

# Pâncreas Artificial: Uma revisão Sobre Modelos e Técnicas Automatizadas de Administração de Insulina

Patrick Alves Carneiro  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0009-0001-0960-2003

Mariane Rodrigues Garcia  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0001-5008-5311

Rodrigo Nascimento Buiati  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0009-0006-1312-6915

Heitor Pereira Nunes Fernandes Cunha  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0009-0001-0081-3568

Samuel de Oliveira Lino  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0002-1645-1115

Thaís Barbosa Caetano Souza  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0001-9599-0112

Anna Carolina Falanga Brenha  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0009-0009-0314-007X

Melyssa Júlia Neres Faria  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0002-1440-5733

Raul Nicolini Rodrigues  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0009-0004-0149-2331

Alcimar Barbosa Soares  
Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0003-1100-3533

**Resumo**— Alcançar um controle glicêmico ideal é um grande desafio para pacientes com Diabetes Mellitus (DM), principalmente devido à insuficiência, tanto na secreção quanto na ação da insulina. Nesse contexto, o uso de sistemas de pâncreas artificial, também conhecidos como controle fechado de glicose, surge como uma alternativa em ascensão. Essa abordagem combina uma bomba de insulina, um monitoramento contínuo de glicose, integrados a um mecanismo de controle algorítmico, para fornecer insulina de forma responsiva com base nos níveis de glicose. Este artigo explora esses componentes que proporcionaram avanços no desenvolvimento de dispositivos de pâncreas artificial. Para isso, são apresentadas as particularidades de cada um, evidenciando sua evolução e estruturação, apoiado em diversos estudos que têm revelado resultados promissores.

**Palavras-chave** — Diabetes, Insulina, Controle glicêmico, Sistema fechado, Monitoramento.

## I. Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças crônicas metabólicas que têm como principal característica a hiperglicemia, sendo um reflexo da deficiência tanto na secreção de insulina, quanto na sua ação [1]. Portanto, o DM é uma condição na qual o organismo perde a sua capacidade de realizar glicólise quando ocorre a ingestão de alimentos pela via oral [2]. Com isso, a glicose se acumula na corrente sanguínea, não se transforma em energia, e isso acarreta em alguns sintomas como a fraqueza e perda de peso [2].

Atualmente, este grupo de doenças é classificado de maneira etiopatológica (origem e a causa da patologia), classificação recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), compreendendo em quatro categorias: DM tipo 1; DM tipo 2; Outros tipos e Diabete Gestacional [3]. No DM tipo 1, ocorre a destruição das células beta do pâncreas, usualmente por processo auto-imune (tipo 1A) ou menos comumente de causa desconhecida (tipo 1B). O diabetes tipo 2 é mais comum do que o tipo anterior, sendo o responsável por cerca de 90% dos casos de DM. Nessa categoria, a destruição auto-imune do pâncreas não está envolvida e a maioria dos pacientes apresentam a obesidade [1]. A classificação correta encaminha para o tratamento adequado, elevando o índice de sucesso na obtenção de um bom controle glicêmico, o que retarda o aparecimento de complicações crônicas microvasculares [1][3].

A DM afeta 3% da população mundial e, de acordo com o relatório de 2022 disponibilizado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), os cinco países com maior número de casos em todas as idades de DM foram: Estados Unidos da América (EUA) (maior); Índia; Brasil; China e Alemanha. Atualmente no Brasil, a SBD afirma a existência de mais de 13 milhões de pessoas vivendo com a DM, o que representa 6,9% da população nacional. Entre as principais complicações causadas pela DM, as mais recorrentes são: pé diabético, neuropatia, retinopatia, cegueira, amputações e nefropatia [4]. Portanto, é possível observar uma alta prevalência de DM e suas complicações apontam a necessidade de investimentos na prevenção, no controle da doença e nos cuidados a longo prazo.

