

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM 
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Volume II

MEDICAL


Pantanal Editora

2020

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
VOLUME II



Pantanal Editora

2020

Copyright© Pantanal Editora
Copyright do Texto© 2020 Os Autores
Copyright da Edição© 2020 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora
Edição de Arte: A editora
Revisão: Os autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandro Argente-Martínez – ITSON (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI
- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI

- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profª. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P397t	Peña, Aris Verdecia. Tópicos nas ciências da saúde [recurso eletrônico] : volume II / Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 104p.
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-991208-7-9 DOI https://doi.org/10.46420/9786599120879
	1. Ciências da saúde. 2. Farmacológicos. 3. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

O conteúdo dos livros e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es). O download da obra é permitido e o compartilhamento desde que sejam citadas as referências dos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

A Editora Pantanal atinge seu segundo volume do e-book “Tópicos em Ciências da Saúde” com novos temas no atuar da medicina. Aborda em seus capítulos o tratamento da doença crônica conhecida como Diabetes Mellitus, uma síndrome endócrino-metabólica da qual muitas coisas ainda precisam ser descobertas, mas como sempre lembre-os de que o mais importante é o controle da doença e a adesão ao tratamento com medicamentos hipoglicêmicos orais e insulinoaterapia para evitar insuficiência renal, evitando a insuficiência renal crônica que pode aparecer não apenas no diabetes, mas também na pressão alta, tema também abordado neste livro, apresentando um modelo de otimização, tudo isso garantindo e desejando aumentar a qualidade de vida de nossos pacientes e pensando exatamente no estado de saúde de nossa população.

O e-book também aborda neste volume a questão da bioprospecção, que nada mais é do que a busca na natureza de organismos e substâncias com possíveis usos para benefícios à saúde, ao mesmo tempo que apresenta alguns fatores oncopatogênicos na incidência de câncer de pênis com os quais podemos trabalhar para reduzir sua incidência.

Finalmente, entramos no mundo das leucemias, uma doença que reivindica muitas vítimas no mundo de hoje, onde nos dá um grande conhecimento para diagnosticá-las; porque o seu tratamento e a vida de nossos pacientes dependem do seu diagnóstico rápido e preciso.

Aos autores dos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços na prospecção de doenças na área da Medicina, os agradecimentos dos Organizadores e da Pantanal Editora.

Por fim, esperamos que este e-book possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novos avanços para a Medicina. Assim, garantir uma difusão de conhecimento fácil, rápido para a sociedade para quem nosso atuar é constante.

Aris Verdecia Peña


SUMÁRIO

Apresentação	5
Capítulo I	6
Percepções e sentimentos sobre a terapia dialítica entre indivíduos com doença renal crônica	6
Capítulo II	20
Aspectos oncopatogênicos e incidências do câncer de pênis por HPV no estado do Maranhão, Brasil	20
Capítulo III	31
Imunopatologia da insulinoterapia: desafios no tratamento e progressos através de imunoterapias alternativas	31
Capítulo IV	57
Relação entre leucemias e o cromossomo filadélfia.....	57
Capítulo V	67
Bioprospecção como ferramenta para a descoberta de novos insumos farmacológicos	67
Capítulo VI	87
Otimização do tratamento anti-hipertensivo através do desenvolvimento de um novo software farmacoterapêutico aplicado a idosos de um centro de socialização	87
Índice Remissivo	103


Imunopatologia da insulinoaterapia: desafios no tratamento e progressos através de imunoterapias alternativas


Recebido em: 02/07/2020

Aceito em: 17/07/2020


 10.46420/9786599120879cap3

Derek Klinger Buás Pinto^{1*} 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo² 

Fabricio Viana Sousa² 

Jonas Rodrigues Sanche³ 

Marina Cristine Silva Maranhão² 

INTRODUÇÃO

A insulinoaterapia consiste em uma das principais farmacoterapias no tratamento da diabetes mellitus, importante e recorrente síndrome endócrino metabólico que envolve hiperglicemia e variação no metabolismo de macronutrientes do organismo por falha na secreção e/ou efeito do hormônio insulina, contudo associado a ela estão inúmeros problemas relacionados como lipodistrofia, resistência, hipersensibilidade insulínica (Klein, 2015). O diabetes mellitus (DM) tipo 1 é uma doença insulinoatênica que teve sua caracterização iniciada na década de 1950 pela observação de que os pâncreas de jovens com menos de 20 anos que possuíam a doença tinham de 40% a 50% menos insulina do que os dos indivíduos normais (Almeida, 2013).

Em 1974, foram caracterizados os anticorpos anti ilhotas pancreáticas. Compreender os principais problemas relacionados à insulinoaterapia é fundamental para tratar uma síndrome tal como a DM, utilizando-se das terapias disponíveis como a terapia insulínica corretamente aplicada e orientada por uma equipe multiprofissional treinada e ciente de como resolver as possíveis complicações a ela relacionadas, enfatizando a importância do profissional farmacêutico no decorrer de todo esse processo e também no desenvolvimento de alternativas promissoras na substituição ou complementação do tratamento via administração de insulina, como as imunoterapias promissoras que visam restaurar o

¹ São Luís, Maranhão, Brasil.

² Faculdade Pitágoras, São Luís, Maranhão, Brasil.

³ Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão, Brasil.

* Autor de correspondência: ddklg377@gmail.com

metabolismo natural do indivíduo através de estímulos imunológicos assim evitando a maioria dos problemas relacionados ao uso da aplicação de insulina exógena. No intuito de aprimorar o tratamento insulínico a ponto de promover uma vida com maior saúde e qualidade ao paciente fez-se o questionamento: Como reconhecer e evitar os inúmeros problemas relacionados à insulinoterapia no tratamento da diabetes, e a partir disso desenvolver terapias mais efetivas? A fim de responder à questão central desta pesquisa, deliberou-se como objetivo geral reconhecer e discutir os principais problemas que ocorrem durante a insulinoterapia e as possíveis imunoterapias alternativas, de forma que secundariamente se consiga abordar a fisiopatologia do diabetes, descrever os principais distúrbios imunes mediados pela produção de anticorpos anti-insulínicos enfatizando a importância do farmacêutico na prevenção de complicações da insulinoterapia e otimização terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, onde foram utilizadas pesquisas de livros, artigos científicos e protocolos clínicos publicados entre os anos de 2005 e 2019, indexados em bases de dados como Pubmed e SciELO, nos idiomas português, inglês e espanhol, com os seguintes descritores: imunopatologia, insulinoterapia, diabetes mellitus e imunoterapias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DIABETES

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de transtorno do metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, motivada pela ausência de secreção do hormônio insulina ou por redução/perda da sensibilidade dos tecidos à mesma. Um aspecto característico desta doença consiste na resposta secretora defeituosa ou deficiente de insulina, que se manifesta na utilização inadequada dos carboidratos (glicose), com consequente hiperglicemia (Rodrigues, Canani, Gross, 2010). Em 1500 antes de Cristo, médicos egípcios descreveram casos de pessoas que urinavam muito e emagreciam até a morte, *Aretaeus*, médico que viveu na Grécia entre os anos 80 d.C. e 138 d.C., criou o termo para fazer referência ao gosto adocicado da urina desses pacientes (Ramirez, 2017).

Através de estudos epidemiológicos brasileiros nota-se que nas últimas três décadas ocorreu uma oscilação de 2% a 13% de pessoas com DM. Na década de 80, a primazia de Diabetes na população brasileira era de cerca de 2%; já na década de 90 do século passado verificou-se um predomínio maior, variando entre 7% e 13% (Cesse et al., 2009). Vê-se que tais índices são significativamente superiores aos da Pesquisa de Saúde Mundial, realizada em 2003, que observou um percentual de pessoas com Diabetes de 6,2%. Um estudo baseado em inquérito de morbidade auto referida, realizado em 2006, revelou uma prevalência de Diabetes em 5,3% (Schmidt, 2009).

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), realizada em 1998/2003/2008, sobre a prevalência do Diabetes no Brasil trouxe à tona uma elevação de 2,9% em 1998 para 4,3% em 2008, foram pesquisadas no ano de 1998 - 217.709, no ano de 2003 - 254.870 e no de 2008 - 271.677 pessoas com 18 anos ou mais de idade (Freitas, Garcia, 2012). O diabetes está relacionado ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macro vasculares, da mesma forma que de neuropatias. Pode resultar em cegueiras, insuficiência renal e amputações de membros, originando gastos excessivos em saúde e substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida (Rossaneis, 2015).

CLASSIFICAÇÕES DA DIABETES

A DM pode ser classificada de várias formas de acordo com suas causas, em decorrência de publicação oficial da *American Diabetes Association* (ADA) de 1997, além da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019 o Sistema Internacional e Nacional de Categorização da DM foi rearranjado nas seguintes categorias: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), Diabetes Gestacional, outros tipos de DM que incluem: Defeitos genéticos na função da célula β , Defeitos genéticos na ação da insulina, Doenças do pâncreas exócrino, Endocrinopatias, Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos, Formas incomuns de DM autoimune, e a mais recente Diabetes não classificada. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, advinda de niismo das células β pancreáticas, gerando míngua completa na produção de insulina (Chiang et al., 2014). Pode apresentar-se de duas formas, a depender da presença ou da ausência laboratorial de auto anticorpos circulantes, respectivamente (Oliveira; Junior; Vencio, 2017).

