pacientes-e-farmacias.ghtml>. Acesso em: 10 nov. 2024.

GIGLIO, R. V.; *et al.* **An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes.** Medicina, v. 58, n. 10, p. 1475, 17 out. 2022.

GOEKING, A.; PINHEIRO, G. B.; SALOMÃO, A. E. P. **New Technologies in the treatment of diabetes mellitus.** Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.3 2021/02. ISSN 2178-6925.

GOUVÊA, M. M.; LIMA, A. S. C, OLIVEIRA F. M. **Innovative practices in the management of Type 1 Diabetes: a systematic review.** Research, Society and Development, v. 11, n. 12, 2022.

GROSS, L. J. **Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification and Glucose Control Evaluation.** Arq Bras Endocrinol Metab 46 (1), 2002. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100004>

GUAY, C.; REGAZZI, R. **Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus.** *Nat Rev Endocrinol* 9(9):513–521, 2013.

GUÉNETTE, L.; LAUZIER, S.; GUILLAUMIE, L.; GIGUÈRE, G.; GRÉGOIRE, J. P.; MOISAN, J. **Patients' beliefs about adherence to oral antidiabetic treatment: a qualitative study.** *Patient Prefer Adherence* 2015; 9:413-20.  
»<https://doi.org/10.2147/PPA.S78628>

GUIMARÃES, M. M.J.; *et al.* **Technological paradigms and trajectories in health: challenges of innovation in the care of diabetes.** *Saúde debate* 42 (spe2), out 2018. <https://doi.org/10.1590/0103-11042018S215>

GUMIENICZEK, A.; BERECKA-RYCERZ, A. **Metabolism and Chemical Degradation of New Antidiabetic Drugs: A Review of Analytical Approaches for Analysis of Glutides and Gliflozins.** *Biomedicines*, v. 11, n. 8 p. 2127, 1 ago. 2023.

GUPTA, R. C. *et al.* **Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications.** *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 9, n. 1, 26 jul. 2017.

ICTQ – INSTITUTO DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E QUALIDADE INDUSTRIAL. **Insulina inalável chega às farmácias brasileiras com preços a partir de R\$ 1.900.** Disponível em: <https://ictq.com.br/farmacia-clinica/1179-insulina-inalavel-chega-as-farmacias-brasileiras-com-precos-a-partir-de-r-1-900>.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. **IDF diabetes atlas.** (9th ed.), 2019. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas.** Belgium: IDF; 2021 [citado em 2023 Set 20]. Avaliado em: <https://www.diabetesatlas.org>

JANUZZI, F. F.; RODRIGUES, R. C. M.; CORNÉLIO, M. E.; SÃO-JOÃO, T. M.; GALLANI, M. C. B. J. **Beliefs related to adherence to oral antidiabetic treatment according to the Theory of Planned Behavior.** *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014;22(4):529-37. » <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3578.2448>

KESAVADEV, J.; *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>

KEUNM, D. H.; *et al.* **Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy.** Rev. Science Advances, vol6 n17,2018.

KOLB, H.; MARTIN, S. **Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes.** BMC Med. 2017; 15(1):131.

LIMA, R. F.; FONTBONNE, A.; CARVALHO, E. M. F.; MONTARROYOS, U. R.; BARRETO, M. N. S. C. **Factors associated with glycemic control in people with diabetes at the Family Health Strategy in Pernambuco.** Rev Esc Enferm USP. 2016;50(6):937-44. » <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000700009>

LUZ, R. F.; MOREIRA, F. L. **Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus with stem cell use.** Universidade São Francisco, 2015.

MACHADO, F. U. **Transportadores de glicose.** Revisão Arq Bras Endocrinol Metab 42 (6), dez 1998. <https://doi.org/10.1590/S0004-27301998000600003>

MARSHALL, J. W.; LAPSLEY, M.; DAY, P. A.; AYLING M. R. **Metabolismo da glicose e a fisiopatologia do diabetes mellitus.** Bioquímica clínica: aspectos clínicos e metabólicos. 3 ed – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. cap 15, p. 446.

MARSO, S. P.; *et al.* **Liraglutide e resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2.** N Engl J Med. 2018.