Apesar dos avanços substanciais no tratamento do diabetes tipo 1, manter um bom controle glicêmico sem hipoglicemia contínua sendo um desafio para pacientes de todas as idades e para profissionais de saúde. Atualmente, as estratégias de tratamento com insulina para o diabetes tipo 1 incluem múltiplas injeções diárias de insulina ou infusão contínua de insulina subcutânea por meio de uma bomba de insulina. Em 2008, o National Institute for Health and Care Excellence concluiu que a infusão contínua de insulina subcutânea tem um efeito favorável sobre a hemoglobina glicada (HbA1c) e a incidência de hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 1. Além disso, em um recente ensaio clínico randomizado por cluster, pacientes com diabetes tipo 1 que utilizaram infusão contínua de insulina subcutânea em vez de múltiplas injeções diárias de insulina relataram benefícios adicionais na qualidade de vida e maior satisfação com o tratamento [5].

Recentemente, a infusão contínua de insulina subcutânea era principalmente orientada pelo autoteste de glicose capilar. No entanto, as bombas de insulina agora também são usadas em conjunto com o monitoramento contínuo de glicose em tempo real, permitindo que o paciente modifique manualmente a taxa de infusão de insulina de acordo com os valores de monitoramento contínuo de glicose (conhecido como tratamento com bomba sensorizada). Com base em uma análise de 2016, o uso do tratamento com bomba sensorizada e da função de suspensão de hipoglicemia foi considerado custo-efetivo em comparação com a infusão contínua de insulina subcutânea e o autoteste de glicose no Reino Unido para pacientes com diabetes tipo 1 [5].

O tratamento com pâncreas artificial, também conhecido como controle fechado de glicose, é uma opção emergente que combina uma bomba de insulina e monitoramento contínuo de glicose com um algoritmo de controle para fornecer insulina de maneira responsiva à glicose (ou seja, um sistema de pâncreas artificial com um único hormônio). Além disso, o glucagon também pode ser administrado de maneira responsiva à glicose, como acomodado pelos sistemas de pâncreas artificial de duplo hormônio [5][6]. A Fig. 1 apresenta um diagrama dos componentes de um pâncreas artificial, destacando os seguintes elementos: 1. Bomba de insulina, 2. Conjunto de infusão, 3. Monitor Contínuo de Glicose (CGM), 4. Smartphone.

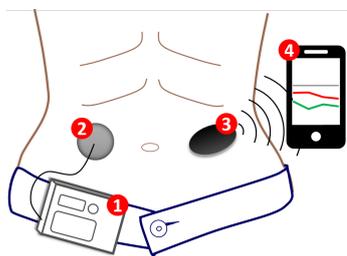


Fig. 1. Diagrama do pâncreas artificial.

Diversos sistemas de pâncreas artificial foram desenvolvidos, e sua segurança e eficácia foram avaliadas em muitos estudos, mostrando resultados promissores. A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou o primeiro sistema de pâncreas artificial, o MiniMed 670G da Medtronic, para uso em pessoas com diabetes tipo 1 acima de

14 anos, com base em um estudo ambulatorial de segurança. Em uma fase subsequente, a Medtronic lançou uma versão aprimorada, intitulada MiniMed 770G, que compartilha as mesmas características. Essa versão é ilustrada na Fig. 2. [5][6].



Fig. 2. Figura adaptada do MiniMed 770G da Medtronic [7].

Ao longo das últimas décadas, ocorreu uma notável evolução na pesquisa de dispositivos médicos que visam emular a regulação pancreática da glicose em pacientes com diabetes. Essa trajetória de inovação teve início nas décadas de 1970 e 1980 (Fig. 4), quando grupos de pesquisa em diversos países, como Canadá, Alemanha, França, Austrália e Japão, demonstraram a viabilidade do controle automatizado da glicose em indivíduos diabéticos. Nesse período, introduziram o termo "pâncreas artificial", descrevendo um sistema controlado por computador que imitava a função endócrina do pâncreas, regulando a glicose com base em dados de monitoramento [8].

