**ANA LAURA LEANDRIN FERREIRA**

**ISABELA ROSSI PAES**

***DIABETES MELLITUS DO TIPO 1*: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS NOVOS TRATAMENTOS**

**Jaú – SP**

**2021**

**ANA LAURA LEANDRIN FERREIRA**

**ISABELA ROSSI PAES**

***DIABETES MELLITUS DO TIPO 1*: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS NOVOS TRATAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), apresentado ao curso de Biomedicina, das Faculdades Integradas de Jaú – FIJ, para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação do prof. Dr. Thiago de Souza Candido.

**Jaú – SP**

**2021**

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: DIABETES MELLITUS DO TIPO 1: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS NOVOS TRATAMENTOS**

**AUTORES:**

1. **ANA LAURA LEANDRIN FERREIRA**
2. **ISABELA ROSSI PAES**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. THIAGO DE SOUZA CANDIDO**

Aprovado como parte das exigências para a obtenção do grau de **BACHAREL EM** **BIOMEDICINA** pela Comissão Examinadora.

Prof. Dr. Thiago de Souza Candido – Orientador – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Andrielle Araújo Oliveira - Prof. Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Tanize do Espírito Santo Faulin - Prof. Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Jaú 09 de dezembro de 2021.

**AGRADECIMENTOS**

Prestamos os nossos sinceros agradecimentos ao nosso professor e orientador Thiago de Souza Candido, por toda a paciência em ter nos orientado durante este último ano do curso de Biomedicina. Tê-lo como nosso orientador do trabalho de conclusão de curso foi uma honra. Somos gratas pelos ensinamentos, compartilhamento e troca de ideias, pois elas foram fundamentais para o resultado deste projeto.

Estamos prestes a apresentá-lo e queremos parabenizá-lo pela sua dedicação, disposição e palavras de incentivo. Em breve estaremos formadas e a nossa gratidão é eterna.

Este é um agradecimento especial dedicado a todos os professores que não se preocupam só em ensinar, eles inspiram seus alunos a aprender e abrir as mentes daqueles que se sentam na sala de aula. Esses são os professores que deixam suas marcas eterna em nossos corações. Agradecemos a esses professores a paixão com que exercem essa nobre profissão.

Agradecemos aos nossos familiares, que nunca negaram palavras de força, incentivo e otimismo ao longo da nossa jornada acadêmica. Agradecemos o amor e carinho. Aos nossos amigos, agradecemos a força, companheirismo e incentivo nessa etapa desafiadora que fizeram toda a diferença. Eterna Gratidão.

Agradecemos imensamente a Deus, por iluminar os nossos caminhos durante a realização desta monografia. A fé que temos no senhor foi combustível para a nossa disciplina, persistência e força.

*“Existe um momento na vida de cada pessoa que é possível sonhar e realizar nossos sonhos. E esse momento tão fugaz chama-se presente e tem a duração do tempo de passa”*

*Mário Quintana*

**RESUMO**

***DIABETES MELLITUS DO TIPO 1*: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS NOVOS TRATAMENTOS**

O *Diabetes Mellitus do tipo 1* é uma doença causada pela ausência da produção de insulina por destruição autoimune das células betas das ilhotas pancreáticas. O objetivo deste trabalho é apresentar os tratamentos clássicos e compilar os novos tratamentos existentes atualmente. Para a construção deste trabalho foi realizado a elaboração de uma revisão de literatura utilizando evidências científicas dos últimos 10 anos, com a busca de artigos inéditos nos idiomas inglês e português nos bancos de dados virtuais *Pubmed* e Google Acadêmico. Os artigos elencados tratam dos tratamentos clássicos e de possibilidades de novos tratamentos para *Diabetes Mellitus do tipo 1,* para contribuir com uma melhor qualidade de vida melhor para os portadores da doença. Assim, as informações que lhe foram apresentadas, tem o intuito de expor uma reflexão educativa, através de informações e conhecimentos sobre os tratamentos que abordam novas técnicas para o controle glicêmico, servindo de base informacional para as descobertas de uma possível cura do *Diabetes Mellitus do tipo 1*. A partir dos estudos levantados concluímos que o tratamento com bomba de insulina se mostrou eficaz em comparação com o tratamento tradicional. Outros tratamentos utilizando terapias avançadas, como por exemplo, a terapia gênica para o transplante de ilhotas pancreáticas e a Imunoterapia, são caminhos promissores para a busca da otimização do tratamento e/ou cura do *Diabetes Mellitus do tipo 1.*

**Palavras-Chaves:** *Diabetes Mellitus do tipo 1*, Insulina, Tratamentos do *Diabetes Mellitus do tipo 1*.

**ABSTRACT**

***TYPE 1 DIABETES MELLITUS*: A LITERATURE REVIEW ON NEW TREATIMENTS**

Type 1 Diabetes Mellitus is a disease caused by the absence of insulin production by autoimmune destruction of pancreatic islet beta cells. The objective of this work is to present the classic treatments and compile the new treatments today. For the construction of this work, a literature review was carried out using scientific evidence from the last 10 years, with the search for unpublished articles in English and Portuguese in the virtual databases Pubmed and Google Scholar. The listed articles deal with classic treatments and possibilities of new treatments for type 1 Diabetes Mellitus, to contribute to a better quality of life for people with the disease. Thus, the information given to you is intended to expose an educational reflection, through information and knowledge about treatments that address new techniques for glycemic control, serving as an informational basis for discoveries of a possible cure for Diabetes Mellitus of the type 1. From the studies surveyed we conclude that insulin pump treatment is effective compared to traditional treatment. Other treatments using advanced therapies, such as gene therapy for pancreatic islet transplantation and immunotherapy are promising avenues for the search for optimization of the treatment and/or cure of type 1 Diabetes Mellitus.

**Keywords:** *Type 1 Diabetes Mellitus*, Insulin, Treatment of *Type 1 Diabetes* *Mellitus.*

**1. INTRODUÇÃO**

O *Diabetes Mellitus* é um grupo de doenças metabólicas que são definidas pela presença de hiperglicemia, causadas pela ausência da produção de insulina ou resistência a ela, prejudicando o metabolismo dos lipídeos**,** proteínas e principalmente dos carboidratos. O *Diabetes Mellitus* está entre os maiores problemas da saúde pública, em que mais de 415 milhões de pessoas são portadores do diabetes, sendo que no Brasil 12,5 milhões de adultos possuem o diabetes e 88.300 mil crianças/adolescentes também são portadores do *Diabetes Mellitus do tipo 1* (MOREIRA, 2018).

Diante dos fatos, é possível detectar consequências humanas, sociais e econômicas que verificam 4 milhões de mortes/ano com relação ao diabetes, com uma representatividade de 9% da mortalidade mundial. Portanto, a expectativa de vida é reduzida em 15 anos para os indivíduos portadores do *Diabetes Mellitus* *do tipo 1*, pois há maior risco de obterem doenças cardiovasculares que resultam nas amputações de membros inferiores, cegueiras irreversíveis e doença renal crônica (VILELA, 2015).

O *Diabetes Mellitus do tipo 1* é uma doença crônica que necessita de cuidados constantes, desde o diagnóstico precoce até a melhor solução de desenvolvimento para um tratamento adequado para auxiliar nos níveis de açúcares no sangue e consequentemente reduzir as complicações decorrentes do mal controle do diabetes. Os fatores de risco para o *Diabetes Mellitus do tipo* *1* ainda estão em pesquisas, mas é sugerido que o diabetes é uma doença de caráter multifatorial que sofrem influências dos fatores ambientais, genéticos e exposições a alguns agentes infecciosos. (MOREIRA, 2018). Certamente, o tratamento para o *Diabetes Mellitus do tipo 1* é voltado para a redução do risco de complicações a longo prazo, através do controle glicêmico e manutenção para a obtenção de uma boa qualidade de vida, como a prática de atividades físicas regularmente e alimentação controlada. Por outro lado, é utilizado um hormônio chamado Insulina que também auxilia no controle da glicemia, pois existem vários tipos de insulina que se diferenciam pelas características, através da ação, duração e efeito (MOREIRA, 2018).

