



ANÁLISE DAS TERAPIAS ATUAIS E FUTURAS NO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

MARIANA CASALE DE ANDRADE; ANA JULIA CASALE DE ANDRADE; VICTOR FERNANDEZ ORTIZ; LEDA FERRAZ

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica, que pode ser dividida em dois subtipos: 1A (de caráter autoimune) e 1B (cuja etiologia não é completamente conhecida). O DM1 é marcado pela presença de autoanticorpos, como ICA, IAA e anti-GAD. O tratamento dessa doença é realizado, obrigatoriamente, a partir da insulino terapia. No entanto, algumas pesquisas modernas têm evidenciado alternativas, que podem substituir ou ser combinadas à insulino terapia. Considerando o impacto do DM1 na qualidade de vida dos pacientes e os desafios associados ao manejo glicêmico, a investigação de novas terapias é fundamental para a busca de abordagens mais eficazes e acessíveis. O objetivo do presente estudo foi analisar as terapias emergentes e futuras, buscando compreender seu funcionamento e seu papel na comprovação do tratamento do DM1. **MÉTODOS:** O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura, em que foram pesquisados estudos publicados nos últimos cinco anos. Esses estudos foram analisados e comparados, a fim de obter um panorama geral a respeito das novas terapias empregadas no tratamento de DM1. **RESULTADOS:** Há evidências científicas de que a destruição das células beta das ilhotas de Langerhans, característica principal do DM1, está associada à ação das células T. Estudos descrevem que existe uma gama de novas terapêuticas alternativas para o tratamento dessa doença, dentre as quais destacam-se a reposição exógena de insulina, o fornecimento de insulina a partir de novas fontes de células produtoras de insulina e a proteção das células beta endógenas por imunomodulação. **CONCLUSÃO:** Pode-se concluir que as atuais e novas terapias existentes para o tratamento do DM1 são complementares entre si e apresentam um elevado potencial para fortalecer o tratamento da doença em questão. Há que se discutir, porém, a viabilidade e o custo das alternativas propostas.

Palavras-chave: Ilhotas de Langerhans; doença autoimune; terapias alternativas.

1 INTRODUÇÃO

O DM1, popularmente conhecido como “diabetes juvenil”, foi oficialmente considerado uma doença autoimune em 1963. De modo geral, é uma doença crônica marcada pela perda de função das células beta pancreáticas, o que leva a uma redução da secreção de insulina e, concomitantemente, à hiperglicemia. Essa doença pode ser dividida em 2 classes, de acordo com a sua etiologia: diabetes tipo 1A, que é de natureza autoimune e diabetes tipo 1B, em que a destruição das células beta é de origem não autoimune (Ramalho & Nortadas, 2021).

O processo de destruição das ilhotas pancreáticas tem uma velocidade variável. Acredita-se que esse processo de destruição seja desencadeado por um fator ambiental (como infecções virais e carência de vitamina C) em indivíduos com predisposição genética. Quando 90% das ilhotas estão comprometidas, configura-se um quadro de hiperglicemia permanente (Bertolucci et al., 2021, apud Borges et al., 2024).

Um dos diferenciais no diagnóstico de DM1 é a presença de alguns anticorpos que indicam a destruição das células beta: autoanticorpos anti-ilhotas (ICA) e anti-insulina (IAA) e antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) (Weinstock, 2024).

Esse tipo de diabetes é sempre tratado com insulina, planejamento alimentar e atividade física, para ajudar a controlar o nível de glicose no sangue (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2025). A frequência de administração da insulina varia de acordo com a quantidade que o corpo ainda produz e de como o profissional médico pretende controlar a taxa glicêmica (Casarin et al., 2022).

No que diz respeito à relação entre DM1 e autoimunidade, Scholten, Kreiner, Gough e Herrath (2021) afirmam que há uma desregulação imunológica sistêmica e nas células T autorreativas, que escaparam da seleção realizada pelo timo, migrando para a periferia e destruindo as ilhotas. Esse mecanismo é conhecido como “homicídio” mediado por células T.

Na contemporaneidade, alguns tratamentos alternativos têm sido aclamados. Dentre eles, pode-se citar: transplante de células produtoras de insulina; aplicação de células-tronco embrionárias; terapias imunomoduladoras na proteção de células beta das ilhotas pancreáticas; insulina inalável; bomba de insulina; medicamentos que atuam nos rins e chips rastreadores de células.

Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo analisar as terapias emergentes e futuras, buscando compreender seu funcionamento e seu papel na comprovação do tratamento do DM1.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura. Para o seu desenvolvimento, foram coletados estudos nas bases de dados a seguir: PubMed, Google Scholar e Scielo, sendo selecionados os trabalhos pertencentes à área de relevância do tema e que tenham sido publicados nos últimos cinco anos. Foram descartados aqueles que não atenderam a tais critérios.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A princípio, ainda não se tem muita clareza a respeito dos mecanismos imunológicos envolvidos no DM1. Isso porque, apesar da destruição das células beta ser associada às células T, tem sido difícil desenvolver ensaios robustos e padronizados baseados nestas células de defesa (Powers, 2021). Um dos motivos é a suposição de que as células T patogênicas estão dentro das ilhotas ou linfonodos de drenagem do pâncreas (Powers, 2021), a qual foi comprovada por estudos recentes.

As novas terapias previstas para o tratamento do DM1 são divididas em três categorias: 1) reposição exógena de insulina; 2) fornecimento de insulina a partir de novas fontes de células produtoras de insulina e 3) proteção das células beta endógenas por imunomodulação (Powers, 2021).

A reposição exógena de insulina inclui análogos de insulina projetados para otimizar a absorção. Um exemplo é o chamado “pâncreas artificial” (uma denominação imprecisa), o qual é muito eficaz no DM1 em crianças, adultos e gestantes. Trata-se de um sensor de glicose, combinado com um dispositivo de administração de insulina de ajuste automático em um sistema de circuito fechado. Esse mecanismo está sendo aprimorado, sendo que as principais melhorias incluem: integrar a medição de glicose em outros locais do corpo (como olhos ou pele); e aprimoramentos na administração de insulina, haja vista que a absorção subcutânea de insulina no sistema vascular é mais lenta do que a secreção fisiológica desse hormônio (Powers, 2021).

Na categoria 2, temos duas principais terapias: o transplante de células produtoras de insulina e a aplicação de células-tronco embrionárias. O transplante de células produtoras de

insulina se dá a partir da combinação de alotransplante de ilhotas, ilhotas humanas normais de doadores cadavéricos infundidos na veia porta e imunossupressão para prevenir alo e autoimunidade (Powers, 2021).

Já a aplicação de células produtoras de insulina de células-tronco embrionárias, células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (células iPS) ou xeroenxertos (suínos), ainda está sob investigação (Powers, 2021). De acordo com os estudos analisados, ainda não se definiu bem o local ideal para o transplante de ilhotas ou de células produtoras de insulina.

Na categoria 3, enquadram-se as terapias imunomoduladoras na proteção de células beta das ilhotas de Langerhans. Estudos sugerem que a sobrevivência das células beta endógenas remanescentes no estágio inicial do DM1 pode ser aumentada e parcialmente protegida por abordagens imunomoduladoras direcionadas a linfócitos B, linfócitos T, células T reguladoras ou inflamação por anti-CD3, anti-CD20, CTLA-4Ig, anti-CD2, anti-IL-1, anti-TNF- α , ou timoglobulina. No entanto, até o presente momento, essas intervenções imunomoduladoras administradas logo após o início da hiperglicemia, tiveram o impacto modesto de preservar a secreção do peptídeo C, que nem sempre é sustentada (Poderes, 2021). Estão sendo realizados estudos para entender o motivo pelo qual apenas algumas pessoas respondem a essas terapias, se é necessário repetir a dosagem e se a terapia ou exposição específica do antígeno (insulina, TAG) pode reduzir a resposta autoimune.

Em um outro estudo analisado, enfatizou-se o uso de terapias alternativas. A primeira delas é a insulina inalável. Essa terapia foi aprovada no Brasil e assemelha-se à bombinha de asma. Preconiza-se seu uso antes das refeições, devido à velocidade de processamento da insulina (que pode levar uma média de 12 minutos para fazer efeito). Dentre as alternativas de administração de insulina estudadas até o momento, a pulmonar foi a mais positiva, pois apresenta um aumento significativo de biodisponibilidade quando comparada às formulações ocular, retal, bucal e oral. A insulina inalável é recomendada para quem faz uso de insulina de ação rápida, não podendo ser utilizada por quem faz uso apenas de insulina de ação prolongada (Goeking, Pinheiro e Salomão, 2021).

A bomba de insulina é um dispositivo responsável por liberar insulina análoga de ação rápida durante as 24 horas do dia. Na maioria dos sistemas, a conexão é realizada por meio de uma cânula flexível de Teflon, inserida sob a pele, geralmente na região abdominal, embora também possa ser utilizada em outras áreas, como a lombar, as coxas e até os membros superiores. Como é utilizada apenas insulina análoga de ação rápida, após esse período, pode ocorrer elevação da glicemia, tornando necessária a reconexão da bomba ou a administração de insulina por meio de uma caneta aplicadora (Goeking, Pinheiro e Salomão, 2021).