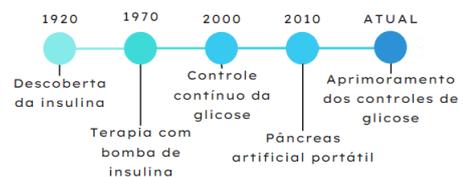


Fig. 3. Linha do tempo sobre a origem do pâncreas artificial.

A partir dos anos 2010, houve um foco crescente na criação de sistemas de pâncreas artificial destinados ao uso em ambientes externos. Esses sistemas combinam dados de monitoramento contínuo de glicose com algoritmos de controle avançados para calcular e administrar insulina e, em alguns casos, glucagon, com o objetivo de manter os níveis de glicose dentro de faixas específicas [9]. Algoritmos de controle baseados em lógica fuzzy, controle preditivo baseado em modelos (MPC) e controladores PID foram explorados para encontrar a melhor maneira de simular a função pancreática [8].

Atualmente, a pesquisa e o desenvolvimento de sistemas de pâncreas artificial continuam a avançar, com o objetivo de fornecer aos pacientes com diabetes tipo 1 uma maneira mais eficaz e automatizada de controlar seus níveis de glicose. À medida que a tecnologia avança e os estudos clínicos demonstram sua eficácia, o pâncreas artificial está cada vez mais próximo de se tornar uma realidade tangível, transformando a gestão do diabetes e melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Nesse contexto, este artigo coloca como relevância o

desenvolvimento do pâncreas artificial, a partir de uma revisão de narrativa do princípio de funcionamento desse dispositivo. Dessa forma, serão detalhados os seguintes componentes fundamentais do dispositivo: bomba de insulina, monitoramento da glicose e controle da insulina.

## II. Bomba de insulina

No final da década de 1970, as primeiras bombas de insulina foram desenvolvidas, demonstrando imediatamente o potencial de melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos de pacientes com diabetes. Desta forma, tanto aqueles que adotam sistemas de circuito aberto quanto os de circuito fechado híbrido, passaram a receber doses precisas de insulina basal automaticamente ao longo do dia, proporcionando um controle mais eficaz e preciso da diabetes. Isso se diferencia daqueles que optam por métodos mais convencionais, como a aplicação de múltiplas injeções diárias, que demonstram maiores riscos de episódios de hipoglicemia pela dificuldade de serem controlados [8][10].

Após alguns anos, as bombas se tornaram dispositivos eletromecânicos cada vez menores e confiáveis, possuindo componentes os seguintes componentes: reservatório de insulina, conjunto de infusão e um tubo. O reservatório de insulina é conectado à segunda parte descrita, respectivamente, e a um cateter para fornecer insulina continuamente e atender às necessidades diárias [11]. Além disso, possuem programas integrados específicos para o usuário para dispensar insulina em taxas basais (lentas e contínuas) e em doses incrementais (bolus) antes das refeições. Essa característica permite eliminar as variações inerentes associadas à profundidade e aos múltiplos locais que são típicos das injeções subcutâneas convencionais, necessitando ser trocado apenas a cada 2 a 3 dias [12].

As bombas de insulina são usadas, principalmente, em pacientes com diabetes tipo 1 e agora também têm sido amplamente aceitas por pacientes com tipo 2 [13]. De acordo com as diretrizes da Endocrine Society, os pacientes devem passar por uma avaliação de seu estado psicológico, adesão prévia ao autocuidado do diabetes, disposição e motivação para experimentar o dispositivo, além da conveniência das visitas de acompanhamento necessárias antes de sugerir o uso da bomba [14]. Nesse cenário, foram desenvolvidos diferentes modelos para proporcionar maior conforto e flexibilidade aos pacientes com diabetes, dentre eles, destacam-se as bombas de insulina livres de conjuntos de infusão: essas são pequenas, leves e presas à pele com adesivos [15]. Outra abordagem inovadora é a Infusão Contínua de Insulina Intraperitoneal (CIPII), que permite a administração direta de insulina na cavidade peritoneal, sendo mais fisiológica em comparação com as terapias convencionais e uma opção viável para pacientes com diabetes tipo 1 [16]. Também se destaca a recente tecnologia das bombas de infusão com controle alternativo habilitado (ACE), que são interoperáveis e podem ser combinadas com diferentes tecnologias de diabetes.