De acordo com pesquisas realizadas para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica, foi possível identificar novos tratamentos para portadores do *Diabetes Mellitus do tipo 1*, desde a utilização do mecanismo da Bomba de Insulina até a utilização da Imunoterapia. Atualmente, esses novos tratamentos estão sendo testados e avaliados em laboratórios, pois são tratamentos modernos que necessitam de tempo, recursos tecnológicos e a confiabilidade dos portadores do *Diabetes Mellitus do tipo 1* para com o novo tratamento, já que esses tratamentos também apresentam o intuito de curar esta doença.

**2. OBJETIVOS**

**2.1. Objetivos gerais**

O *Diabetes Mellitus* é uma doença muito comum atualmente, pois a insulina não é absorvida corretamente ou não é produzida como deveria. Por isso, essa revisão bibliográfica tem como objetivo, discorrer sobre o *Diabetes Mellitus do tipo* *1*, prender a atenção do leitor para com esse tema e em específico para os indivíduos portadores do *Diabetes Mellitus do tipo 1*, porque é muito importante alertar que o indivíduo diabético, deverá manter um bom controle glicêmico para diminuição dos riscos de complicações. Portanto, abordaremos uma revisão bibliográfica sobre os novos tratamentos para o *Diabetes Mellitus do tipo 1*.

**2.2 Objetivos específicos**

* Abordar uma breve introdução sobre o *Diabetes Mellitus do tipo 1* e as suas características importantes.
* Abordar sobre os tratamentos clássicos do *Diabetes Mellitus do tipo 1* e informar sobre a necessidade de se fazer o uso da insulina para o controle glicêmico e para o conhecimento de quantos tipos de insulina existem para o tratamento, que é considerado o tratamento mais comum atualmente.
* Elaboração de uma revisão bibliográfica voltada para a apresentação dos novos tratamentos para o *Diabetes Mellitus do tipo 1*. É seguido de uma abordagem interessante sobre os detalhes de cada novo tratamento existentes para o portador do *Diabetes Mellitus do tipo 1* e, alguns tratamentos que cogitam a possibilidade no desenvolvimento da cura desta doença.
* Demonstração e alerta sobre a importância do tratamento, logo após o diagnóstico precoce. Uma abordagem que auxilia os portadores com o *Diabetes Mellitus do tipo 1*, seja crianças ou adultos, a ter responsabilidade com a alimentação, a atividade física diária e os controles glicêmicos.

**3. REVISÃO DE LITERATURA**

***3.1 Diabetes Mellitus***

O *Diabetes Mellitus* está relacionado a um grupo de distúrbios metabólicos que resultam em altas concentrações de glicose no sangue. É caracterizada pelo aumento da taxa de glicose no sangue devido á alteração na secreção ou na ação do hormônio insulina, produzido no pâncreas pelas chamadas células beta. O *Diabetes Mellitus* apresenta duas características distintas que fazem parte da doença e da vida do indivíduo, são a hiperglicemia e a hipoglicemia (HARREITER e RODEN, 2019). A hiperglicemia aguda pode ser controlada como o aumento de açúcar circulante no sangue mesmo após horas de refeição, sendo possível diagnosticar valores acima de 180 mg/dl de glicose circulante no sangue. Sendo assim, a hiperglicemia pode apresentar alguns sintomas que são comuns, como a poliúria, perda de peso, perda do desempenho, visões turvas e até complicações agudas com risco de coma. Também, temos a hiperglicemia crônica que causa distúrbios na secreção de insulina, causando danos em vários tecidos e órgãos. Já a hipoglicemia é um distúrbio provocado pela baixa concentração de glicose circulante no sangue, com possível diagnóstico rápido, pois os sintomas são de desmaio, sudorese excessiva, tonturas ou tremores (HARREITER e RODEN, 2019).

O *Diabetes Mellitus* é uma situação clínica frequente que acomete cerca de 7,6% da população adulta entre 30 e 69 anos e 0,3% das gestantes. É possível observar que 12% dos adultos e 7% das grávidas possuem alterações de tolerância a glicose, porém 50% desconhecem o diagnóstico. Portanto, o diagnóstico correto do *Diabetes Mellitus* é de extrema importância, pois há chances de iniciar algumas medidas terapêuticas que podem evitar e retardar o aparecimento de complicações crônicas (GROSS et al., 2002).

Para obtermos uma melhor compreensão em relação ao assunto, vamos analisar a Tabela 1, conforme as suas descrições que inclui diversas categorias de possíveis diagnóstico para adultos e para gestantes. De acordo com os dados da tabela 1, o diagnóstico deve ser confirmado em um dia seguinte, pois a confirmação não será necessária em um paciente com sintomas típicos de descompensação e com medidas de níveis de glicose plasmática acima ou igual a 200 mg/dl. É utilizado esse método, quando os valores estiverem maiores ou iguais a 126 mg/dl ou abaixo de 126 mg/dl ou igual a 100 mg/dl.

Dessa forma, a glico-hemoglobina não é utilizada para o diagnóstico de pacientes, mas é utilizada para avaliar o grau de controle glicêmico. No caso do *Diabetes Mellitus* em crianças que não apresentam um quadro de descompensação metabólica, são adotados os mesmos critérios de diagnósticos para os adultos, mas quando houver um teste oral de tolerância a glicose, utiliza-se 1,75 g/kg de glicose, ou seja, máximo de 75 g (GROSS et al., 2002).

Tabela 1. Diagnóstico de *Diabetes Mellitus* e Alterações da Tolerância á Glicose de acordo com valores de Glicose Plasmática (mg/dl).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Categoria | Jejum | TOTG 75g – 2h | Casual |
| Normal | ˂110 | ˂140 |  |
| Glicose plasmática de jejum alterada | ≥110 e ˂126 |  |  |
| Tolerância á glicose diminuída | ˂126 | ≥140 e ˂200 |  |
| *Diabetes Mellitus* | ≥126 | ≥200 | ≥200 c/ sintomas |
| Diabetes gestacional | ≥110 | ≥140 |  |

Fonte: GROSS, et al. 2002.

Dessa forma, o teste oral de tolerância a glicose, deve ser empregado como método diagnóstico do *Diabetes Mellitus*. Para obter um resultado satisfatório nesse teste, recomenda-se seguir ações de padronizações pré-analíticas e analíticas para que não apresente alterações nos resultados, como descrito na Tabela 2 (GROSS et al., 2002).

Tabela 2. Padronização do Teste Oral de Tolerância a Glicose.

|  |
| --- |
| Ações para padronização do teste de tolerância a glicose |
| 1. Atividade Física Habitual. |
| 1. No dia do teste, observar o jejum de 8 horas. (somente água) |
| 1. Não fumar ou caminhar durante o teste. |
| 1. Medicações e intercorrências que podem alterar o teste, devem ser anotadas. |
| 1. Ingerir 75g de glicose anidra, dissolvidas em 250/300 ml de água em 5 minutos. |
| 1. Coletar o sangue antes e 2 horas após a ingestão de glicose. O sangue deve ser centrifugado imediatamente para a separação do plasma. Caso não seja possível a separação imediata, o sangue deverá ser coletado em tubos fluoretados e em seguida manter resfriado a 4°c até a centrifugação. |

Fonte: GROSS et al., 2002.