A DM tipo I é a mais recorrente, principalmente na forma tipificada pela presença dos marcadores autoimunes sendo os que se destacam: anticorpo anti-ilhota (ICA), autoanticorpos anti-insulina (IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosinafosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8) (Ada, 2017). É comum que tais imunomarcadores precederem a hiperglicemia e outros sintomas de meses até anos, além de sua quantidade estar diretamente relacionada ao desenvolvimento da síndrome (Insel et al., 2015). DM tipo 1 pode apresentar-se também quando os autoanticorpos não são detectáveis (Witt et al., 2011). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM, possui etiologia complexa e multifatorial, cingindo componentes genético e ambiental (Rodrigues et al., 2012).

A progressão e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem em conjunto com hiper glucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulínica, incremento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, expansão da reabsorção glicólica renal e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina

pela célula β pancreática. (De Fronzo, 2009). Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DM1, não apresenta indicadores específicos da doença. Em pelo menos 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica (Coelho, Burini, 2009).

Diabetes mellitus gestacional (DMG) : A gestação por si só é uma condição diabetogênica, pois a placenta sintetiza hormônios hiperglicemiantes e enzimas insulinodegradantes, derivando um aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à mesma, podendo evoluir com disfunção das células β .¹⁴ Trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, iniciada durante a gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM. O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e o neonato, sendo usualmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação. Podendo ser transitório ou persistir após o parto, tipificando-se como importante fator de risco independente para desenvolvimento futuro de DM2. (SBD, 2011).

Outras formas de DM: Inclusos nesta classe estão todas as outras variantes de DM clinicamente multifárias, de acordo com a origem da desordem glicídica, dentre elas: Defeitos genéticos na função da célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, endocrinopatias, formas incomuns de DM autoimune, doenças do pâncreas exócrino, infecções, outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (Lyra et al., 2016).

Diabetes não-classificada: Usado para descrever diabetes que não se enquadram claramente em outras categorias. Esta categoria deve ser usada temporariamente quando não há uma categoria clara de diagnóstico (SBD, 2019).

PRINCIPAIS FORMAS DE TRATAMENTO

TERAPIAS NÃO MEDICAMENTOSAS

A terapia não medicamentosa do DM consiste principalmente em reeducação alimentar e prática de exercícios físicos regulares no intuito de controlar os níveis de glicose circulante o máximo possível, reduzir os fatores de risco como sobrepeso, hipertensão, desordem lipídica e semelhantes, contudo mais enfaticamente nos casos de DM tipo II pode-se associar um dos agentes antidiabéticos orais (Teixeira, 2015).

Existem ainda dentre as terapias não medicamentosas no tratamento de DM as práticas descritas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), algumas dessas práticas integrativas e Complementares (PIC) em pacientes diabéticos (tanto DM I quanto DM II) incluem métodos que se conformam baseados em antigas tradições que vão desde a dieta, estilo de vida e inúmeras outras terapias, a exemplo da terapia magnética, cura pela fé, exercícios mente-corpo, terapia do riso, massagem e musicoterapia como PIC (Machado, 2014).

TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

A escolha do medicamento baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula β , múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM. Tais medicamentos estão relacionados em quatro categorias: os que estimulam a secreção de insulina (hipoglicemiantes); os que não estimulam (anti-hiperglicemiantes); os que aumentam a secreção de insulina porém de maneira dependente da glicose, promovendo o efeito adicional da supressão do glucagon; os que promovem glicosúria (independente da secreção de insulina) (SBD, 2011).

No DM I há a insuficiência de insulina, logo o seu tratamento se caracteriza pela reposição hormonal externa fazendo uso dos esquemas protocolados no intuito de de atingir alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais. (Rewers et al., 2014). De acordo com sua farmacocinética categoriza-se as insulinas mais comuns como: Insulinas Tradicionais (Regular, NPH, Insulina-Zinco) e Análogos de Insulina (Lispro, Aspart, Glulisina, Largina e Levemir). As insulinas tradicionais como a Insulina Regular (ex: Actrapid[®], Humulin Regular[®], InsumanRapid[®]) e a Insulina NPH (ex: Insulatard[®], Humulin NPH[®]; Insuman Basal[®]) possuem eficácia limitada. A NPH, se utilizada como insulina basal tem a desvantagem de ser muito rápida, com um pico de ação significativo às 3-4 horas da sua administração responsabilizando-se por hipoglicemias; apresenta ainda uma semivida curta o que imbui geralmente à administração de 2 ou mais injeções diárias demonstrando grande variabilidade de absorção e ação. A Insulina Regular quando utilizada como bólus evidencia um início de ação excessivamente lento o que determina sua administração 30 minutos antes da refeição, um pico tardio e uma semivida longa, podendo por esta razão causar frequentemente hipoglicemias entre as refeições (Craστο et al., 2009).

Toda a terapia medicamentosa possui a probabilidade de reduzir em demasiado a concentração sérica de glicose, levando a hipoglicemia, que também pode ocorrer quando o indivíduo diabético não se alimenta o suficiente ou nas horas certas ou quando ela exercita-se vigorosamente sem se alimentar. No referido caso o primeiro órgão a ser afetado é o cérebro. Para protegê-lo, o organismo imediatamente enceta-se a produzir glicose a partir das reservas de glicogênio hepáticas causando a liberação de epinefrina (adrenalina), a qual tende a provocar fome, ansiedade, aumento do estado de alerta e tremores. A exiguidade de glicose no sangue que irriga o cérebro tende a ocasionar cefaléia. A hipoglicemia precisa ser tratada celeremente, pois pode tornar-se grave em minutos, acarretando uma confusão mental progressiva, coma e, raramente, lesão cerebral permanente. Ao primeiro sinal de hipoglicemia, o indivíduo deve consumir algum tipo de açúcar (Gottschal, 2009).

Na terapêutica insulínica, além dos óbices encontrados para o manejo do instrumental, é frequente o portador de diabetes apresentar complicações e reações locais e cutâneas, tais como lipodistrofia insulínica, lipo-hipertrofia, nódulos endurecidos, entre outras (Garcês, 2018).

FISIOPATOLOGIA DA DIABETES TIPO I

O DM do tipo I é classificada como doença autoimune específica originada a partir da destruição seletiva das células betapancreáticas (responsáveis pela síntese do hormônio insulina), pela infiltração contínua de células inflamatórias aonde destacam-se os linfócitos T auto reativos que ao atingirem cerca de 80% de destruição das células beta, iniciam as manifestações clínicas características da síndrome (Liu; Eisenbarth, 2006). Ainda que a etiologia do DM1 seja amplamente estudada, os mecanismos específicos envolvidos na iniciação, progressão e destruição autoimune das células beta permanecem não integralmente evidenciados. Múltiplos elementos estão relacionados, dentre os quais fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Dandona et al., 2017). Fortalecendo esse aspecto, estudos epidemiológicos realizados entre gêmeos monozigóticos demonstraram concordância para a doença em cerca de 50% dos casos, dando a entender que, além de fatores genéticos, os ambientais e os imunológicos também estão presentes (Onengut; Concannon, 2005).

FATORES AMBIENTAIS

Agentes ambientais tais quais as infecções virais, principalmente pelos enterovírus, em especial pelo Coxsackie B, estão relacionados com o processo autoimune de lesão das células beta. Estudos elaborados no intuito da detecção do RNA viral em sangue periférico de pacientes diabéticos, recém diagnosticados, mostram que de 42 a 64% desses pacientes possuem o genoma viral para Coxsackie B4 ou B3 (Fernandes et al, 2005). Apesar do mecanismo de lesão tecidual não estar satisfatoriamente esclarecido, a função do mimetismo molecular tem sido proposto. A hipótese fundamenta-se em evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais da associação entre a presença do agente infeccioso com o surgimento da doença e, ainda, com a reação cruzada entre antígenos próprios e os determinantes antigênicos microbianos. Um possível mecanismo de destruição tecidual é a geração de linfócitos T citotóxicos (CTL) auto reativos e de auto anticorpos que reconhecem, de maneira cruzada, os determinantes próprios sobre as células-alvo; Exemplo de mais um mecanismo capaz de induzir a resposta autoimune é a própria infecção viral local, ocasionando destruição direta das células das ilhotas e consecutiva liberação de auto antígenos, capazes de estimular linfócitos T auto reativos. Esse mecanismo elucidada a intensa associação da infecção pelo vírus Coxsackie B4 com o desenvolvimento do DM1 em humanos. Além de infecções pelos enterovírus, outros vírus também têm sido associados ao surgimento do DM1, como o da rubéola, o da parotidite e o citomegalovírus (Wastowski et al., 2009).