Apesar do avanço da tecnologia das bombas, complicações relativas ao seu uso ainda persistem, entre elas os episódios de hiperglicemia causado por uma interrupção do

fluxo de insulina, que pode levar a uma condição conhecida como cetoacidose diabética [17]. Outras complicações, embora raras, que podem ser citadas são infecções na pele no local de posicionamento do cateter e falhas das bombas. Estes são menos recorrentes visto que os mecanismos de controle das bombas são plenamente capazes de notificar por meio de alarmes em casos de falha [18]. Nos casos de infecção, um maior cuidado de higiene e assepsia no momento da aplicação é suficiente para evitá-los.

Atualmente no mercado nacional, as marcas que se destacam são a Medtronic 508 e Disetronic HPlus, cuja qualidade dos produtos é satisfatória e conseguem suprir as necessidades de quem utiliza as bombas de infusão de insulina de forma intensiva em seu tratamento. Outras marcas mais modernas como ACCU-CHEK Spirit, Paradigm e Paradigm REAL-Time são capazes de apresentar resultados ainda melhores à medida que a utilização de seus recursos seja adequada [17].

## III. Monitoramento de Glicose

O controle eficaz do diabetes depende, em grande parte, do monitoramento frequente dos níveis de glicose no sangue [19]. Os métodos mais comuns incluem a automonitorização da glicemia capilar (SMBG) e a monitorização contínua da glicose (CGM). O SMBG envolve o uso de um glicosímetro para obter uma pequena amostra de sangue por meio de uma punção no dedo ou outra área do corpo. No entanto, o SMBG falha em detectar episódios de hipoglicemia noturna e hipoglicemia assintomática e, por fornecer leituras instantâneas, pode perder flutuações importantes e significativas da glicose ao longo do tempo [20]. O CGM é uma tecnologia avançada que oferece leituras contínuas e em tempo real dos níveis de glicose no líquido intersticial entre as células da pele. O método consiste no uso de sensores implantados sob a pele do paciente, contendo eletrodos sensíveis à glicose que medem as concentrações de glicose no líquido intersticial. Essas leituras são transmitidas para um dispositivo receptor. Normalmente, utiliza-se sensores eletroquímicos devido à sensibilidade e precisão [21].

Os sistemas CGM são capazes de realizar medições a cada 5 minutos, o que proporciona um amplo conjunto de dados. O CGM apresenta outro benefício significativo ao detectar episódios de hipoglicemia e hiperglicemia, enviando alertas aos pacientes quando os níveis de glicose se encontram fora do intervalo aceitável [19]. Essa abordagem abrangente do monitoramento glicêmico contribui para um melhor controle da doença e uma maior qualidade de vida para os pacientes.

Os desafios relacionados ao desempenho dos CGMs têm representado obstáculos para o avanço das pesquisas em AP [22]. Por consequência, o desenvolvimento de sistemas CGM mais precisos e confiáveis tornou-se uma das principais prioridades nos grupos de pesquisa e desenvolvimento na indústria de tecnologia para diabetes. Apesar dos avanços significativos alcançados desde a introdução dos primeiros dispositivos CGM, ainda são enfrentados desafios relacionados ao tempo de resposta e à precisão das medições [19]. Muitos dos dispositivos disponíveis atualmente exigem