***3.2. Diabetes Mellitus do tipo 1***

O *Diabetes Mellitus do tipo 1* é causado pela ausência da produção de insulina por destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas, ou seja, é uma deficiência absoluta de insulina. Visto que o *Diabetes Mellitus do tipo 1* não ocorre a produção de insulina é possível dizer que há uma exposição ambiental de pessoas geneticamente suscetíveis a essa doença, pois ao longo de meses ou até anos, a massa de células betas diminuiu a concentração de insulina, resultando na desregulação do controle glicêmico (HARREITER e RODEN, 2019). O *Diabetes Mellitus do tipo 1* é normalmente diagnosticado em crianças, adolescentes e jovens adultos, pois se desenvolvem mais cedo, necessitando do uso diário de insulina para o controle da glicemia, que pode ser administrado como autoaplicação ou com a ajuda familiar (HARREITER e RODEN, 2019).

Inicialmente, o indivíduo que foi diagnosticado com o *Diabetes Mellitus do tipo* *1*, precisará de um acompanhamento médico com um (a) endocrinologista e de um (a) nutricionista para alcançar um controle de glicemia adequado com uma alimentação balanceada associada a uma atividade física. Portanto, o indivíduo também precisará fazer o uso contínuo de um kit medidor de glicose, que acusará os índices glicêmicos em altos ou baixos (HARREITER e RODEN, 2019). O diagnóstico do *Diabetes Mellitus do tipo 1* é baseado na glicemia de jejum, teste oral de tolerância a glicose ou a hemoglobina A1c (HbA1c). Além disso, todos os testes estão sujeitos a variabilidade, exceto para aqueles que apresentam sintomas clínicos clássicos (HARREITER e RODEN, 2019).

**3.3. Tratamento clássico do *Diabetes Mellitus do tipo 1***

É de conhecimento geral que o *Diabetes Mellitus do tipo 1* é uma doença causada pela ausência da produção de insulina, através da destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas, que causam uma deficiência absoluta de insulina (HARREITER e RODEN, 2019).

Certamente, há extenso conhecimento científico no que se refere ao diagnóstico do *Diabetes Mellitus do tipo 1*, pois é indispensável que o tratamento inicial deve ser acompanhado de um médico, regime alimentar e a prática de atividades físicas para alcançar um controle de glicemia adequado, ou seja, é possível observar que o indivíduo diabético segue uma tríade de insulina, alimentação e atividade física (CALLIARI, 2012). Atualmente, com os novos avanços tecnológicos e novos conhecimentos dos fatores que envolvem o diabetes, podem-se afirmar que a tríade deve mudar para insulina, monitorização e educação em diabetes, incluindo a educação na alimentação, na atividade física e na orientação para os indivíduos diagnosticados com o *Diabetes Mellitus do tipo 1* (CALLIARI, 2012).

Diante desses fatos, a monitorização pode ser classificada em automonitorização. A automonitorização é um método útil para o controle glicêmico, que permitem os próprios pacientes identificarem a glicemia capilar em qualquer momento do dia e para que seja efetuada uma correção rapidamente em relação aos picos de hipoglicemia e hiperglicemia. No entanto, a automonitorização promove a redução dos riscos de hipoglicemias, ampliando a compreensão nos efeitos de diversos alimentos, estresse, emoções e exercícios. (GOLBERT et al., 2020). A automonitorização é utilizada para a tomada de decisões relacionadas com as doses de insulina administradas em tempo real, permitindo a realização de ajustes de insulina de acordo com os resultados obtidos em semanas ou meses. (GOLBERT et al., 2020).

Sabemos que o controle glicêmico do *Diabetes Mellitus do tipo 1* necessita de um maior monitoramento, sendo o mesmo classificado em Monitoramento Contínuo de Glicose. De forma geral, existem as dificuldades rotineiras de adesão do paciente, os dados incompletos com poucos valores de medição durante o dia com anotações irregulares e o esquecimento do paciente para com o diário glicêmico nas consultas. A partir disso, foram desenvolvidos Sistemas de Monitorização da Glicose, que auxiliam na avaliação dos padrões e na variabilidade glicêmica em relação ao tempo e ao alvo glicêmico do paciente. (GOLBERT et al., 2020). Esse sistema mede e registra os níveis de açúcares no tecido celular subcutâneo, ou seja, a medicação é realizada no fluído intersticial através de sensores inseridos sob este tecido. (GOLBERT et al., 2020).

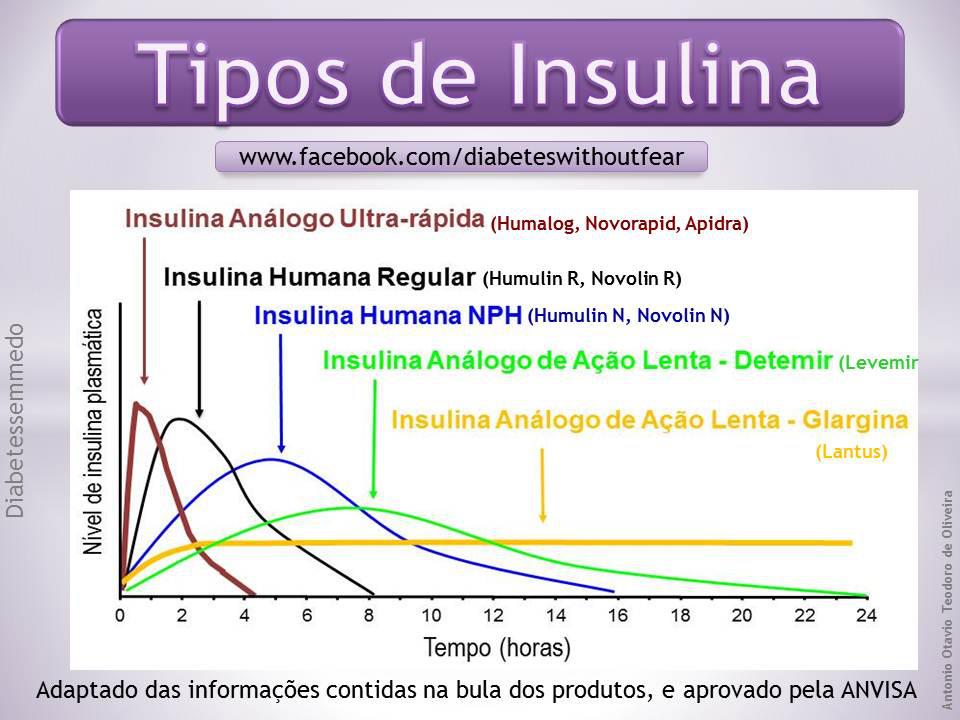
Após a criação deste sistema, ocorreram diversas evoluções tecnológicas. O uso dos sensores foi prolongado por 3 dias com a necessidade da realização de 3 medidas diárias de glicemia capilar para a calibração do aparelho, sendo que a leitura dos valores é feita através de uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase, que é convertida em glicose intersticial em sinais eletrônicos, enviando respostas para o transmissor e registrando os sinais a cada 5 minutos. (GOLBERT et al., 2020).