FATORES IMUNOLÓGICOS

Existem relatos de inúmeros maquinários imunológicos (celulares e humorais) envolvidos no processo patogênico do DM tipo I. Dentro da classificação dos mecanismos celulares destacam-se as participações de várias células constituintes do sistema imune, como os linfócitos T ($CD4^+$ e $CD8^+$), os linfócitos B e as células apresentadoras de antígenos (APC) como macrófagos e células dendríticas. Dentre os mecanismos humorais a atividade de auto anticorpos, específicos para antígenos das ilhotas pancreáticas, e as citocinas pró inflamatórias mostram-se como as mais relevantes, além das moléculas de histocompatibilidade (HLA) e as moléculas co-estimulatórias que também participam na patogenia do DM1 (Fernandes et al., 2005).

MECANISMOS CELULARES

A atividade autoimune que conduz à DM1, pode ser entendida como uma falha no desenvolvimento e/ou manutenção da tolerância aos auto antígenos, expressos nas células beta, das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Fisiologicamente, no decorrer do desenvolvimento e maturação dos linfócitos T no timo, as células reativas aos auto antígenos sofrem depleção ou anergia clonal e posteriormente são removidas do conjunto de linfócitos T maduros e circulantes. Em experimentações animais, camundongos NOD (*nonobese diabetic*) são empregados no estudo da patogenia do DM1, já que a doença nesses animais mimetiza aquela observada em humanos (Woo et al., 2005).

Análises imuno histoquímicas advindas do tecido pancreático apontam que os primeiros tipos celulares que infiltram nas ilhotas de Langerhans, promovendo a insulinite, são as células dendríticas e os macrófagos (Salminen et al., 2005). O processo de apresentação de auto antígenos, específicos das células betapancreáticas, pelos macrófagos e/ou células dendríticas aos linfócitos T $CD4^+$, associados às moléculas de histocompatibilidade de classe II, constitui-se como o primeiro evento no processo de desenvolvimento da autoimunidade no DM1. Macrófagos ativados secretam substâncias pró-inflamatórias, indutoras da migração e estimulantes de vários tipos celulares que secretam radicais livres, estes demasiadamente tóxicos para as células betapancreáticas; No decorrer desse **processo**, os linfócitos T- $CD8^+$ reconhecidos como o tipo celular mais importante envolvido na destruição auto imune, seguido o reconhecimento do auto antígeno pancreático ligado à molécula HLA de classe I, efetuam a destruição das células beta por citólise, por meio da liberação de perforina e granzima e, complementarmente induzindo apoptose celular. Destarte, macrófagos, linfócitos (T- $CD4^+$ e T- $CD8^+$) atuam sinergicamente na destruição das células betapancreáticas (Kulmala, et al., 2005). Linfócitos B também estão envolvidos na patogenia do DM1, eles apresentam auto-antígenos, preferencialmente o auto-antígeno ácido glutâmico descarboxilase (glutamic acid decarboxylase-GAD) ou, ainda, como plasmócitos, secretores de autoanticorpos (Barker et al., 2006).

MECANISMOS HUMORAIS

Um dos marcadores mais efetivos para a existência de autoimunidade diante das células de ilhota pancreática é a identificação de auto anticorpos, os quais inúmeros pesquisadores relatam e confirmam se apresentarem em uma larga variedade, ainda que específicos contra os antígenos das células beta das ilhotas de Langerhans. Detecta-se em cerca de 50% dos pacientes diabéticos, recém diagnosticados (mais comumente entre crianças) a presença de Auto anticorpos anti insulina (*insulin autoantibodies-LA4*), no entanto ainda é desconhecido qual o papel da insulina como auto antígeno, tampouco o local ou sua forma de processamento e apresentação (Liu; Eisenbarth, 2006).

Ácido glutâmico descarboxilase (GAD), principal auto antígeno na patogenia do DM1, constitui-se numa enzima catalizadora da formação do ácido gama amino butírico (GABA), inibidor do sistema nervoso central (SNC), a partir do L-glutamato. São reconhecidamente expressas nos tecidos humanos as formas: GAD65 e GAD67. Anticorpos anti-GAD65 são detectados em cerca de 50 a 80% dos pacientes recentemente diagnosticados (Woo et al., 2005). Outros auto-anticorpos, encontrados em pacientes diabéticos brevemente diagnosticados, são as anticélulas das ilhotas, que realizam o reconhecimento de receptores de membrana do tipo PTP (*protein tyrosine phosphatases*) das células beta, o antígeno ICA512 (*islet cell antigen 512*) ou IA-2 (*islet antigen 2*). O auto-antígeno IA-2 beta (*islet antigen 2 beta*) ou IAR (*islet antigen receptor*), receptor de membrana das células betapancreáticas, pode ser reconhecido por auto anticorpos anti ilhotas e detectado em cerca de 50% dos pacientes, segundo Woo et al. (2005) e Barker (2006).

Outro processo que constitui-se como indispensável na perda da tolerância funcional aos auto antígenos e na ativação de linfócitos autoreativos, induzindo o início da reação autoimune é a dispensa de citocinas pró inflamatórias no local a partir de uma infecção viral. Essa relação vem sendo estudada através da identificação de citocinas pró inflamatórias dispersas no local da lesão além da em recrutar e ativar APC e linfócitos T auto-reativos (Obayashi et al., 2006). Investigações anatomopatológicas do pâncreas de crianças que foram a óbito por ocasião do diagnóstico da doença demonstram que, o evento imunológico inicial no desdobramento da doença pode ser a produção de interferon-gama (IFN- γ) pelas células beta produtoras de insulina. A secreção de tal citocina é associada à hiperexpressão das moléculas HLA de classe I e à expressão anômala das moléculas HLA de classe II na superfície de células beta. Decorrente destes fatos, a apresentação de auto antígenos pelas células betapancreáticas aos linfócitos T autoreativos é possível, induzindo a auto imunidade. Ademais, a produção inicial de IFN- γ pode suceder a infecção viral nessas células pancreáticas com conseqüente início da cascata de processos inflamatórios culminando na insulinite (Santos, 2018).

MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE CELULAR

São fundamentais nos processos de indução e regulação das respostas imunes ante as infecções microbianas, inclusos na apresentação de peptídeos antigênicos aos linfócitos T-CD8⁺ e T-CD4⁺ respectivamente, as moléculas HLA de classe I e II. No tocante ao padrão de expressão, os referentes às moléculas HLA de classe I é constitutiva e ampla e, em contrapartida, o das moléculas HLA de classe II tem sua expressão constitutiva restrita, primariamente, as APC, ou seja, linfócitos B, células dendríticas e macrófagos (Durinovic-Bello et al., 2006).

FATORES GENÉTICOS

Vista como doença possuidora de herança poligênica complexa, o DM1 demonstra cerca de 20 grupos de genes relacionados à susceptibilidade à doença, contudo cerca de meramente 13 grupos apresentam evidências que estatisticamente considerável de associação (Fortes et al., 2017).

Os genes de suscetibilidade incluem os que pertencem ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) — em especial HLA-DR3, DQB1*0201 e HLA-DR4, DQB1*0302, presentes em mais de 90% dos pacientes com DM I e que não pertencem ao MHC, que parecem regular a produção e o processamento de insulina e conferem risco de diabetes mellitus em associação com genes do MHC. Os genes de suscetibilidade são mais comuns em algumas populações que em outras, o que explica prevalências mais elevadas de DM I em alguns grupos étnicos (escandinavos, sardos) (Ramos, 2015). Em sua maioria a contribuição advém da região em que se localizam os genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH), situados no cromossomo 6p21, agindo em cerca de 40% na susceptibilidade à DM (genes IDDM1- *insulindependent diabetes mellitus group 1*); É de participação de cerca de 10% à susceptibilidade ao DM 1 os genes IDDM2 ; Identificados como regiões de números variáveis de repetições de nucleotídeos em tandem (*variable number of tandem repeats-VNTR*) ricos em C e G, apresentam 3 classes de VNTR. Fora os genes de histocompatibilidade clássicos, identifica-se ainda outros genes secundários relacionados com a susceptibilidade ao DM1, sendo os genes LMP2 e LMP7 (*large multifunctional protease 2 e 7*) que codificam duas subunidades do proteassoma, proteínas que degradam as proteínas citosólicas e geração de peptídeos a serem apresentados pelas moléculas HLA de classe I aos linfócitos T-CD8⁺ (Onengut-Gumuscu, 2005).