testes de glicose para calibrar o sensor. No princípio da medição eletroquímica, o objetivo é converter o sinal elétrico registrado pelo sistema CGM em um valor de glicose, utilizando uma concentração de glicose no sangue determinada enzimaticamente como referência. Portanto, a calibração do CGM é realizada com base nos resultados de uma medição de uma amostra de sangue capilar, obtida por meio do SMBG [23]. Além disso, a sensibilidade do sensor pode variar com o tempo de uso, tornando necessárias calibrações periódicas. Em alguns desses dispositivos, podem ocorrer desvios transitórios, caracterizados pela perda temporária ou aumento da sensibilidade do sensor, ou perturbações mecânicas. Essas ocorrências apresentam riscos para a administração segura de insulina em sistemas de pâncreas artificial em circuito fechado, uma vez que podem indicar momentos em que os CGMs fornecem dados incorretos. Caso essas informações imprecisas sejam inseridas no controlador do pâncreas artificial, as consequências podem ser fatais para o paciente [22].

Com os contínuos avanços, surgiram CGMs sem a necessidade de calibração, eliminando assim a obrigação de conduzir testes convencionais. A tecnologia do CGM sem calibração utiliza algoritmos avançados para compensar variações na medição e fornecer leituras precisas sem a necessidade de calibração regular. Esses algoritmos são projetados para identificar e corrigir automaticamente possíveis imprecisões ao longo do tempo, garantindo que os resultados sejam confiáveis e seguros [24].

Um sistema de monitoramento instantâneo de glicose (FGM, também conhecido como flash glucose monitoring) foi lançado no mercado, apresentando um tamanho compacto, leve e custo relativamente baixo. Este FGM não necessita de calibração e fornece leituras intermitentes de glicose intersticial, que são acessadas quando digitalizadas pelo usuário através de um receptor [25]. Recentemente, houve uma melhoria significativa na precisão e exatidão da CGM, que agora é suficientemente precisa para ajustes na dose de insulina, detecção de hipoglicemia e avaliação da resposta terapêutica [26]. Um exemplar desse sistema é apresentado na Fig. 4, o sistema de monitorização da glicose FreeStyle Libre™ fash (Abbott Diabetes Care, Witney, Reino Unido). Esse FGM compreende um sensor que é aplicado na parte posterior do braço e inserido sob a pele, avaliando os níveis de glicose no fluido intersticial a cada minuto e automaticamente armazena os dados de glicose a cada intervalo de 15 minutos. O dispositivo de monitoramento apresenta instantaneamente o nível atual de glicose, uma seta de tendência que indica a direção dos níveis glicêmicos, bem como um gráfico exibindo as leituras de glicose das últimas 8 horas [27].



Fig. 4. Sistema de monitoramento de glicose FreeStyle Libre fash (Abbott Diabetes Care, Witney, Reino Unido): sensor, dispositivo leitor e seu display [27].

A grande variação das necessidades de insulina entre indivíduos e ao longo dos diferentes momentos das suas vidas é um das problemáticas que o pâncreas artificial visa resolver. Para tal, o controle das quantidades e do momento no qual o hormônio deve ser administrado é realizado de duas formas principais. O primeiro é o controle unihormonal, projetado para fornecer apenas insulina ao paciente, tendo em vistas as variações dos níveis de glicose no sangue medidos por um sensor contínuo de glicose. O sistema monitora a glicose e usa algoritmos para determinar a quantidade adequada de insulina a ser administrada por meio de uma bomba de insulina. Trata-se de uma abordagem mais simples, pois envolve apenas a administração de insulina, mas pode não ser tão eficiente para evitar hipoglicemias [28]. A segunda abordagem é o controle bihormonal, no qual é administrado o hormônio glucagon além da insulina, assim como em um pâncreas natural. O controle ainda se utiliza dos sensores contínuos, porém eles monitoram os níveis de glucagon além dos níveis de glicose no sangue. Eles são analisados e processados através de algoritmos específicos que ajustam os valores de administração de insulina e glucagon em tempo real, promovendo que os níveis de glicose no sangue se mantenham dentro de uma faixa saudável [29][30].

Um estudo realizado com adultos e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 demonstrou que o PA administrado de forma subcutânea com os dois hormônios melhorou o nível médio de glicose presente no plasma e a percentagem média de tempo com um nível baixo de glicose, e reduziu significativamente os episódios de hipoglicemia [31].