Levando em consideração o conceito sobre os novos tratamentos do *Diabetes* *Mellitus do tipo 1*, a educação alimentar deve ser inserida na vida do indivíduo portador do diabetes, pois haverá conscientização do autocuidado e decisões em relação a alimentação. Dessa forma, é um processo contínuo que necessita de adesão ao plano familiar, atitudes em situações não rotineiras, influências das escolhas alimentares para o controle glicêmico e a prevenção de complicações agudas e crônicas. (MANSO, 2016). Ao refletirmos acerca os novos conhecimentos do *Diabetes Mellitus do tipo 1*, é proposto que o plano alimentar seja distribuído em 6 refeições, sendo 3 principais e 3 lanches, estabelecendo a melhor forma de preparo dos alimentos, dando preferência para os grelhados, assados, cozidos ou crus. Logo, os alimentos diet, light ou zero açúcares, devem estar indicados no plano alimentar, porém não há necessidade de serem utilizados com exclusividade (MANSO, 2016).

Por outro lado, o *Diabetes Mellitus do tipo 1* exige que o indivíduo portador desta doença pratique exercícios físicos, visto que é considerado importante na apresentação dos resultados evolutivos e na gestão de tratamentos do diabetes. Durante a prática desses exercícios físicos, vários hormônios são responsáveis por controlar a absorção da glicose e o metabolismo energético, já que o equilíbrio entre insulina e hormônios variam de acordo com a intensidade e duração das atividades. (MARÇAL et al, 2018). Nesse sentido, as práticas desses exercícios físicos estão relacionadas aos controles glicêmicos e aos quadros de hipoglicemia durante ou após o exercício. Também há uma preocupação em relação a essa diminuição, onde é permitido a suspensão de doses de insulina antes do exercício para evitar danos relacionados a esses episódios (MARÇAL et al., 2018).

A insulina é um medicamento utilizado em pacientes diagnosticados com o *Diabetes Mellitus do tipo 1*. É um hormônio produzido pelas células beta pancreática, que é responsável pelo controle de glicose no sangue, permitindo a entrada de glicose para o tecido muscular, onde será convertida em energia. (BARREIROS, 2015). Portanto, se a produção de insulina é insuficiente, a entrada de glicose nas células será acondicionada, resultando em hiperglicemia. No *Diabetes Mellitus do tipo 1*, a insulina é indispensável para proporcionar níveis normais que sustentam o metabolismo da glicose e por isso elas podem-se classificar em ultrarrápidas, rápidas, intermediárias, longa duração e ultralentas. As insulinas de ação rápida são compostas por soluções cristalinas que são absorvidas rapidamente por via subcutânea com início de 15 minutos após o uso antes das refeições. Já as insulinas de ação prolongada são administradas de forma única e diariamente, pois há a suspensão dos processos de cristalização das proteínas que revertem a sua absorção (BARREIROS, 2015).

O Gráfico 1, apresenta os diferentes tipos de insulina, seu nível plasmático e sua ação ao longo do tempo. Diante da apresentação do gráfico 1, a insulina análoga ultrarrápida apresenta início de ação rápida, alcançando o máximo nível plasmático em 1 hora após a administração subcutânea. (MARANTE, 2019). Dentre as outras insulinas classificadas como análoga ultrarrápida, podemos exemplificar a insulina Apidra. A insulina Apidra é uma solução injetável produzida através da tecnologia de um DNA recombinante, que possui atividade principal na regulação dos níveis de glicose no organismo. Além disso, essa insulina é composta por um refil ou frasco/ampola de 100 UI/ml, contendo 3,49 mg de insulina Glulisina, equivalente a insulina humana (MARANTE, 2019).

Gráfico 1. Exposição dos diferentes Tipos de Insulina em relação aos Níveis Relativos e aos Horários.

Fonte: ZAGURY e ZAGURY, 2006.

A insulina humana regular ou mais conhecida por Novolin R, apresenta um rápido início de ação de aproximadamente 30 minutos, atingindo um efeito de 1 a 3 horas com duração de 8 horas. O Novolin R é uma solução injetável produzida através da tecnologia de um DNA recombinante, que contém 1 frasco/ampola de 10 ml com 100 UI/ml (FERNANDES, 2005).

A insulina humana NPH ou mais conhecida por Novolin N, apresenta início de ação prolongada, que ocorre dentro de 1 hora e 30 minutos, atingindo seu efeito de 4 a 12 horas com total de aproximadamente 16 horas. O Novolin N é uma solução injetável produzida através da tecnologia de um DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*, que contém uma suspensão de insulina Isofana e cada 1 ml contém 100 UI de insulina humana. Sendo assim, cada sistema de aplicação contém 3 ml de suspensão injetável, correspondente a 300 UI/ml (FERNANDES, 2019).

A insulina análoga de ação lenta ou mais conhecida como Detemir, apresenta início de ação longa com efeito prolongado, que podem durar até 24 horas dependendo da dose. Dessa maneira, a insulina Detemir desempenha mais de 50% do seu efeito a partir de 3 a 4 horas ou até aproximadamente 14 horas após a sua administração (FERNANDES, 2018). O Detemir também é uma solução injetável produzida através da tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*, que contém 3 ml equivalente a 300 UI, sendo que 1 unidade de insulina detemir corresponde a 1 unidade internacional de insulina humana (FERNANDES, 2018).

Por último, temos a apresentação da segunda insulina de ação lenta, chamada Lantus. Essa é uma insulina que contém Glargina, ou seja, quando administrada possui um efeito suave e com duração prolongada. A duração prolongada dessa insulina, está relacionada com a sua menor taxa de absorção, permitindo que ela seja administrada com dose única/diária. A Lantus é uma solução injetável produzida através da tecnologia de DNA recombinante, que contém 1 caneta descartável com 3 ml (OLIVEIRA, 2019).

No entanto, é possível observarmos que existem vários tipos de insulinas com características distintas, pois cada uma com o seu tempo de ação, ou seja, tempo estimado em que começará a fazer efeito no indivíduo. Por esse motivo, o uso correto da insulina dependerá do indivíduo, porque envolvem alguns fatores importantes, como as propriedades presentes na insulina, a faixa etária, as rotinas alimentares e as aceitações dos esquemas propostos ao paciente para com a família (CALLIARI, 2012).

**3.4 Novos Tratamentos para o *Diabetes Mellitus do tipo 1***

**3.4.1 Bomba de Insulina**

A Bomba de Insulina é um dispositivo que possui comandos eletrônicos, que pesa cerca de 80 a 100g. Essa bomba é carregada do lado externo o corpo, como na cintura das calças, por dentro das roupas ou no pescoço, facilitando que o portador do *Diabetes Mellitus do tipo 1* tenha acesso ao longo das 24 horas do dia. Na maioria dos sistemas de funcionamento, a bomba é ligada a um tubo plástico que contém uma cânula flexível, onde ela é inserida sob a pele, geralmente na região do abdômen, que permite o envio de insulina ao tecido subcutâneo do paciente de acordo com a dosagem estipulada pelo médico responsável (MINICUCCI, 2008).

As Bombas de Insulina são muito precisas, pois apresentam uma programação prévia constante e variável durante as 24 horas e por isso pode-se programar doses pequenas equivalentes a 0,1 U/hora ou nenhuma dosagem, ainda que o indivíduo consiga se adaptar com as necessidades de cada período do dia (MINICUCCI, 2008). Os implementos da bomba de insulina são compostos por reservatórios, conjuntos de infusões (cateter e cânula) e as baterias, inclusive é importante destacarmos que este dispositivo não é resistente a água, ou seja, a prova de água, por isso deve-se desconectar a cânula por um período máximo de 2 horas (MINICUCCI, 2008).