TERAPIA INSULÍNICA

No ano de 1921, Banting e Charles Best descobriram e isolaram a insulina. Tal descoberta foi o divisor de águas da história do DM e a grande conquista para o tratamento e a sobrevivência dos pacientes (Pires; Chacra, 2008). Diante do diabético Leonard Thompson de 14 anos de idade, no dia 11 de janeiro de 1922 clínicos do Toronto General Hospital prescreveram por via de administração injetável 15 ml

de extrato, resultando em efeitos mínimos sobre a glicosúria e a cetonúria e, inconvenientemente evoluiu com formação de abscesso estéril no local da aplicação. À vista disso, o bioquímico JB Collip purificou este extrato pancreático e administrou-o, agora provocando uma resposta imediata e eficaz tanto da glicosúria quanto da cetonúria demonstrando inequivocamente a relação da secreção interna pancreática e o DM pela primeira vez na história. Por meio destas conquistas terapêuticas em 1923, Banting e Macleod receberam do *Committee of the Caroline Institute*, o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (King, 2006).

A insulinoterapia no DM I iniciou-se a partir da insulina regular aplicada várias vezes ao dia. Posteriormente ao advento das insulinas de ações intermediárias ou de ações mais prolongadas, houve a possibilidade da redução de aplicações diárias para uma ou duas. Na década de 1960 houve a publicação de uma pesquisa curiosa avaliando a incidência de retinopatia após 15 anos de diagnóstico de diabetes, realizando o comparativo de dois grupos de pacientes tratados antes e após 1935; Aqueles tratados com múltiplas injeções diárias de insulina demonstraram incidência significativamente menor de retinopatia diante daqueles tratados com somente uma ou duas aplicações diárias (Novato, 2009; Danne et al., 2019).

Os análogos de curta duração possuem propriedades químicas distintas em comparação a insulina regular, contudo suas vantagens terapêuticas em manter sob controle a glicemia em crianças e adolescentes ainda estão sob debate (Liberatore et al., 2006). Paralelamente no que se refere à possibilidade de eventos de hipoglicemias, os análogos de insulina de ação rápida revelaram-se cabalmente melhores e com significantes resultados, já em relação à insulinização basal, os análogos glargina e detemir apresentam resultados expressivamente superiores com menor variabilidade diária das glicemias quando comparados com a insulina humana NPH (Hanas et al., 2007). Com base no que demonstram os ensaios clínicos, *THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT)* E *EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (EDIC)* apresentam controle metabólico mais eficiente complicações microvasculares reduzidas ou nulas, eventos cardiovasculares raramente frequentes ao longo do acompanhamento dos pacientes submetidos ao tratamento intensivo com múltiplas aplicações diárias ou com a infusão contínua subcutânea de insulina em relação ao tratamento convencional com duas aplicações diárias de insulina humana (DCCT/EDIC, 2005). Enfim no DM I, a insulinoterapia deve ser iniciada o mais brevemente, no máximo até seis horas após o diagnóstico, visando prevenir a cetoacidose ou outras complicações agudas (Hanas et al., 2007).

CATEGORIAS INSULÍNICAS DISPONÍVEIS PARA USO REGULAR

A insulina humana solúvel possui início de ação entre 30 e 60 minutos, tendo seu pico de ação entre 2 e 4 horas e término entre 6 e 10 horas se administrada por via subcutânea, geralmente indicada no tratamento da cetoacidose diabética e ainda associada com insulina humana de ação intermediária ou com análogos basais no período de 20 a 30 minutos pré-refeições, na tentativa de reduzir o pico de glicemia pós-prandial (Pires, 2008).

ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA

Análogos de insulina de ação rápida, são possibilidades no uso clínico apresentando propriedades farmacocinética e farmacodinâmica semelhantes. A lispro em sua preparação farmacêutica com fenol e zinco forma hexâmeros estáveis que ao chegar no tecido subcutâneo têm a propriedade de dissociarem-se celeremente em monômeros (Hartman, 2008). Comparada a insulina regular estes análogos demonstram dissociação em monômeros consideravelmente mais retardada, em aplicação subcutânea, ambos iniciam-se entre 5 e 15 minutos atingindo o pico entre 1 e 2 horas e término de ação entre 4 a 6 horas, sendo válidas para as bombas de infusão contínua subcutânea de insulina, imediatamente antes das refeições em esquema basal/bólus e ainda em picos hiperglicêmicos esporádicos ao longo do dia (Hirsch, 2005).

Frequentemente em uso destes análogos faz-se necessário também uma dose adicional no período da tarde visando compensar a hiperglicemia resultante do lanche vespertino; Diante da insulina regular, evidencia-se que, além de reduzir picos hiperglicêmicos pós-prandiais, reduzem inclusive a possibilidade de hipoglicemias, especialmente no período noturno (Cherubini et al., 2006). Um novo análogo de ação rápida é a glulisina, sendo sintetizada com base na insulina humana, porém possuindo duas mudanças na sequência de aminoácidos da cadeia B: na posição B3, substitui-se a asparagina pela lisina e na posição B29, a lisina é trocada pelo ácido glutâmico (Becker et al., 2005).

INSULINAS DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA

Compostas pelas preparações de insulina lenta e NPH, possuindo início de ação entre 1 e 2 horas com pico entre 4 e 8 horas e término entre 12 e 20 horas, sendo usadas em regimes basais em duas ou mais aplicações diárias sendo possível inclusive ser misturadas à insulina regular numa mesma seringa facilitando a adesão da insulinoterapia. Um fato relevante é que pelo excesso de zinco na insulina lenta este procedimento pode causar um efeito prolongado da insulina regular (Oikine et al., 2005).

ANÁLOGOS DE INSULINA BASAL

Categoria representada pelas formulações glargina e detemir, possuindo farmacodinâmica/cinética mais previsíveis e picos pouco pronunciados se comparadas às insulinas

NPH e lenta (Hermansen et al., 2005); Seu início de ação está entre 1 e 2 horas, como platô de ação biológica entre 4 e 6 horas e término de efeito entre 20 e 24 horas (Hirsch, 2005). A glargina graças à sua característica de pH levemente ácido não pode ser misturada a outras insulinas em uma mesma seringa. No tratamento de DM I, o análogo glargina pode ser aplicado antes do café da manhã, antes do jantar ou antes de dormir (Oikine et al., 2005). Por meio de um interessante estudo randomizado duplocego, a partir de clampe euglicêmico, realizado em 12 pacientes com DM I avaliou-se a duração de ação da insulina detemir com diferentes e crescentes doses de 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 e 1,6 IU/kg comparadas com uma dose de 0,3 IU/kg de insulina NPH. Concluiu-se com base nos resultados que com doses maiores o tempo de ação da insulina detemir foi **prolongado e** inexplicadamente, demonstrou tendência a apresentar picos de ação conforme o aumento das doses (Pieber et al., 2005).

Aplicados em pacientes pediátricos o detemir em geral exige duas aplicações diárias para o melhor controle metabólico (Robertson et al., 2007). Baseados em inúmeros ensaios clínicos envolvendo pacientes adultos, o uso da detemir é mais vantajoso pois causa menor ganho de peso se comparada a insulina NPH (Chapman; Perry, 2005). Hermansen et al. (2005) realizaram um estudo acerca da tolerabilidade e eficácia de dois regimes terapêuticos: NPH/ regular versus detemir/asparte, aplicados em pacientes com DM I durante um período de 18 semanas, observando que o controle metabólico foi mais consistente no grupo detemir/asparte, analisado pelo menor valor da hemoglobina glicada, com menor número de episódios hipoglicêmicos e ainda menor incremento de peso corporal ($p < 0,001$).

PRÉ MISTURAS

Podendo ser utilizadas no tratamento tanto da DM I, quanto da DM II, a insulina Lispro em ocasião de estar cristalizada com protamina resulta numa formulação de ação prolongada denominada Neutral Protamine Lispro (NPL). Esta formulação, se no entanto misturada com lispro não cristalizada, resulta num composto de 25% lispro com 75% NPL denominado no mercado Humalog MIX 75/25. Existe ainda mais um análogo disponível resultante da associação de 30% de asparte solúvel com 70% de asparte ligado à protamina, produto este comercialmente chamado de insulina NovoMix 30; Tais análogos, graças às suas características químicas, limitam a flexibilidade de ajuste individual de doses, em especial nos pacientes com DM I (Mortensen et al., 2006).

FATORES CONCLUDENTES NA SELEÇÃO DA CATEGORIA INSULÍNICA

Atualmente existem inúmeros esquemas de tratamento insulínico e estas, juntamente com as metas glicêmicas devem ser individualizadas para cada paciente de acordo com suas particularidades como idade, histórico de hipoglicemias, nível socioeconômico, hábitos e estilo de vida, realização ou

não de atividades físicas, presença de comorbidades e/ou doenças cardiovasculares severas além de alguns padrões nacionais e internacionais instituídos por Sociedades ligadas ao diabetes (Pires, Chacra, 2008). A terapêutica envolvendo insulina consiste em incluir a reposição de insulina basal, visando evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interdigestório, de insulina prandial (denominada *bolus* refeição) e doses complementares de insulina para corrigir as hiperglicemias pré prandiais e/ou inter alimentares (chamada de bolus correção), podendo ser estabelecida com insulinas de ação longa (glargina e detemir), de ação intermediária (NPH), de ação rápida (regular) e de ação ultrarrápida (aspart e lispro) (Brunton et al., 2008).