Um segundo estudo, também trabalhando com adultos e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1, aponta que um único algoritmo de controle foi capaz de realizar mudanças no tempo e quantidade das doses automáticas de insulina administrada, porém a adaptação foi muito menor nos adultos, regulando a glicemia e a necessidades de insulina altamente variáveis na dose diária total [32]. A partir dos resultados desses estudos é possível demonstrar a viabilidade de um pâncreas endócrino artificial bihormonal.

## V. Modelos *In Silico*

Para simular os sistemas de controle fechado, os modelos *in silico* têm sido utilizados. Eles têm como benefícios principais a possibilidade de testes em cenários extremos e a verificação da segurança especialmente em relação aos algoritmos de controle. Esses modelos simulam os sistemas fechados e, portanto, envolvem a reprodução, em um ambiente virtual, de: 1) metabolismo humano, com a dinâmica glicose-insulina; 2) sensores de monitoramento de glicose; e 3) bombas de insulina, sendo os dois últimos geralmente subcutâneos [33] [34].

Dentre as características a serem consideradas na simulação dos CGMs, tem-se: o intervalo temporal entre o que é identificado no meio intersticial e no plasma; o viés de calibração; e o ruído aleatório existente. Os parâmetros envolvendo esses quesitos também estão relacionados com os padrões do próprio equipamento, sendo o objetivo da

modelagem a avaliação do pior erro possível dos sensores. Já no caso da bomba de insulina, além do intervalo temporal intersticial (para o transporte da insulina do espaço subcutâneo para o plasma), é importante a reprodução tanto da taxa de infusão basal quanto das descargas extras, aplicadas, por exemplo, após uma refeição [33].

O primeiro modelo *in silico* aprovado pela FDA, em 2008, para a substituição dos testes em animais consistia em um sistema composto por 300 indivíduos simulados, baseado em dados reais e na variação de parâmetros de variabilidade interpessoal relevantes no DM tipo 1. Dessa forma, o sistema era capaz de simular a variação glicose-insulina com grupos que se aproximavam mais à realidade e não considerando somente a média da população [33]. Na sua criação, uma formulação mais simplificada era utilizada para a simulação metabólica da relação entre a insulina e a glicose (chamada de Modelo Mínimo da Cinética da Glicose). Ao longo do tempo, outros fatores foram inseridos para, por exemplo, a contabilização dos efeitos das atividades físicas e da injeção subcutânea de insulina [34]. Nesse contexto, a base principal atual se dá sobre o *Glucose-Insulin Meal Model*, em que a ação da insulina é diretamente ligada à utilização da glicose (sensibilidade à insulina periférica) e à produção do carboidrato de forma endógena (sensibilidade à insulina hepática). Ainda, a utilização da glicose considerada como sendo feita por uma parte insulino-dependente (uso pelo cérebro e eritrócitos) e outra insulino-independente (uso por tecidos periféricos). [33].

Atualmente, esse modelo simula também, com maior precisão, a hipoglicemia e a ação do glugacon [35]. Chamado de Simulador de Diabetes Tipo 1 UVA-PADOVA, ele têm sido empregado em diversos estudos. Toffanin *et al.* mostraram, por exemplo, que bombas de insulina intraperitoniais apresentam uma melhor eficácia no controle de glicose em comparação com as bombas subcutâneas, retirando a necessidade do usuário informar o momento da alimentação. A investigação foi feita por meio de um estudo *in silico* com o UVA-PADOVA para a corroboração de uma observação feita durante um dia no ambiente hospitalar [36].

## VI. Conclusão

Em síntese, pode-se concluir que a alternativa extracorpórea apresentada para o tratamento da Diabetes Mellitus é muito promissora, sobretudo pelo conforto proporcionado aos pacientes, posto que promove a redução significativa na frequência de episódios hipoglicêmicos graves. Todavia, essa tecnologia apresenta desafios que requerem investigação e resolução em estudos posteriores, como a necessidade da troca constante dos catéteres de transporte a cada dois ou três dias.