Geralmente, os reservatórios armazenam cerca de 300 unidades de insulina com diversos tipos de conjuntos de infusões para os diferentes tipos de cateteres. Os cateteres utilizados são os de 6 mm para o indivíduo que possui tecido subcutâneo normal ou um pouco espesso, de 9 mm para o indivíduo que possui o tecido subcutâneo mais espesso, sendo aplicado a 90°c, e por último o cateter de 17 mm para o uso geral, que deve ser aplicado a 45°c (MINICUCCI, 2008). Portanto, no kit de infusão está contido por cânula e extensão, que devem serem trocados com maior frequência, já que a cânula é trocada a cada 3 dias e o conjunto de infusão está contido por cânula e cateter, que devem ser trocados a cada 6 dias. Por outro lado, o indivíduo portador desta doença, deverá ser capaz de realizar o manuseio correto do dispositivo, visto que ele auxilia no controle glicêmico e por isso haverá cuidados apropriados e resoluções dos problemas que envolvem este dispositivo (MINICUCCI, 2008). O quadro

Contudo, apesar das informações concretas sobre a administração da bomba de insulina, é surpreendente que essa administração entre os pacientes portadores do *Diabetes Mellitus do tipo 1* aumentou substancialmente nos anos de 2012/2016 com valores de 44% a 47%. Dessa forma, foram desenvolvidos estudos que relataram a presença do aparecimento de cetoacidose em pacientes pediátricos portadores do diabetes, que desenvolvem preocupações e inseguranças com relação a bomba. (KARGES et al., 2017). Durante os estudos de Karges, foram observados um total de 842 eventos de cetoacidose grave em 476 pacientes que estiveram em observação ao longo do tratamento e consequentemente esses eventos, foram significativamente mais baixos com a terapia da bomba de insulina em adolescentes e jovens de 16 a 19 anos. (KARGES et al., 2017).

Deste modo, a segurança e eficácia do uso deste dispositivo, são totalmente dependentes das adequações do paciente, de acordo com os níveis de educação, níveis técnicos e capacidade multidisciplinar, com o propósito de reduzir a frequência de hipoglicemia e o controle glicêmico. (BALBINOT, 2013). Para apresentarmos uma melhor compreensão em relação ao assunto, observa-se nos Quadros 1 e 2 a inclusão das principais vantagens e desvantagens sobre a utilização da Bomba de Insulina.

Quadro 1. Principais Vantagens da Utilização da Bomba de Insulina

|  |
| --- |
| Pontos de vantagem da bomba de insulina |
| * Elimina a necessidade de injeções individuais de insulina. |
| * Libera as doses necessárias com exatidão. |
| * Promove a melhora nos níveis de hemoglobina A1c. |
| * Resulta em variações menores de oscilação dos níveis de glicemia. |
| * Fica mais fácil controlar o diabetes, permitindo o ajuste das doses de insulina a serem injetadas. |
| * Melhora na qualidade de vida do portador do Diabetes Mellitus do tipo 1. |
| * Redução dos episódios de hipoglicemia severa. |
| * Eliminação dos efeitos imprevisíveis das insulinas de ação intermediária ou prolongada. |
| * Permite a prática de exercícios físicos sem exigir a ingestão de altas quantidades de carboidratos. |

Fonte: BALBINOT, 2013.

Quadro 2. Principais Desvantagens da Utilização da Bomba de Insulina.

|  |
| --- |
| * Pontos de desvantagem da bomba de insulina |
| * Pode promover o aumento de peso. |
| * Pode desencadear cetoacidose diabética se o cateter for desconectado ou obstruído por um tempo indeterminado. |
| * Custos elevados. |
| * Para alguns portadores do diabetes, pode ser desconfortável carregar o dispositivo. |
| * Requer treinamentos especializados. |

Fonte: BALBINOT, 2013.

Os pacientes diagnosticados com o Diabetes Mellitus do tipo 1 e os tratamentos realizados com a bomba de insulina, foram comparados junto ao tratamento da injeção de insulina e foi observado que houve baixo risco de hipoglicemia grave e cetoacidose diabética. Sendo assim, houve melhoras nos controles glicêmicos e nos resultados.

**3.4.2 Terapias com Células-Tronco**

A terapia celular é um conjunto de métodos que utilizam células para tratar ou regenerar órgãos e tecidos. Essa área de conhecimento, tem como objetivo a utilização de células-tronco, que podem ser obtidas de diferentes formas. A terapia com células-tronco está no início dos estudos, mas já é comprovado que é possível restaurar o funcionamento dos órgãos e tecidos, visto que esta área permanece em constante avanço para as buscas de novas terapias, aumentando as chances do tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 1 (BOTTEGA et al., 2018).

O Diabetes Mellitus do tipo 1 aumentou significativamente, tornando um problema sério para a saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) existem 143 milhões de pessoas no mundo que sofrem com essa doença, porém é estimado que no ano de 2025 esse valor atingirá 300 milhões se não houver medidas preventivas e eficientes (BOTTEGA et al., 2018). Essas estatísticas preocupam os pesquisadores do mundo todo, pois a cada dia busca-se por novas alternativas para o tratamento e cura do Diabetes Mellitus do tipo 1 (BOTTEGA et al., 2018). Após o exposto, apresentaremos as diferentes formas de tratamentos realizados mundialmente (Tabela 3), onde é possível notar os avanços dos estudos nacionais e internacionais com relação a terapia celular com células-tronco adultas no tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 1.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabela 3. Descrição Resumida dos Artigos sobre Terapia Celular no Tratamento do *Diabetes* *Mellitus do tipo 1*.   |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Autores/locais das pesquisas** | **C. Tronco usada nos estudos** | **Número de amostras** | **Procedimento** | **Resultado** | | VOLTARELLI et al. (São Paulo – BR) | C. Tronco Hematopoiética. | 23 | Imunossupressão severa c/ transplante de CTH em pacientes c/ DM1 com 6 semanas. | 20 pacientes ficaram livres da injeção diária por 3 meses a 5 anos. | | HALLER et al. (Flórida – EUA) | C. Tronco Umbilical e Placenta junto c/ células do sangue periférico. | 15 | Infusão autóloga do cordão umbilical p/ crianças diagnosticadas c/ o DM1. | A infusão levou uma melhora da perda da produção de insulina, pois há maior células T reguladoras. | | VANIKAR et al. (Chicago – EUA) | C. Tronco mesenquimal do tecido adiposo junto c/ células da medula óssea. | 11 | Utilização da imunossupressão da gordura subcutânea do doador c/ células da medula óssea. | Elevação dos níveis de peptídeo C e baixa de 40% de dose diária de insulina. | | ZHAO et al. (Chicago-EUA) | C. Tronco Umbilical c/ Co cultura c/ linfócitos T. | 15 | Co cultura de linfócitos dos pac c/ DM1 c/ C. Tronco multipotentes. | Aumento dos níveis de peptídeo C e baixa na resposta de doses diárias de insulina no período testado. | | DAVE et al. (Chicago-EUA) | C. Tronco mesenquimal do tecido adiposo humano. | 33 | Separação das C. Tronco mesenquimal e diferenciação em células pancreáticas que produzem insulina in vitro. | Observou-se que houve secreção de insulina e peptídeo C, depois que essas células foram diferenciadas. |   Fonte: BOTTEGA et al., 2018. |  |  |

Diante dos resultados obtidos, o estudo de Dave, foi o que apresentou resultados mais convincentes e promissores para o tratamento do *Diabetes* *Mellitus do tipo 1*, entretanto é necessário a utilização de experimentos in vivo para a confirmação da capacidade de transformação das células-tronco mesenquimais em células beta pancreáticas produtoras de insulina (BOTTEGA et al., 2018).