MCKINNEY, O.; MODESTE, N. N.; LEE, J. W.; GLEASON, P. C. **Predicting Malawian women's intention to adhere to antiretroviral therapy.** J Public Health Res. 2015;4(2):533. <https://doi.org/10.4081/jphr.2015.533>

MEDTRONIC. **Produtos: Medtronic – Equipos médicos.** Disponível em: <https://www.rivasopstaele.com/es/productos/medtronic/>. 2018-2024.

MENEZES, S. D. *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>

MOREIRA, T. R.; *et al.* **Factors related to the self-application of insulin in subjects with diabetes mellitus.** Rev Gaúcha Enferm. 2018;39:e2017-0066. » <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2018.2017-0066>

MUSHTAQ, A.; *et al.* **Synthetic  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents: Recent developments and future challenges.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 249, p. 115119, mar. 2023.

NABAIS, V. J. **Determination of Blood Glucose, or how Chemistry Helps to Improve the Quality of Life of People with Diabetes.** Vol. 44, 159, 2020.

NATHAN, D. M. **The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview.** Diabetes Care. 2014;37(1):9–16.

NEVES, C.; *et al.* **Diabetes Mellitus tipo 1.** Revista Portuguesa de Diabetes. 12 (4): 159-167, 2017.

NGUYEN, C.; *et al.* **Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms, 2013.** Diabetes 62(6):2135–2140.

NGUYEN, T. T.; TA, Q. T. H.; NGUYEN, T. T. D.; GIAU, V. V. **Diabetes tipo 3 e suas implicações no Alzheimer Doença.** Int. J. Mol. Ciência 2020, 21, 3165.  
NÚCLEO DE MODELAGEM EM ENSINO DE BIOLOGIA (NUMEB). **Diabetes e Insulina**, 2024. Disponível em: <https://numeb.furg.br/2-uncategorised/41-diabetes-insulina>.

O'BRIEN, M. J. *et al.* **Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes.** JAMA Network Open, v. 1, n. 8, p. e186125, 21 dez. 2018

OLIVEIRA, M. H.; DIAZ, O. J. **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.

PHILLIPS, A.; CLEMENTS, J. N. J. **Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity.** Clin Pharm Ther. 47(2):184-193, 2022.

PIMENTEL, F. L.; JÚNIOR, J. T. A.; MOSQUEIRA, F. C. V.; MAGALHÃES, S. S. N. **Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 43, n. 4, out./dez., 2007.

PINTO, J. W. **Carboidratos.** Bioquímica Clínica. 1. Ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap 5, p. 628.

PIRES, A. C. **Principais estudos clínicos comparativos entre biossimilares e produtos de referência [Internet]**. In.: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Posicionamento oficial SBD nº 01/2018. Insulinas biossimilares no tratamento do diabetes. São Paulo: SBD; 2018 [cited 2018 Nov 15]. Disponível em: [»  
https://www.diabetes.org.br/publico/images/2018/posicionamento-oficial-sbd-01-2018-biossimilares-versao-final-oficial-04-mai-2018.pdf](https://www.diabetes.org.br/publico/images/2018/posicionamento-oficial-sbd-01-2018-biossimilares-versao-final-oficial-04-mai-2018.pdf)

PITTAS, G. A.; WESTCOTT, P. G.; BALK, M. E. **Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis**. *Lancet Diabetes Endocrinology*, v. 3, n. 11, p. 886-894, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00280-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00280-6)

PORTH, C. M.; MARTIN, G. **Fisiopatologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 2 v.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. **Crianças e Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1 Manual de Formação Resumido para Apoio aos Profissionais de Saúde e de Educação**. Lisboa, 2019.

PRADO, H. L. **Metabolic changes in diabetic: bibliographic review**. ISSN: 2674-8584 V1, N1, 2022.

REIS, P.; *et al.* **Performance of people with diabetes mellitus under insulin therapy**. *Cogitare Enferm*. 2020; <https://doi.org/10.5380/ce.v25i0.66006>

SABBÁ, O. B. H.; VIANA, C.; SILVA, C.; ALVES, D, MIRANDA, J.; RODRIGUES, M.; SANTOS, P. **Ozempic (Semaglutide) for the treatment of obesity: advantages and disadvantages from an integrative analysis**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 11, 2022.