Nesse sentido, é esperado que, no futuro, essa tecnologia seja encontrada em sistemas bi-hormonais mais inteligentes que se adaptem às necessidades individuais de cada usuário. Além disso, vislumbra-se a evolução contínua dos sistemas CGMs, com a integração cada vez maior entre a inteligência artificial e o aprendizado de máquina com o controle glicêmico, proporcionando previsões mais precisas e ajustes em tempo real. Paralelamente, a miniaturização

e aprimoramento dos dispositivos podem torná-los mais discretos e convenientes para uso diário.

Decerto, é adequado afirmar que os próximos passos para o avanço da qualidade e acurácia desta tecnologia devem continuar buscando praticidade e conforto para os usuários, assim como a acessibilidade financeira ao produto. Também, é de suma importância a capacitação continuada de profissionais da saúde, para que estes estejam constantemente atualizados no que se diz respeito a avanços e mudanças nessas alternativas de tratamento, a fim de orientar adequadamente seus pacientes.

## References

- [1] J. L. Gross, S. P. Silveiro, J. L. Camargo, A. J. Reichelt, and M. J. d. Azevedo, "Diabetes melito: Diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabolgia*, vol. 46, p. 16–26, Feb 2002.
- [2] G. Negri, "Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes," *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol. 41, p. 121–142, Apr 2005.
- [3] J. d. F. Maraschin, N. Murussi, V. Witter, and S. P. Silveiro, "Classificação do diabete melito," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 95, p. 40–46, Aug 2010.
- [4] J. Muzy, M. R. Campos, I. Emmerick, R. S. d. Silva, and J. M. d. A. Schramm, "Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas," *Cadernos de Saúde Pública*, vol. 37, no. 5, p. e00076120, 2021.
- [5] E. Bekiari, K. Kitsios, H. Thabit, M. Tauschmann, E. Athanasiadou, T. Karagiannis, A.-B. Haidich, R. Hovorka, and A. Tsapas, "Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis," *BMJ*, vol. 361, 2018.
- [6] C. Cobelli, E. Renard, and B. Kovatchev, "Artificial Pancreas: Past, Present, Future," *Diabetes*, vol. 60, no. 11, pp. 2672–2682, 2011.
- [7] Medtronic. (s.d.), "MiniMed™ 770G System.." Disponível em: <https://global.medtronic.com/xg-en/healthcare-professionals/products/diabetes/insulin-pump-systems/minimed-770g.html>.
- [8] T. Peyser, E. Dassau, M. Breton, and J. S. Skyler, "The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1311, no. 1, pp. 102–123, 2014.
- [9] P. A. Bakhtiani, L. M. Zhao, J. El Youssef, J. R. Castle, and W. K. Ward, "A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, no. 12, pp. 1065–1070, 2013.