Paralelo a esses avanços dos estudos com a terapia celular com células-tronco, a maior concentração está na promoção de fontes de insulina reguladoras aos pacientes diabéticos. Certamente, há muitos tipos de terapias inovadoras que vêm se destacando nos meios dos pesquisadores, mas uma delas é a utilização de células-tronco para a reposição das ilhotas que se encontram inativas, ou seja, ideal para transformá-las em uma fonte inesgotável para o transplante (LOJUDICE e SOGAYAR, 2008). Estudos recentes realizados em camundongos mostrou que as células-tronco embrionárias podem ser estimuladas a se diferenciarem em células beta pancreáticas. Sendo assim, essas células seriam elencadas para a eliminação do transporte de pâncreas e se beneficiando das fontes de células produtoras de insulina (LOJUDICE e SOGAYAR, 2008).

O transplante de ilhotas humanas tem sido insuficiente devido á falta de doadores de pâncreas e por isso existem pesquisadores que estão trabalhando para a geração dessas células, através de células-tronco mesenquimais in vitro. Com a administração dessas células-tronco, foi possível obter um aumento de células beta que conseguem reverter a hiperglicemia em ratos diabéticos (WU e MAHATO, 2014). Portanto, os resultados mostraram que o tratamento com as células-tronco mesenquimais oferecem um retorno duradouro de autoimunidade, liberando a regeneração das células beta e consequentemente a melhora do controle glicêmico (WU e MAHATO, 2014).

Muitos estudos vêm sendo realizado com o intuito de entender o processo fisiológico de regeneração da célula beta e seu possível uso terapêutico para o tratamento do *Diabetes Mellitus do tipo 1*. De qualquer forma, independente das células progenitoras envolvidas neste processo, é reconhecido que o transplante dessa célula não seja capaz de reverter o quadro de hiperglicemia em pacientes diabéticos. Além disso, é necessário o uso de estratégias de imunossupressores para a prevenção dos efeitos de agressão nas células transplantadas.

**3.4.3 Terapia Gênica e Transplantes**

O *Diabetes Mellitus* está relacionado a um grupo de distúrbios metabólicos que resultam em altas concentrações de glicose no sangue. É caracterizada pelo aumento da taxa de glicose no sangue devido a alteração na secreção ou na ação do hormônio insulina produzido no pâncreas pelas células beta (HARREITER e RODEN, 2019). O *Diabetes Mellitus do tipo 1* é causado pela ausência da produção de insulina por destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas (HARREITER e RODEN, 2019).

O *Diabetes Mellitus do tipo 1*, também é um processo crônico e progressivo em que a autoimunidade destrói as células produtoras de insulina. Esse processo é conduzido pelas células dendríticas e macrófagos, seguido dos linfócitos T e B, que são estimuladas através dos processos inflamatórios. Atualmente, a ideia de um novo tratamento para o diabetes, é a realização do transplante de células beta através da terapia gênica, que é capacitada para a realização da restauração do controle fisiológico da glicemia (SOUZA et al., 2021). Esse tratamento já foi realizado em indivíduos portadores do diabetes e foi possível verificar que esses indivíduos ficaram sem o uso da insulina por um determinado tempo, mas devido a imunossupressão, precisou ser retomado (SOUZA et al., 2021).

A terapia gênica é um método alternativo para o tratamento de doenças genéticas com a finalidade de introduzir um material genético em células específicas do paciente. Essa terapia tem o objetivo de aumentar a resistência celular, estimular o sistema de regeneração e determinar algumas funções estruturais da modulação do gene, através de DNA recombinante (SOUZA et al., 2021). Dessa forma, a introdução do DNA puro não é realizada frequentemente e por isso deve-se utilizar alguns vetores para o suporte do DNA, sendo os plasmídeos, vetores virais e vetores nano estruturais (SOUZA et al., 2021).

Os vetores nano estruturais são polímeros que formam uma rede para prender um gene que será liberado para dentro das células, através da nano tecnologia e consequentemente haverá evidências de que os vetores virais se sobressaem, principalmente o Adenovírus e o Retrovírus. O adenovírus está associado com a família do vírus do DNA, que infecta as células e podem apresentar um sinal terapêutico e obrigatoriamente deverá ocorrer a inativação dos genes de replicação para impedir que haja a divisão viral (SOUZA et al., 2021). Portanto, as manifestações do adenovírus não são vantajosas, porque ele apresenta uma reação imune potentes seguidas de respostas celulares comandadas por células killers e respostas humorais (SOUZA et al., 2021).

Através de estudos realizados, obtivemos expressões progenitoras PDX1 e NKX61 que são provenientes de células-tronco humana, cuja, oferecem uma nova fonte de células separadoras de insulina. Além dessas expressões, há uma hiper expressão genética e proteica contra o diabetes, como o fator de crescimento que é semelhante a insulina 1 (IGF1), onde a IGF1 possui competência para atingir o funcionamento correto das células beta, provocando a diminuição dos malefícios do *Diabetes Mellitus do tipo 1*. Uma alternativa para a reprogramação das células beta é a utilização de células alfa que tem a capacidade de induzir a expressão PDX1 e MAFA (PM) em camundongos (SOUZA et al., 2021). Esses camundongos mostraram que a hiper expressão do fator de transcrição do pâncreas, podem resultar em conversões do fenótipo das células alfa para o fenótipo das células beta. Porém, a hiper expressão de PM foi capaz de corrigir a hiperglicemia em camundongos com o diabetes, induzida por aloxano e em camundongos diabéticos autoimunes, provando que estaria ocorrendo a verdadeira reprogramação das células beta (SOUZA et al., 2021).

Ainda sobre a ideia de um novo tratamento para o *Diabetes Mellitus do tipo 1*, existem novas alternativas de transplante, mais conhecido como Xenotransplante. Esse transplante é caracterizado pelo processo de transferência de um tecido de uma espécie para outra espécie distinta. Nesse caso, são utilizadas células suínas, pois elas são consideradas apropriadas e apresentam uma característica semelhante das células beta humana. Entretanto, é difícil obter ilhotas suínas para o transplante, porque a utilização dela, pode causar riscos de rejeição tardia e consequentemente a infecção pelos retrovírus endógenos. (DEMETERCO e LEVINE, 2001). Uma alternativa de tratamento é a utilização das células pancreáticas ductais. Essas células apresentam uma fonte para o transplante e partir dos ductos pancreáticos in vitro com o auxílio de matrizes e fatores de crescimento, que foi sugerido a multiplicação das ilhotas pancreáticas humanas, com o intuito de aumentar a massa endócrina adquirida de pâncreas de cadáveres. Embora este estudo tenha demonstrado resultados seguros e promissores, o número de células que possuem a capacidade de armazenamento de insulina está insuficiente para a realização do transplante (DEMETERCO e LEVINE, 2001).

Com o intuito de se obter fontes de células produtoras de insulina para o transplante, foram incluídos os fatores de transcrição. Foram realizados estudos sobre esses fatores relacionados com o desenvolvimento pancreático, onde utilizaram camundongos homozigóticos para a mutação do gene PDX-1 que apresentaram atrofia completa do pâncreas, mas a transferência hepática in vivo desse gene resultou em um pequeno número de células positivas para a insulina (DEMETERCO e LEVINE, 2001).

No entanto, a administração de insulina exógena tem se tornado a forma de tratamento disponível para milhões de indivíduos portadores do *Diabetes* *Mellitus do tipo 1*, mas atualmente os transplantes de ilhotas pancreáticas tem demonstrado resultados sucedidos. Por isso, um dos grandes objetivos e desafios da terapia gênica para o diabetes é a formação de novas fontes de células que apresentam secreções normais de insulina com relação ao estímulo da glicose e ao crescimento da diferenciação das células beta (SOUZA et al., 2021).