PRINCIPAIS PROBLEMAS RELACIONADOS À INSULINOTERAPIA

A insulino terapia subcutânea proporcionou ao paciente de DM inúmeros benefícios, contudo algumas complicações e efeitos colaterais foram sendo observados com o uso contínuo desse hormônio de forma exógena (King, 2006).

COMPLICAÇÕES CUTÂNEAS

Dentre as principais e mais recorrentes complicações observadas em paciente que fazem uso contínuo da insulino terapia está a lipodistrofia independentemente do tipo de insulina utilizada. Frequentemente, observava-se uma reação eritematosa e edematosa nos locais de aplicação. Devido ao fato de reações como estas se abrandarem-se com o uso de insulinas purificadas, implica-se que estas possam ser consequentes às impurezas presentes nas preparações insulínicas tradicionais (Chávez, 2015). Outro tipo de reação local é a lipodistrofia insulínica que consistem em lesões lipoatróficas, evidenciando uma reação antígeno - anticorpo, sugerindo um mecanismo imunológico na patologia destas lesões" (De Souza, Zanetti, 2000). A lipo-hipertrofia é uma variante caracterizando-se pela presença de massas subcutâneas, discretamente hipoestésicas, a partir da absorção inadequada de insulina, formadas de gordura e de tecido fibroso, nos locais de aplicação da droga, podendo ocorrer devido às constantes injeções sempre no mesmo local, proporcionando à região menor sensibilidade e por essa razão tornando-a preferida pelos pacientes; Também podem ocorrer nódulos endurecidos, resultantes de traumas com as agulhas, muitas vezes acompanhados de hematomas, fibroses e calcificações (Garcês, 2018).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

A partir da introdução da preparação de insulina humana, tem havido uma considerável redução nas reações de hipersensibilidade à insulina. Declara-se reação de hipersensibilidade apenas reações objetivas, iniciadas por estímulo definido, no qual os sinais e sintomas podem ser reproduzidos. A prevalência de reações de hipersensibilidade à insulina, que apresentava variação entre 10 e 56% antes

do uso da insulina purificada, tornou-se 0,1 a 2% seguida a introdução da insulina humana e seus análogos (Pfohler et al., 2008). Entretanto, ainda pode-se observar alguns casos na prática clínica, relacionados mais frequentemente à insulina bovina, seguida pela porcina e mais raramente com a humana (Vervloet, 2009).

Existe uma relação direta entre a imunogenicidade da insulina e a sua categoria, além de com suas impurezas, com a presença ou ausência de aditivos não proteicos e inclusive com sua estrutura terciária; Além de que fatores individuais de cada paciente tais como idade, Sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA, do inglês: *Human leukocyte antigen*) em especial DR 2, 3, 4; Via de administração (subcutânea > intravenosa), assim como o seu local e a regularidade de uso, podem ter participação no mecanismo imunogênico; O tipo da insulina heteróloga é definido pelas diferenças na sequência de aminoácidos quando comparado à insulina humana, essa diferença entre a insulina bovina e a humana é de 3 aminoácidos, enquanto a da porcina é apenas 1 aminoácido, elucidando o motivo da maior antigenicidade da insulina bovina quando comparada com a porcina (Bretas, 2011).

Se alteradas em seu nível estrutural as proteínas homólogas da insulina humana correm o risco de tornarem-se antigênicas. É postulado que determinantes antigênicos na insulina humana são consequências diretas de seu processamento e alteração da estrutura terciária, inclusive alterações semelhantes podem ocorrer no processamento de insulinas de origem animal, o que culmina em sítios antigênicos similares na insulina bovina, porcina e humana (Rodrigues, 2009). No que se refere à presença de contaminantes proteicos e outros aditivos, a insulina purificada possui um valor abaixo que 10 ppm de impurezas, graças a este fato, sua probabilidade em desencadear uma reação de hipersensibilidade é muito menor. O estudo de Grammer em 1986 sobre a reatividade cutânea da insulina realizada em um grupo de pacientes com DM I demonstrou que aproximadamente 50% da reatividade cutânea teve origem a partir de outras proteínas heterólogas, sem relação alguma à insulina porcina e bovina sendo de fato contaminantes. Um exemplo bem comum de contaminante proteico é o peptídeo C6. Aditivos não proteicos à exemplo do zinco, são capazes de reagir como hapteno e ligar-se a proteínas carreadoras, aonde são reconhecidos pelo sistema imune e desencadeiam uma reação de hipersensibilidade tardia. A protamina (aditivo comumente adicionado à insulina) consiste num pequeno polipeptídeo policatiônico, proteína de baixo peso molecular, derivado do esperma do salmão possuindo a finalidade de retardar a absorção da insulina, no entanto pacientes assim tratados correm risco 40 vezes maior de sensibilização a esta substância (Pfohler et al., 2008). Contudo, apesar disso a protamina pode ser encontrada em várias preparações de insulina aonde destacam-se a NPH (*neutral protamine Hagedorne*) e PZI (*protamine zinc insulin*); Existem relatos de reação de hipersensibilidade sistêmica diante da insulina NPH secundária à protamina (Oliveira, 2012). Embora também hajam

relatados de alguns casos de pacientes diabéticos com reação à insulina, ainda há dúvida se existe mecanismo imunológico envolvido nestas reações (Grammer, 2009).

As manifestações relativas a uma reação de hipersensibilidade podem ocorrer no local de aplicação, nas formas de eritema, prurido e edema local com a possibilidade de progredir para uma reação generalizada o que abrange urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque com maior frequência de manifestação entre as primeiras quatro semanas do tratamento, podendo durar alguns dias (Radermecker; Scheen, 2007). As reações IgE mediadas, no entanto possuem maior incidência em torno de 12 dias após a introdução da insulina, sendo recorrente reações locais mais intensas precedendo as reações sistêmicas (Grammer, 2009). A reação local que ocorre após 4 horas, descrita como reação de Arthus (por imunocomplexo IgG), é rara e atípica, por esta razão os estudos de casos foram insuficientes, portanto, sua história natural e tratamento ainda não estão bem estabelecidos (Rodrigues, 2009). Já a doença do soro (mediada por anticorpo IgG) é manifesta por meio de nódulo não eritematoso de pequenas proporções, localizado, doloroso, com hematoma central, ocorrendo entre 6 e 8 horas após a injeção, durando em média 48 horas, aonde os pacientes apresentam elevados níveis de IgG contra insulina. As reações de hipersensibilidade categorizadas no tipo IV são mediadas por linfócitos, manifestando-se através de nódulos cutâneos, assim podendo ser distinguidos das reações de hipersensibilidade do tipo III por surgirem usualmente em 24 horas ou mais, durando de 4 a 7 dias (Radermecker; Scheen, 2007).

RESISTÊNCIA À INSULINA

O processo de resistência à insulina é bem mais atípico que a hipersensibilidade à mesma (menos de 0,01% dos pacientes tratados com insulina) ocorrendo quando uma determinada concentração de insulina produz resposta menor que o considerado normal. Caracterizado pelo desenvolvimento de IgG anti insulina, responsável na maior parte das vezes pela necessidade do reajuste de dose para mais de 200 U de insulina diária na tentativa de controle glicêmico. O mecanismo da resistência à insulina pode estar relacionado com mecanismos imunológicos ou não-imunológicos (Adams et al., 2005). Sendo mais frequente em pacientes maiores de 40 anos, e ocorrendo comumente no primeiro ano de tratamento. O mecanismo imunológico dessa resistência abrange a formação de anticorpos contra a insulina ou seu receptor. Anticorpos anti insulina frequentemente estão presentes em pacientes tratados com insulina heteróloga e com exposição intermitente à ela contudo, não é obrigatória a formação de anticorpos bloqueadores, sendo possível que a resistência à insulina esteja relacionada a outros fatores tais como obesidade, hipertensão, estresse, infecção, puberdade, gravidez e outras síndromes associadas por exemplo a Síndrome de Cushing e acromegalia (Rodrigues, 2009).

PRINCIPAIS FORMAS DE EVITAR/TRATAR AS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À INSULINOTERAPIA

COMPLICAÇÕES DERMATOLÓGICAS

As reações cutâneas podem e devem ser evitadas, desde as irritações mais simples até as lipodistrofias e caroços mais graves, de forma simples através de uma educação preventiva, enfatizando o rodízio nos locais de aplicação, mesmo quando há melhoras com uso de insulinas purificadas (Soares, Costa, 2011); Uma forma alternativa de tratamento é a aplicação concomitante de insulina e de dexametasona (Grammer, 2009).

É fundamental o acompanhamento de profissionais da saúde com este paciente, orientando-o e estimulando acerca da limpeza correta das áreas de aplicação da insulina, manutenção do rodízio, evitando que o paciente se acostume a utilizar-se sempre de um mesmo local para evitar a dor (sinal de início de processo lipodistrófico) e observação de possíveis alterações dermatológicas (Lopes, 2015). As infecções são escassas nos locais de injeção, sendo normalmente evitadas com cuidados higiênicos na limpeza dos locais de aplicação e na manipulação dos materiais (Bonifacio, 2008).