- [10] B. V. Sabina Glumčević, Zerina Mašetić, “Closed-loop artificial pancreas development: A review,” *46th MIPRO ICT and Electronics Convention (MIPRO)*, 2023.
- [11] H. T. Waseem Majeed, “Closed-loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects,” *PubMed*, 2018.
- [12] S. B. K. A. M. A. A. D. Ayman A Al Hayek, Asirvatham A Robert, “Fear of self-injecting and self-testing and the related risk factors in adolescents with type 1 diabetes: A cross-sectional study,” *Diabetes Ther*, 2016.
- [13] H. L. GS, “Insulin delivery devices.,” *Diabetes self management*, 2019.
- [14] T. B. A. E. I. B. H. M. H. M. W. E. W. H. W. Anne L Peters, Andrew J Ahmann, “Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An endocrine society clinical practice guideline,” *J Clin Endocrinol Metab*, 2016.
- [15] B. K. R. Z. B. G. G. F. Lutz Heinemann, Delia Waldenmaier, “Patch pumps: Are they all the same?,” *J Clin Endocrinol Metab*, 2019.
- [16] O. S. Rosa Garcia-Verdugo, Michael Erbach, “A new optimized percutaneous access system for cipii,” *J Clin Endocrinol Metab*, 2017.
- [17] W. J. Minicucci, “Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações,” *Scielo*, 2008.
- [18] R. D. R. L. Jr., “Bomba de infusão de insulina em diabetes melito tipo 1,” *Scielo*, 2006.
- [19] D. Olczuk and R. PriEfer, “A history of continuous glucose monitors (cgms) in self-monitoring of diabetes mellitus,” *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 12, no. 2, pp. 181–187, 2018.
- [20] N. Poolsup, N. Suksomboon, and A. M. Kyaw, “Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (cgm) on glucose control in diabetes,” *Diabetology & Metabolic Syndrome*, vol. 5, pp. 1–14, 2013.
- [21] N. Allen and A. Gupta, “Current diabetes technology: striving for the artificial pancreas,” *Diagnostics*, vol. 9, no. 1, p. 31, 2019.
- [22] A. Garcia *et al.*, “Dexcom g4ap: an advanced continuous glucose monitor for the artificial pancreas,” 2013.
- [23] A. Liebl *et al.*, “Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 2, pp. 500–519, 2013.
- [24] T. Bailey, B. W. Bode, M. P. Christiansen, L. J. Klaff, and S. Alva, “The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system,” *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 17, no. 11, pp. 787–794, 2015.
- [25] U. Hoss and E. S. Budiman, “Factory-calibrated continuous glucose sensors: the science behind the technology,” *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 19, no. S2, pp. S–44, 2017.
- [26] L. Leelarathna and E. G. Wilmot, “Flash forward: a review of flash glucose monitoring,” *Diabetic Medicine*, vol. 35, no. 4, pp. 472–482, 2018.
- [27] DIABETES CARE, “FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system.” Maio 2019; <https://www.diabetescare.abbott/support/manuals/uk.html>.
- [28] A. Bertachi, C. M. Ramkissoon, J. Bondia, and J. Vehí, “Automated blood glucose control in type 1 diabetes: A review of progress and challenges,” *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, vol. 65, no. 3, pp. 172–181, 2018.
- [29] A. Rayannavar, L. M. Mitteer, C. A. Balliro, F. H. El-Khatib, K. L. Lord, C. P. Hawkes, L. S. Ballester, E. R. Damiano, S. J. Russell, and D. D. De León, “The bihormonal bionic pancreas improves glycemic control in individuals with hyperinsulinism and postpancreatectomy diabetes: a pilot study,” *Diabetes care*, vol. 44, no. 11, pp. 2582–2585, 2021.
- [30] G. M. Steil, A. E. Panteleon, and K. Rebrin, “Closed-loop insulin delivery—the path to physiological glucose control,” *Advanced drug delivery reviews*, vol. 56, no. 2, pp. 125–144, 2004.
- [31] S. J. Russell, F. H. El-Khatib, M. Sinha, K. L. Magyar, K. McKeon, L. G. Goergen, C. Balliro, M. A. Hillard, D. M. Nathan, and E. R. Damiano, “Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes,” *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 4, pp. 313–325, 2014.
- [32] F. H. El-Khatib, S. J. Russell, K. L. Magyar, M. Sinha, K. McKeon, D. M. Nathan, and E. R. Damiano, “Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 99, no. 5, pp. 1701–1711, 2014.
- [33] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, and C. Cobelli, “In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes,” 2009.
- [34] B. Kovatchev, “A century of diabetes technology: signals, models, and artificial pancreas control,” *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 30, no. 7, pp. 432–444, 2019.
- [35] C. D. Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli, “The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features,” *Journal of diabetes science and technology*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, 2014.
- [36] C. Toffanin, L. Magni, and C. Cobelli, “Artificial pancreas: In silico study shows no need of meal announcement and improved time in range of glucose with intraperitoneal vs. subcutaneous insulin delivery,” *IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics*, vol. 3, no. 2, pp. 306–314, 2021.