**3.4.4 Imunoterapia**

A imunoterapia é um tratamento que fortalece o sistema imune, resultando no desenvolvimento de maiores capacidades para combater vírus, bactérias e doenças autoimunes. É sabido que vários tipos de tratamentos disponíveis foram utilizados na tentativa de reverter o *Diabetes Mellitus do tipo 1*, através da preservação de insulina residual e proteção das células beta (MÂNCIO et al., 2013). Desde então, a aplicação do uso da imunoterapia começou em 1970 revelando efeitos positivos na preservação da secreção residual de insulina. Também podemos afirmar que o desenvolvimento dessa doença é adquirido através das alterações do complexo CD3, que é responsável pela estimulação das células T específicas que se transformam em receptores quando o antígeno é apresentado para as células T (MÂNCIO et al., 2013).

No entanto, a utilização de anticorpos monoclonais CD3 contra os receptores podem modular os processos imunológicos, evitando as condições hiperglicêmicas e demonstrando que é possível inibir a destruição autoimune com o adiamento da diminuição da função das células beta. O anticorpo monoclonal tem efeitos importantes com relação a produção de insulina, principalmente pela participação na resposta imune (MÂNCIO et al., 2013). Alguns estudos mostraram que o anticorpo monoclonal tem a capacidade de reverter o *Diabetes Mellitus do tipo 1*, pois induz a tolerância autoimune e induz o efeito imunológico nas células T e nas células dendríticas, concluindo que a utilização do anticorpo monoclonal é segura e ativa em humanos. De maneira experimental, o anticorpo monoclonal foi utilizado em camundongos diabéticos e demonstrou o impedimento do processo autoimune. Já o experimento feito em fêmeas adultas no período de 7 dias, o anticorpo monoclonal provocou uma revelação completa da doença em 64% a 80% dos camundongos (MÂNCIO et al., 2013).

As terapias com células-tronco alcançaram os resultados mais promissores em relação a destruição imune dos imunossupressores padrões que não obteve resultados pré-clínicos. Dessa forma, muitas tentativas foram malsucedidas com o intuito de prevenir ou reverter o *Diabetes Mellitus do tipo 1* e por isso ainda há estudos que avançam para encontrar uma cura segura para os indivíduos portadores do diabetes.

**4. METODOLOGIA DA PESQUISA**

O presente trabalho foi realizado com o intuito de abordar os novos tratamentos relacionados com o *Diabetes Mellitus do tipo 1*. Para isto, foi elaborado uma revisão de literatura através de um levantamento bibliográfico com evidências científicas dos últimos 10 anos (2011-2021), com a utilização de artigos científicos inéditos constantes na base de dados *Pubmed.* As palavras-chaves utilizadas foram: *Diabetes Mellitus*, Insulina, Tratamentos do *Diabetes Mellitus do tipo 1*, Produção de Insulina e *Diabetes Mellitus do tipo 1* no idioma inglês. Para a obtenção dos artigos inéditos utilizados neste trabalho, foram criados os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram relacionados com a presença do tema ‘’Novos Tratamentos para o *Diabetes Mellitus do tipo 1*’’ nos artigos encontrados a partir das palavras-chaves citadas acima, sendo esses todos os artigos que apresentavam informações relevantes acerca do tema. Como critério de exclusão, foi aplicado a ausência de informações em relação ao tema apresentado. Após a realização das buscas, foram utilizados 14 artigos para a realização do delineamento observacional e foram excluídos 704 artigos, pois eles não apresentavam informações relevantes frente ao tema (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados das buscas de Artigos Científicos na base de dados *Pubmed* e *Google* *Acadêmico*.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Palavras-Chaves | Resultados Brutos | Artigos Excluídos | Artigos Utilizados |
| Insulina | 259 | 253 | **6** |
| *Diabetes mellitus* | 23 | 21 | **2** |
| Produção de insulina | 2 | 2 | **0** |
| Tratamento do diabetes mellitus do tipo 1 | 4 | 0 | **4** |
| *Diabetes mellitus do tipo 1* | 432 | 428 | **4** |

Fonte: Compilação do próprio autor (2021).

**5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O *Diabetes Mellitus do tipo 1* é uma doença com alta prevalência e com complicações muitos graves que necessitam de maior atenção em relação a educação e as informações dados ao paciente, pois o intuito é que haja colaboração e compreensão sobre os riscos de vida, caso o indivíduo não esteja interessado em modificar os seus hábitos de vida. Dessa forma, o desenvolvimento deste trabalho voltado para as características do *Diabetes Mellitus do tipo 1* e as abordagens sobre a adesão dos novos tratamentos, podem ser um diferencial para o diagnóstico precoce, para os indivíduos que já possui o diabetes e para os indivíduos que não são capazes de se adaptar ao tratamento, porque há chances de evitar alguns eventos, como a hiperglicemia e consequentemente atingirá um controle glicêmico adequado.

Com relação aos novos tratamentos que foram apresentados nesta revisão bibliográfica, há estudos que indicam alguns resultados bem-sucedidos para os futuros tratamentos contra o diabetes. O tratamento com a bomba de insulina, indicou resultados excelentes comparado com as aplicações convencionais de insulina, porque a sua segurança e eficácia está totalmente relacionada com as adaptações do paciente, inclusive houve melhoras nos controles da glicemia. O tratamento com a utilização da terapia com células-tronco, apresentou uma grande oportunidade em restaurar o funcionamento dos órgãos e tecidos para o tratamento do *Diabetes Mellitus do tipo 1*, com células-tronco mesenquimais, pois elas promoveram um resultado com retornos duradouros de autoimunidade e capacidade na liberação da regeneração das células beta.

O tratamento com a utilização da terapia gênica, indicou resultados bem-sucedidos para a realização do transplante de ilhotas pancreáticas, porque há uma tentativa de estimular a formação de novas fontes de células que retêm as secreções normais de insulina. Enfim, o último tratamento é da imunoterapia, onde o seu desenvolvimento tem importância na preservação de insulina residual, juntamente com o anticorpo monoclonal, que tem a capacidade de reverter o *Diabetes Mellitus do tipo 1* e levar a indução da tolerância autoimune. Portanto, ainda há estudos que estão avançando para encontrar outros meios de tratamentos com a imunoterapia para os indivíduos portadores do *Diabetes Mellitus do tipo 1.*

**6. REFERÊNCIAS**

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES (ANAD). **Diabetes: a terapia genética pode normalizar os níveis de glicose no sangue?** Disponível em: <https://www.anad.org.br/diabetes-a-terapia-genetica-pode-normalizar-os-niveis-de-glicose-no-sangue/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

BARREIROS, I. D. C. **Revisão à Diabetes, Fisiopatologia e Tratamento.** Monografia. Universidade de Coimbra, 2015.

BOTTEGA, A. SERAFIN, M. B. KRAUSE, L. M. F. Células-Tronco adultas no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo I: uma revisão de literatura. Universidade Federal de Santa Maria. **Revista Saúde (Santa Maria)**,v. 44, n. 1, 2018.

DEMETERCO, C. LEVINE, F. Terapia gênica para o diabetes. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 45, n. 1, 2001.

GOLBERT, A. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2021.

GROSS, J.L. SILVEIRO, P. CAMARGO, J.L. REICHELT, A.J. AZEVEDO, M.J. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico**. Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** n. 46. v. 1, 2002.

HARREITER, J. RODEN, M. Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 131, 2019.

KARGES, B. SCHWANDT, A. HEIDTMANN, B. KORDONOURI, O. BINDER, E. SCHIERLOH, U. BOETTCHER, C. KAPELLEN, T. ROSENBAUER, J. HOLL, R.W. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. **JAMA**, v. 318, n. 14, 2017.

LOJUDICE, F.H. SOGAYAR, M.C. Células-tronco no tratamento e cura do diabetes mellitus. **Ciênc. Saúde Coletiva.** n. 3,v. 1, 2008.