SANTOS, G. V.; SANTOS, O. C. A.; MOREIRA, A. K.; FERREIRA, J. L. **The Use of artificial pancreas in the treatment of patients with type 1 diabetes: reflective analysis of positive aspects and challenges**. *Artigo Revisão de Literatura Centro Universitário Una Betim – MG*, 2023.

SANTOS, W. P.; SOUSA, M. M.; GOUVEIA, B. L. A.; SOARES, M. J. G.; ALMEIDA, A. M.; OLIVEIRA, S. H. S. **Factors related to tissue complications resulting from insulin therapy: a cross-sectional study**. *Rev Esc Enferm USP*. 2022; 56:1-8. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0249>

SBD - **SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES** (2015). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015. São Paulo: Clannad.

SBD - **SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES** (2016). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes: 2016. São Paulo: Clannad.

SBD - **SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES** (2020). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad. <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/diretrizes-dasociedade-brasileira-de-diabetes-2019-2020/>

SBD – **SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES** (2024). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes: 2024. São Paulo: Clannad.

SEMEÃO, J. T. **Nanomedicinas de uso entérico: aplicações para autoimunização**. 25f Dissertação (mestrado) Universidade Fernando Pessoa-porto 2014.

SILVEIRA, D. G. A. **Novas tecnologias para o manejo do Diabetes tipo I: cenário nacional e internacional**. 70f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de Brasília - Brasília, 2016.

SMITS, M. M.; VAN, R. D. L. **Safety of semaglutide**. *Frontiers in Endocrinology*, 12. 2021.

SOUSA, C. E. S.; MENDES, T. S. **Perfil de pacientes com diabetes mellitus tipo I em tratamento através de sistema de infusão contínua de insulina em hospital de referência da Amazônia**. 2022. 31 f. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2022. Disponível em: <https://bdm.ufpa.br:8443/jspui/handle/prefix/5491>

SRIDHAR, S. V.; *et al.* **Argumentando a favor do uso combinado de inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor GLP1 para proteção cardiorrenal**. *J. Bras. Nefrol.* 42 (4) Oct-Dec 2020. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0100>

TAVARES, N. U. L.; *et al.* **Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil**. *Rev Saúde Pública*. 2016;50 (Supl. 2):10s. » <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006150>

VAN, BELLE, T. L., COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. **Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies**. *Physiol Ver*, 2011. 91(1):79–118.

VILAR, Lucio.; *et al.* **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2020.

WANG, G. S.; HOYTE, C. **Review of Biguanide (Metformin) Toxicity**. *Journal of Intensive Care Medicine*, v. 34, n. 11-12, p. 863–876, 21 ago. 2018.

WILKINSON, M. J; *et al.* **Considerações importantes para o tratamento do diabetes tipo 2 com inibidores de SGLT2: equilibrando os benefícios cardiorenais e o risco de cetoacidose**, 2023.

WU, P.; LIU, N. **Association between patients' beliefs and oral antidiabetic medication adherence in a Chinese type 2 diabetic population**. *Patient Prefer Adherence* 2016:10 1161-7. » <https://doi.org/10.2147/PPA.S105600>

YASPILAR, H.; GURLER, B. E. **Management of Microcomplications of Diabetes Mellitus: Challenges, Current Trends, and Future Perspectives in Treatment**. *Biomedicina* 2024, 12, 1958. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091958>

ZELNIKER, T. A.; *et al.* **Inibidores da SGLT2 para prevenção primária e secundária de desfechos cardiovasculares e renais em diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos com desfechos cardiovasculares.** Lancet. 2019.

ZHANG, L.; *et al.* **O transplante de microbiota fecal altera a suscetibilidade de ratos obesos ao diabetes mellitus tipo 2.** 2020;12(17):17480–17502.  
doi:10.18632/aging.103756.

ZHANG, X.W.; ZHANG, X. L.; XU, B.; KANG, L. N. **Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Acta Diabetologica [Internet]. 2018;55(5):429–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1>

ZHOU, X., CHEN, R.; CAI, Y.; CHEN, Q. **Transplante de Microbiota Fecal: Um Tratamento Prospectivo para Diabetes Mellitus Tipo 2,** 2024, Diabetes, Síndrome Metabólica e Obesidade, 647-659, <https://doi.org/10.2147/DMSO.S447784>