REAÇÕES ALÉRGICAS

Em reações de hipersensibilidade locais, deve-se realizar o tratamento clássico a partir de anti-histamínico oral associado ou não ao corticosteróide tópico ou sistêmico, divide-se a dose da insulina realizando as aplicações em locais diferentes até que a reação retroceda. Nos de reações sistêmicas é fundamental que a insulina não seja descontinuada, reduz-se a dose em um terço e progressivamente, torna a aumenta-la 2 a 5U por aplicação; Se mais de 24 horas se passaram desde a reação deve-se então realizar o processo de dessensibilização, se houver cetoacidose ou complicação clínica, a dessensibilização rápida é a ideal (Grammer, 2009).

A dessensibilização é uma possibilidade terapêutica e deve ser feita em ambiente hospitalar; Este processo segundo acredita-se consiste na diminuição da IgE específica e aumento de IgG protetora; A indução de anergia ou deleção específica de células T é uma sugestão bem como a indução de células T regulatórias e modulação de produção de anticorpo e de citocinas. A dessensibilização vem apresentado bons resultados em inúmeros casos podendo ser feita inclusive com o uso de análogos da insulina como alternativa sendo comum a utilização de análogos como lispro, aspart e glargina. Na insulina Lispro há a mudança de dois aminoácidos (B28-prolina e B-29 lisina), na aspart altera-se um aminoácido (B28-aspartato ou A21-glicina) e na glargina adiciona-se dois aminoácidos (B31-arginina e B32-arginina) (Darmon, et al., 2005). Os protocolos de dessensibilização são diversos: Scheer *et al.* administrou injeção de 0,1ml de cada diluição a cada 30 minutos num protocolo rápido (Rodrigues et al., 2009). Utilizando outro esquema, Pföhler et al. (2008) administrou injeção subcutânea associada à fexofenadina 180mg

duas vezes ao dia com regressão do uso em 6 meses, num esquema lento dessensibilizante de duração de 3 dias. Existe ainda a técnica de “ultra-rush”. Barranco et al. (2003) realizaram tratamento com esquema “ultra-rush” atingindo tolerância à insulina em três dias.

Durante o procedimento de dessensibilização, a glicemia precisa ser controlada utilizando-se hipoglicemiante oral e dieta no DM II, ou bomba de análogo de insulina no DM I (Grammer, 2009). Existe também a possibilidade da infusão insulínica subcutânea contínua (ICIS) ou intravenosa, à custa, entretanto da qualidade de vida destes pacientes (Pföhler et al., 2008). Pesquisas de dessensibilização por meio da ICIS com insulina Lispro ou Aspart em pacientes com DM grave sugerem que a bomba de insulina e a insulina de curta ação provavelmente providenciarão uma alternativa ao tratamento da reação à insulina, contudo existem casos relatados de dermatite de contato relacionada à presença de acrilato, resina epóxi e sulfato de níquel nas bombas de infusão (Radermecker; Scheen, 2007).

INSULINORESISTÊNCIA

O protocolo de tratamento da resistência à insulina imunomediada consiste principalmente no uso de insulina altamente purificada ou insulina sulfatada (25 U/mg de insulina equivale a 12,5 U/ mg de insulina sulfatada) e corticosteróides sistêmicos visando reduzir qualquer foco de inflamação, em especial na camada endotelial; Realizando redução gradativa da dose durante um período de 6 a 12 meses (Ghazavi; Johnston, 2011).

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, existem novas abordagens terapêuticas entre as quais destacam-se o transplante de pâncreas e as terapias imunológicas, gênica e celular, que abrangem o transplante de células tronco após a descoberta do fato de que o pâncreas possui uma capacidade regenerativa que pode ser explorada nesse sentido ainda há no entanto, muito o que ser estudado já que existem diversas questões éticas envolvidas no tratamento com células tronco que devem ser muito bem esclarecidas, além de serem necessários o completo entendimento do funcionamento e resposta de muitos dos processos envolvidos em cada uma dessas técnicas aonde a relação risco/benefício deve ser amplamente favorável à recuperação do paciente (Sa et al., 2008).

INIBIDORES DA PROTEÍNA COTRANSPORTADORA DE SÓDIO E GLICOSE 2 (SGLT2)

Os inibidores da proteína co-transportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2) possuem a função de reduzir a glicose independentemente da ação insulínica, a partir da inibição da SGLT2 no túbulo renal proximal assim bloqueando a reabsorção de glicólica. Tais inibidores são associados com hipotensão sanguínea e perda de peso modestas. Os inibidores da SGLT2 receberam aprovação de uso nos

indivíduos com DM II inúmeros relatos, no entanto apontaram o risco de cetoacidose diabética euglicêmica tanto DM I como DM II (Garg et al., 2017). Pesquisas continuam sendo realizadas visando avaliar a segurança e eficácia desta classe medicamentosa no tratamento de DM I (Chen et al., 2017); O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da *European Medicines Agency* aprovou o inibidor seletivo de SGLT2 dapagliflozina com finalidade de uso em pacientes com DM I que apresentem um índice de massa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² como adjuvante para a insulina, nos casos em que esta substância isolada é incapaz de manter o controle glicêmico suficiente apesar da insulino terapia ideal (Dandona et al., 2017, 2018) Em março de 2019, o CHMP recomendou que a sotaglifozina (inibidor duplo de SGLT1 e SGLT2) também fosse permitido com a mesma indicação, contudo a *Food and Drug Administration* (FDA) rejeitou a aprovação da aplicada no tratamento do DM I no dia 1 de março de 2019. Os pacientes devem preencher os requisitos para minimizar o aumento do risco de cetoacidose diabética com esses dois medicamentos (Danne et al., 2019)

TRANSPLANTE DE ILHOTAS

Esse procedimento consiste em utilizar ilhotas preparadas de um pâncreas doador e então injetá-las na veia porta, de forma que estas células multiplicam-se no fígado e sintetizem insulina. Os pacientes ao submeterem-se a este procedimento necessitam de terapia imunossupressora depois. Comprovando-se relativamente benéfico inicialmente os estudos acerca dele permanecem em andamento, contudo os resultados de longo prazo continuam sendo frustrantes. Ainda nos melhores centros, uma porção inferior a 50% dos pacientes torna-se de fato livre da dependência de insulina no decorrer de um ano depois e somente 10% cinco anos depois (Shapiro et al., 2006). Por recomendações advindas da *American Diabetes Association* (ADA) este procedimento só deve ser feito até o presente momento inserido no contexto de um estudo de pesquisa controlado (Lablanche et al. 2018).

IMUNOTERAPIAS

Devido ao fato do DM I ser uma patologia autoimune modulada pelas células T citotóxicas inúmeros agentes têm sido alvo de pesquisa para o tratamento desta doença de início recente. Imunoterapias sistêmicas antígeno inespecíficas dentre as tais supressores de células T (ciclosporina), agentes antiproliferativos (metotrexato, azatioprina) e globulina antitimocítica, demonstraram acentuada tendência em provocar efeitos adversos; Ainda que o uso de ciclosporina de fato abrande a necessidade de insulina num curto prazo, seu uso está associado à nefrotoxicidade, além de que o efeito nas células β reduziu devido a interrupção do tratamento. A vacinação com antígeno específico e descarboxilase do ácido glutâmico recombinante revelou-se capaz de aumentar o peptídeo C estimulado em pacientes que forem tratados após 3 meses de diagnóstico (Ludvigsson et al., 2008). Anticorpos monoclonais para CD3 e CD20 apresentaram efeito extremamente benéfico (Pescovitz et al., 2014).

Existem ainda outras pesquisas com a finalidade de investigar o tratamento de DM I com células dendríticas, células-tronco mesenquimais, transfusão de sangue do cordão umbilical e imunomoduladores (já com aprovação de uso em outras patologias), como inibidores do fator estimulador de colônias de granulócitos ou fator de necrose tumoral alfa (Rewers; Gottlieb, 2009).

Recentemente uma equipe brasileira de cientistas da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, tem conseguido resultados surpreendentes em pesquisas com células-tronco o “Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoéticas em Pacientes com DM1 Recém-Diagnosticado”. De acordo o Dr. Eduardo Couri, é feita inicialmente uma coleta de células-tronco hematopoéticas e, em seguida, elas são congeladas. Após duas semanas, faz-se a imunossupressão severa com o intuito de destruir completamente o sistema imunológico “defeituoso” da pessoa com diabetes (Moraes, 2009).

REGENERAÇÃO DE ILHOTAS

Pesquisas no qual utilizaram-se camundongos revelaram o fato de que há uma massa inflamatória de células β já no início da insulinite, e que esta pode ser recuperada, também servindo como uma futura fonte de células β em funcionamento (Akirav et al., 2008). Inúmeros estudos clínicos estão sendo realizados no intuito de investigar monoterapias e terapias combinadas que visam a interrupção da inflamação assim possivelmente permitindo a regeneração das células β (Pescovitz et al., 2014; Moraes, 2009).