MÂNCIO, R.D. DIAS, M.A. BARROS, M.J.A. SILVA, R.E. CUNHA, M.R. CALDEIRA, E.J. Uso de imunomodulação no controle do diabetes: novas perspectivas para o tratamento dos danos causados por esta doença. **Revista Multidisciplinar da Saúde.** v. 5, n. 9, 2013.

MANSO, G. M. Educação alimentar para usuários com diabetes mellitus: uma proposta de intervenção.Universidade Federal de Alfenas. **Curso de especialização**. Sete Lagoas, Minas Gerais, 2016.

MARÇAL, D. F. S. ALEXANDRINO, E. G. CORTEZ, L. E. R. BENNEMAMM, R. M. Efeitos do exercício físico sobre diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática de ensaios clínicos e randomizados. **J. Phys. Educ.** v. 29, 2018.

MARQUES, K. M. CERQUEIRA, L. S. A. MASSARIOL, L. M. G., DORNELAS, P.A. FREITAS, T.O., LACERDA, V.G.D.O uso da terapia gênica para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. **Seminário Acadêmico do UNIFACIG**, 2020.

MINICUCCI, W.J. Uso de Bomba de Infusão Subcutânea de Insulina e suas Indicações. **Arq Bras Endocrinol Metab.** n. 52, v.2, 2008.

MOREIRA, L.C. Controle glicêmico em sujeitos com diabetes *mellitus* tipo 1: revisão de estudos clínicos brasileiros. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Universidade de Brasília, 2018.

NOVO NORDISK. **Levemir FlexPen insulina detemir**. Paraná, 2021. Disponivel em: <https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Profissionais\_da\_Saude/Bulas-profissionais-de-saude/Levemir%20FlexPen\_Profissional.pdf> Acesso em: 11 nov. 2021.

NOVO NORDISK. **Novolin N FlexPen insulina humana**. Paraná, 2021. Disponivel em: <https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Profissionais\_da\_Saude/Bulas-profissionais-de-saude/2019-06%20Novolin%20N%20Flexpen\_Bula%20profissional.pdf> Acesso em: 11 nov. 2021.

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (NATS). **Bomba de insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 1.** Ministério Público do Estado de Minas Gerais, 2017.

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (NATS). **Bomba de insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 1.** Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diagnóstico e tratamento do diabetes tipo 1 – Atualização 2012.** Posicionamento Oficial SBD. n. 1, 2012. Disponível em: <https://nutritotal.com.br/pro/wp-content/uploads/sites/3/2012/11/275-dm1posicionamento-da-sbd-2012.pdf> Acesso em: 11 nov. 2021.

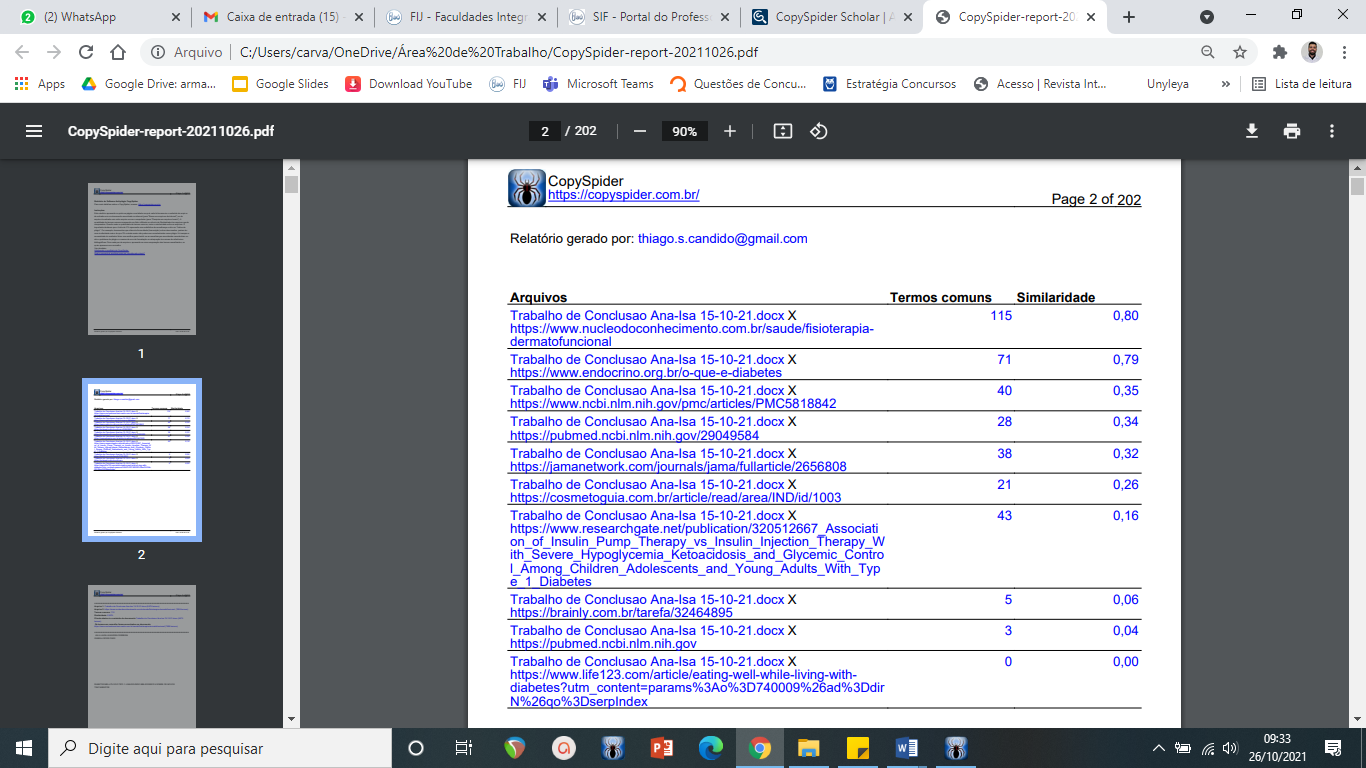
SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus: diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** 2006.

VILELA, M.P. **Diabetes Mellitus tipo 1 em adolescentes e suas complicações e ações de enfermagem.** Trabalho de Conclusão de Curso. Fundação Educacional do Município de Assis. Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, 2015.

WU, H. MAHATO, R. I. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 diabetes. **Discov. Med.** v. 93, n. 17, 2014.

**ANEXO I**

Resumo da análise de plágio utilizando a ferramenta *Copy Spider* efetuada no dia 26/10/2021.



**ANEXO II**

Produção científica das alunas junto ao orientador no período de graduação.

FERREIRA, A. L. L. CANDIDO, T. S. **Causas múltiplas de morte relacionadas às doenças do trato respiratório no brasil em 2018.** In: 17° ENIC - Encontro de Iniciação Científica das Faculdades Integradas de Jaú, 2020.

FERREIRA, A. L. L. PAES, I. R. CANDIDO, T. S. ***Diabetes mellitus* do tipo 1: uma revisão bibliográfica sobre os novos tratamentos.** In: 18° ENIC - Encontro de Iniciação Científica das Faculdades Integradas de Jaú, 2021.

FERREIRA, A. L. L. PAES, I. R. CANDIDO, T. S. ***Diabetes mellitus* do tipo 1: uma revisão bibliográfica sobre os novos tratamentos.** Artigo em fase de redação.

SILVA, B. M. FERREIRA, A. L. L. CANDIDO, T. S. **Levantamento de mortes por infecção respiratória no período pré-Covid-19 no Brasil.** Artigo em fase de redação.