Para o controle glicêmico, um dos mecanismos mais aclamados pelos pacientes diabéticos, são os sensores para medição de glicemia. Em anuência com Goeking, Pinheiro e Salomão (2021), este dispositivo mede o nível de glicose através de um sensor na pele, dispensando a necessidade de perfurar o dedo para controlar a glicose sérica. Ele permite medir a glicose no organismo ao passar um leitor por cima de um pequeno sensor no braço, e já é utilizado por mais de 650 mil pessoas a nível mundial. Esse mecanismo permite que os pacientes monitorem a glicemia frequentemente, sem ter de enfrentar o desconforto encontrado no convencional exame de glicemia capilar.

Outra terapia atualmente utilizada são os medicamentos atuantes nos rins. Os altos níveis de glicose plasmática levam os rins a filtrarem muito sangue, o que acaba por sobrecarregá-los. O rim reabsorve a glicose filtrada, que seria eliminada na urina, por meio de um co-transportador conhecido como SGLT2. O objetivo do medicamento é inibir a função desse canal, aumentando a excreção do excesso de glicose pela urina, o que contribui para a redução e normalização dos níveis de glicose no sangue. Um exemplo de medicamento para esse fim, é a dapagliflozina, já comercializada no Brasil (Goeking, Pinheiro e Salomão, 2021). Por fim, temos os chips rastreadores de células. Eles foram desenvolvidos por cientistas da

Universidade de Harvard, e têm como princípio o uso de células-tronco para produzir células específicas e introduzi-las no paciente. Este chip tem o benefício de monitorar e rastrear como as células produtoras de insulina, sejam elas do paciente ou externas, estão trabalhando e, ao mesmo tempo, enviando dados em tempo real (Goeking, Pinheiro e Salomão, 2021).

4 CONCLUSÃO

Após a análise dos estudos, pode-se observar que a maioria das terapias inovadoras atuais ainda estão em fase de estudo. Como pontos positivos, podemos apontar a redução de efeitos colaterais e o aumento da qualidade de vida dos pacientes; já o principal aspecto negativo seria o custo elevado associado à maioria das soluções propostas.

Dentre as terapias propostas, a mais acessível seria os sensores para medição de glicemia. Isso porque eles permitem uma maior praticidade aos pacientes e mitigam um problema muito abordado pelos diabéticos: o desconforto de ter que realizar o exame de glicemia frequentemente.

De todo modo, preconiza-se que sejam realizadas mais pesquisas sobre esse assunto, a fim de que as inovações propostas sejam difundidas e tornem-se acessíveis à população com DM1.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. M. R. M.; SANTOS, B. L.; DELMASCHIO, C. R.; MASCARENHAS, C. S.; SOUTO, G. S.; OLIVEIRA, H. M.; RIBEIRO, I. R. F.; RIBEIRO, J. L. C.; MONTEIRO, L. N.; SAMPAIO, L. M. C.; LEAL, M. V. S.; BAPTISTA, M. M.; MAGALHÃES, M. R. M.; PASCHOALINO, M. G. S.; SCAPIM, S. N. Diabetes Mellitus Tipo 1 - uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health and Biological Science**, 2024.

BORGES, I. O.; OLIVEIRA, J. V. C.; PEREIRA, R. C.; SILVA, D. D. R. Diabetes Mellitus tipo 1, uma breve revisão literária. **Brazilian Journal of Health Review**, 2024. ISSN: 2595-6825.

CARR, A. L. J.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Precision medicine in type 1 diabetes. **Diabetologia**, 2022. v. 65, n. 11, p. 1854–1866.

CASARIN, D. E.; DONADEL, G.; DALMAGRO, M.; OLIVEIRA, P. C.; BOLETA-CERANTO, D. C. F.; ZARDETO, G. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Development**, 2022. ISSN: 2525-8761.

GOEKING, A.; PINHEIRO, B. G.; SALOMÃO, P. E. A. As novas tecnologias no tratamento da diabetes mellitus. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 3, 2021, ISSN 2178-6925.

NORTADAS, R.; RAMALHO, S. Anticorpos na diabetes Mellitus Tipo 1. **Revista Portuguesa de Diabetes**, 2021; 16 (2): 73-79.

POWERS, A. C. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 8.

SCHOLTEN, B. J. von; KREINER, F. F.; GOUGH, S. C. L.; HERRATH, M. von. Current and future therapies for type 1 diabetes. **Diabetologia**, 2021. V. 64, n. 5, p. 1037–1048.

WEINSTOCK, R. S. **Management of blood glucose in adults with type 1 diabetes mellitus**. In: UpToDate, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em 15 fev 2025.