CONCLUSÃO

A DM constitui-se em um grave problema de saúde pública já que evidencia-se prevalente na população mundial e é responsável por um alto número de óbitos, por ser um determinante na falta de qualidade de vida dos portadores, pelos gastos inerentes ao tratamento contínuo dos pacientes adjunto aos vários problemas relacionados, de tal forma que faz-se necessário a atenção, estudo e compreensão por parte de todos os profissionais da saúde a esta síndrome.

No que se refere à DM, sua fisiopatologia e ao tratamento aplicado de acordo com a mesma, desta forma minimizando as complicações, aumentando sua eficácia e desenvolvendo maneiras cada vez melhores de terapia, visto que esta patologia trata-se de um complexo conjunto de síndromes metabólicas aonde caracteriza-se a hiperglicemia relacionada com diversas alterações lipídicas, proteicas e de carboidratos, daí deriva-se a importância clínica desta doença, e sua posição de destaque nas necessidades de estudo e pesquisa.

A insulinoterapia indiscutivelmente foi um grande avanço na farmacoterapia da DM em suas mais diversas formas, em especial na DM I; As variadas maneiras de aplicações e apresentações da insulina possibilitam à equipe de saúde personalizar uma terapia cada vez mais individualizada atendendo as necessidades do paciente, em contrapartida a existência de tal aparato farmacêutico é

capaz de dificultar o profissional prescritor na escolha do tratamento mais adequado, tornando assim o paciente em questão objeto de experimentações expondo-o a muitos problemas que vão desde a ineficiência do tratamento proposto, até incompatibilidade e complicações relacionadas ao mesmo.

Por consequência, torna-se essencial aos profissionais da saúde compreender amplamente todos os aspectos e fatores envolvendo a patogenia/patogênese da DM (ambientais, imunológicos e genéticos), além de conhecer profundamente a variedade medicamentosa e como ela relaciona-se com o metabolismo e funcionamento da patologia no paciente, além de suas possíveis interações com outros medicamentos e alimentos que possam fazer parte do consumo do paciente.

Estão entre os principais problemas relacionados ao tratamento contínuo com insulina as complicações cutâneas, reações de hipersensibilidade à mesma e resistência insulínica, complicações estas que podem ser evitadas muitas vezes com cuidados e acompanhamentos simples, mas que dependem diretamente do conhecimento e dedicação dos componentes da equipe multiprofissional envolvida no tratamento do paciente, visando sempre melhorar a sua qualidade de vida, facilitar sua adesão à terapia e selecionar ou desenvolver cuidadosamente o protocolo ou a forma de tratamento com menores riscos, assistindo sempre a progressão do paciente e a evolução do seu quadro, mantendo uma visão holística e centrada no uso racional e melhor qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams AB (2005). Development of a chimeric anti-cd40 monoclonal antibody that synergizes with lea29y to prolong islet allograft survival. *The journal of immunology*, 174(1): 542-550.
- Akirav E, Kushner JA, Herold KC (2008). Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes*, 11: 2883-2888.
- Almeida MO, Ferrão ALM, Zangeronimo MG (2013). *Aspectos farmacológicos da insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1*. Minas gerais. *Revista Científica*, 2(2): 1-17.
- American Diabetes Association (2017). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*. 40(suppl 1): s1-131.
- Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM (2006). Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young (daisy). *J clin endocrinol metab*. 89: 3896-3902.
- Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H (2005). Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp clin endocrinol diabetes*, 113(8): 435-43.
- Bonifacio NA (2008). Processo de administração de insulina subcutânea em pacientes diabéticos hospitalizados. *Ciênc. Cuidado saúde, maringá*, 7(2): 171-179.

- Bretas RM (2011). *Avaliação da capacidade instalada para a produção e certificação de células animais*. Tese de doutorado. Instituto de tecnologia em imunobiológicos. Rio de Janeiro. 170 p.
- Brunton, (2008). Sistemas de administração de insulina: reduzindo barreiras à terapia com insulina e avançando no tratamento do diabetes mellitus. *The american journal of medicine*, 121(6): S35-S41.
- Cesse EA, Carvalho EF, Souza WV, Luna CF (2009). Tendência da mortalidade por diabetes melito no Brasil: 1950 a 2000. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(6): 760-766.
- Chapman TM, Perry CM (2005). Spotlight on insulin detemir in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Bio drugs*, 19(1): 67-69.
- Chen J (2017). The efficacy and safety of sglt2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci rep.*, 9(7): 44128.
- Cherubini V, Lannilli A, Lafusco D, Cardella F, Giamprini MS, Fanelli C (2006). Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in young children with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 29(10): 2311-2312.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL (2014). type 1 diabetes source book authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the american diabetes association. *Diabetes care*, 37(7): 2034-2054.
- Coelho C, Burini RC (2009). Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Revista de nutrição*, 937-946.
- Crasto E (2009). Novas insulinas e novos esquemas de insulina: uma revisão de seu papel na melhoria do controle glicêmico em pacientes com diabetes. *Post medical journal*, 85(1003): 257-267.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M (2017). Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (depict-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet diabetes endocrinol. Sep 14*, 5(11): 864-876.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M (2018). Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the depict-1 52-week study. *Diabetes care. oct 23*, 41(12): 2552-2559.
- Danne T, Cariou B, Buse JB (2019). Improved time in range and glycemic variability with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: a pooled analysis of 24-week continuous glucose monitoring data from the intandem program. *Diabetes care*, 42(5): 919-930.
- Darmon P, Castera V, Koepfel MC, Petitjean C, Dutour A (2005). Type iii allergy to insulin detemir. *Diabetes care*, 28: 2980.
- DeFronzo RA (2009). Bantinglecture. From the triumvirate to the ominous soctet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4): 773-795.

- Diabetes control and complications trial (2005). Epidemiology of diabetes interventions and complications (dcct/edic) study research group intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N engl j med*, 353(25): 2643-2653.
- Durinovic-bello I, Maisel N, Schlosser M, Kalbacher H, Deeg M, Eiermann T (2006) Relationship between t and b cell responses to proinsulin in human type 1 diabetes. *Ann n y acad sci.*, 1005: 288-294.
- Fernandes APM (2005). Immunogenetic factors associated with type 1 diabetes mellitus. *Revista latino-americana de enfermagem*, 13(5): 743-749.
- Fernandes APM, Pace AE, Zanetti ML, Foss MC, Donadi EA (2005). Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 13(5): 743-749.
- Fortes SL, Silva P, Julia M (2017). Iridologia-diabetes mellitus: avaliação da prevalência e da herdabilidade dos sinais iridológicos. 1 ed, editora: *Klinder*. São paulo. 131p.
- Freitas LRS, Garcia LP (2012). Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no brasil: análise da pesquisa nacional por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 21(1): 7-19.
- Garcês, FF (2018). *Problemas e erros relacionados à auto-aplicação de insulina*. Tese de doutorado.
- Garg SK (2017). Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N engl j med*. 14, 377(24): 2337-2348.
- Ghazavi MK, Johnston GA (2011) Alergia a insulina. *Clinics in dermatology*, 29(3): 300-305.
- Gottschall CBA (2009). Terapia nutricional da síndrome metabólica. Gottschall cba, busnello fm. Nutrição e síndrome metabólica. 2 ed editora: atheneu, São paulo. 177p.
- Grammer LC (2009). *Immunologic reactions to high molecular weight therapeutic agents*. In grammer lc, greenberger pa, ed paterson's allergic diseases baltimore, md: lippincot, williams and wilkins. 21 (2) 304-306.
- Hanas R, Urakami T, Jarosz-chobot P, Deeb LC, Danne T, Bangstad HJ (2007). Ispad clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Insulin treatment. *Pediatric diabetes*. 8: 88-102.
- Hartman I (2008). Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. Clinical overview. *Clinical medicine & research.*, 6(2) : 54-67.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA (2005). Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (nph insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 47: 622-629.
- Hirsch IB (2005). Insulin analogues. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 2, p. 174-183.

- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the american diabetes association. *Diabetes care*, 38(10): 1964-1974.
- King KM (2006). A history of insulin: from discovery to modern alternatives. *Br j nurs.*, 12(19): 1137-1141.
- Klein EC (2015). Diabetes mellitus tipo 1 adquirido na infância e a importância do profissional farmacêutico. *FACIDER-Revista Científica*, 7.
- Kulmala P, Savola K, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J (2005). Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood diabetes in finland study group. *Diabetes*, 49: 48-58.
- Lablanche S (2018). Transplante de ilhotas versus terapia com insulina em pacientes com diabetes tipo 1 com hipoglicemia grave ou glicemia mal controlada após transplante renal (trimeco): um estudo controlado, randomizado, multicêntrico. *Lancet diabetes endocrinol*, 6 (7): 527-537.
- Liberatore JR, Raphael DR, Damiani D (2006). Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *Jornal de pediatria*, 82(4): 249-254.
- Liu E, Eisenbarth GS (2006). Type 1a diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol metab clin north*, 31: 391- 410.
- Lopes GVDO (2015). Implantação da atenção domiciliar: o processo de trabalho e o cuidado à pessoa com condição crônica na atenção primária à saúde. Monografia, Universidade federal da Bahia. Salvador. 51 p.
- Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M (2008). Gad treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N engl j med*. 30, 359(18): 1909-1920.
- Lyra R, Azevedo LGG, Diniz ET, Ibiapina GR, Veloso IGL, Frasso K (2016). Diabetes melito: classificação e diagnóstico. In: vilar I, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. Ed. Rio de janeiro: guanabara koogan. 641-656.
- Machado LCB (2014). Práticas integrativas e complementares no tratamento de crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: construção de um perfil. Dissertação de mestrado. Universidade federal da Bahia. Salvador. 67 p.
- Moraes P (2009). Pesquisas com células tronco no tratamento da diabetes. Sociedade brasileira de endócrinologia e metabologia. 13: 19-21.
- Mortensen H, Kocova M, Teng LV, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A (2006). Biphasic insulin aspart vs. Human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr diabetes*, 7: 4-10.

- Novato TS (2009). Fatores preditivos de qualidade de vida relacionada à saúde em adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 177 p.
- Obayashi H, Hasegawa G, Fukui M, Kamiuchi K, Kitamura A, Ogata M (2006). Tumor necrosis factor microsatellite polymorphism influences the development of insulin dependency in adult-onset diabetes patients with the drb1*1502-dqb1*0601 allele and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J clin endocrinol metab*, 85: 3348-3351.
- Oikine R, Bernbaum M, Mooradian AD (2005). A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs.*, 65(3): 325-340.
- Oliveira F (2012). Avaliação da segurança das prescrições médicas de usuários de insulina: estudo piloto. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia-Bioquímica) - Universidade Estadual Paulista. São paulo. 82 p.
- Oliveira JEP, Montenegro RM, Vencio S (2018). Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes. Sociedade brasileira de diabetes. 1 ed. Editora: clannad. São paulo. 491p.
- Onengut-gumuscu S, Concannon P (2005). Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. *Immunol.*, 190: 182-194.
- Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B (2014). type 1 diabetes trialnet anti-cd20 study group. Blymphocyte depletion with rituximab and beta-cell function: two-year results. *Diabetes care*, 37(2): 453-459.
- Pföhler C, Müller CSL, Hasselmann DO, Tilgen W (2008). Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report. *J med case reports*, 2: 283.
- Pieber TR, Zdravkovic M, Draeger E, Endahl AL, Regittinig W, Gorzer E (2005). A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes care*, B28(5): 1107-1112.
- Pires AC, Chacra AR (2008). Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia*, 52(2): 268-278.
- Radermecker RP, Scheen AJ (2007). Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes metab res rev.*, 23: 348–355.
- Ramirez EG (2017). Diabetes e obesidade: uma questão de educação para promoção da saúde. Monografia. Universidade federal de Minas Gerais. Maceió. 37p.
- Ramos N (2015). Análise do polimorfismo hla/dr-dq em angolanos portadores de diabetes mellitus tipo i. Dissertação de mestrado. Escola Superior da Saúde do Porto. Porto. 109p.
- Rewers M, Gottlieb P (2009). Immunotherapy for the prevention and treatment of type 1 diabetes: human trials and a look into the future. *Diabetes care*, 32(10): 1769-1782.

- Rewers MJ, Pillay K, Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL (2014). ispad clinical practice consensus guidelines 2014. Assessment and monitoring of glyceic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatra diabetes*.15 suppl 20: 102-114.
- Robertson KJ, Schoenle E, Gucevt Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvgsson J (2007). Insulin detemir compared with nph insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet med.*, 24: 27-34.
- Rodrigues AT (2009). Reações de hipersensibilidade à insulina. *Revista brasileira de alergologia e imunopatologia*, 32(6): 217-220.
- Rodrigues FFL (2012). Relação entre conhecimento, atitude, escolaridade e tempo de doença em indivíduos com diabetes mellitus. *Acta paulista de enfermagem*, 25(2): 284-290.
- Rodrigues TC, Canani LHS, Gross JL (2010). Síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular no diabete melito tipo 1. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 94(1): 125-130.
- Rossaneis MA (2015). Condições de saúde, estilo de vida e risco de ulceração nos pés de pessoas com diabetes mellitus atendidas na atenção primária. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá, Paraná. 156 p.
- Sa, JR (2008). Transplante de pâncreas e ilhotas em portadores de diabetes melito. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 52(2): 355-366.
- Salminen KK, Vuorinen T, Oikarinen S, Helminen M, Simell S, Knip M (2005). Isolation of enterovirus strains from children with preclinical type 1 diabetes. *Diabet med*, 21: 156- 164 p.
- Santos AS (2018). Expressão de micrnas circulantes relacionados ao diabetes tipo 1 autoimune. Tese de doutorado. Universidade de são paulo. São paulo. 159 p.
- Schmidt MI (2006). Prevalência de diabetes e hipertensão no brasil baseada em inquérito de morbidade auto-referida, brasil, 2006. *Rev saúde pública*, 43(supl 2): 74-82.
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. (2006). International trial of the edmonton protocol for islet transplantation. *N engl j med.*, 355:1318-1330.
- Soares FMG, Costa IMC (2011). Educação médica continuada. *An bras dermatol*, 86(5): 843-864.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). Diretrizes da sociedade brasileira de. Grupo gen-ac farmacêutica. 1 ed. Editora: GEN. São paulo. 390p.
- Souza CR, Zanetti ML (2000). Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. *Revista da escola de enfermagem da usp*, 34(3): 264-270.
- Teixeira JJ (2015). O papel do enfermeiro frente ao atendimento do portador de diabetes mellitus tipo ii. Monografia. Faculdade de São Lucas. Porto Velho. 50p.

- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N engl j med.*, 353: 2643-2653.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel MC (2009). Drug allergy. *Editions de condé.* 253-254 e 322-324.
- Wastowski IJ, Carvalho IF, Donadi EA, Eduardo A (2009). Patogenia das doenças auto-imunes. In *Imunologia Clínica na Prática Médica.* 1 ed. Editora: Atheneu. São Paulo. 1099 p.
- Witt ARS (2011). Marcadores imunológicos da diabetes mellitus do tipo 1—revisão. *Revista conhecimento online*, 2: 30-44.
- Woo W, Lagasse JM, Zhou Z, Patel R, Palmer JP, Campus H (2005). A novel high-throughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple type 1 diabetes autoantibodies. *J immunol methods*, 244: 91-103.

ÍNDICE REMISSIVO

A

análise de conteúdo, 9, 11
anticorpos, 31, 33, 36, 37, 38, 45

C

câncer, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 57, 65, 73
 peniano, 20, 21, 25, 26
cromossomo filadélfia, 57
cromossomos, 24, 62

D

diabetes, 10, 18, 19, 31, 32, 33, 34, 36, 39, 40,
 43, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 100
 Mellitus, 7, 15, 32

E

enfermagem, 7, 18, 19, 52, 55, 85, 102

F

farmacêutico, 31, 50, 53, 88, 90, 91, 100

G

genes, 22, 23, 24, 39, 54, 63, 64

H

hematopoese, 58
hemodiálise, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 73
hipertensão, 10, 18, 34, 45, 52, 55, 87, 88, 89,
 94, 99, 101
 arterial sistêmica, 101
histocompatibilidade, 37, 39
HPV, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30

I

idosos, 12, 18, 87, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 96, 97,
 98, 99, 100
imunologia, 56
imunopatologia, 31
incidência, 20, 21, 25, 27, 40, 45

insuficiência renal crônica, 18, 88
insulinoterapia, 31, 32, 40, 41, 43, 46, 48, 49,
 50
interações, 50, 58, 63, 89, 90

L

leucemias, 57, 60, 62, 64, 66

M

maranhão, 20, 21, 26, 27, 29, 31, 57, 66, 67, 76,
 83, 84, 85
medicamentos, 33, 35, 48, 50, 67, 71, 82, 88,
 89, 90, 92, 94, 95, 96, 99

N

nefrologia, 7, 8, 18, 19
neoplasia, 20, 21, 24, 25, 26, 27
neoplasma, 25

O

oncogene, 58, 62, 66
oncogênese, 22
oncoproteína, 63

P

papilomavírus, 22, 27
pênis, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30
proteína, 22, 23, 24, 44, 47, 59, 62, 63, 64, 71

S

sensibilização, 44
sentimentos, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 17
software, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97,
 98, 99, 100, 102

T

terapias, 7, 31, 34, 47, 49, 64, 71
translocação, 57, 62, 63, 64

V

virus, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 36, 62, 73, 77, 79

 **ARIS VERDECIA PEÑA**



Médica (Oftalmologista) especialista em Medicinal Geral (Cuba) e Familiar (Brasil). Mestre em Medicina Bioenergética e Natural. Professora na Facultad de Medicina # 2., Santiago de Cuba.



Pantanal Editora
Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br