

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA-UNIFOR
CURSO DE BIOMEDICINA
JÚLIA MEIRA BATISTA

O USO DE CÉLULAS TRONCO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 1

FORMIGA-MG
2017

JÚLIA MEIRA BATISTA

O USO DE CÉLULAS TRONCO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS
TIPO 1

Trabalho de conclusão de curso, apresentada ao curso de Biomedicina da UNIFOR-MG, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Mariana Caroliny Ferreira.

FORMIGA-MG

2017

B333

Batista, Júlia Meira.

O uso de células tronco para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1/
Júlia Meira Batista. – 2017.

37 f.

Orientadora: Mariana Caroliny Ferreira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina)-Centro Universitário
de Formiga-UNIFOR, Formiga, 2017.

1. Diabetes Mellitus tipo 1. 2. Células tronco. 3. Imunossupressão.
I. Título.

CDD 616.462

JÚLIA MEIRA BATISTA

O USO DE CÉLULAS TRONCO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS
TIPO 1

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Biomedicina do
Centro Universitário de
Formiga – UNIFOR-MG-, como requisito
parcial para obtenção do título de
Bacharelado em Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Mariana Caroliny Ferreira

Orientadora

Dr.^a Daniela Rodrigues de Faria Barbosa

UNIFOR-MG

Prof^a. Ana Dalva Costa

UNIFOR-MG

Formiga, 31 de Outubro 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, que sempre esteve ao meu lado, me iluminando, guiando e me ajudando a vencer as dificuldades.

Aos meus pais, por toda dedicação, paciência e ajuda em todos esses anos de faculdade.

A minhas irmãs e minha avó, por todo carinho e incentivo.

As minhas amigas Thaynara e Bruna, por toda paciência e ajuda.

Aos meus mestres por todo conhecimento que me foi passado, em especial a minha orientadora Mariana Caroliny Ferreira, por toda dedicação e compromisso.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa importante e decisiva da minha vida.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), é uma doença conhecida mundialmente, é caracterizada pela alta taxa de glicose no sangue, decorrente de uma resposta auto imune contra as células beta pancreáticas, que causa a deficiência de insulina, o que pode levar a várias complicações agudas e/ou crônicas. O tratamento clássico consiste na aplicação de doses de insulina, que controla o nível glicêmico, mas não restaura as células beta pancreáticas, assim não evita o aparecimento de complicações do DM1. Porém um novo tratamento visando o uso de células tronco (CT) que são células indiferenciadas e altamente especializadas, com capacidade de auto renovação, vem sendo estudado para o DM1, onde após esquemas de imunossupressão é usado o transplante dessas células e assim desenvolvendo as células beta pancreáticas, que são as responsáveis pela síntese e secreção de insulina. Esse estudo é de grande importância para a medicina, trazendo resultados satisfatórios, mas que precisam ser aprimorados.

Palavras chaves: Diabetes mellitus tipo 1. Células tronco. Imunossupressão.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1- Formas de neuropatia diabética

22

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Lei de biossegurança sobre o uso de células-tronco embrionárias em pesquisas	28
TABELA 2- Efeito de diferentes terapias imunomoduladoras no tempo livre de insulina em pacientes com diabetes tipo 1 recém-diagnosticados	31

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ADA- Associação Americana de Diabetes
ANTI-GAD- cido glutâmico descarboxilase
AVC- Acidente Vascular Cerebral
CAD- Cetoacidose Diabética
CT- Células Tronco
CTA- Células Tronco Adultas
CTE- Células Tronco Embrionárias
CTH- Células Tronco Hematopoiéticas
CTM- Células Tronco Mesenquimais
DAC- Doença Arterial Corinica
DCCT- Diabetes Control and Complications Trial
DM- Diabetes Mellitus
DM1- Diabetes Mellitus tipo 1
DM2- Diabetes Mellitus tipo 2
DMG- Diabetes Mellitus Gestacional
DVP- Doença Vascular Periférica
EHH- Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar
EV- Via Endovenosa
FDA- Food and Drug Administration
HLA- Sistema Antígeno Leucocitário humano
IAA- Anti-insulina
IAM- Infarto Agudo do Miocárdio
ICA- Anti-ilhota
IDF- International Diabetes Federation
IM- Via Intramuscular
ND- Neuropatia Diabética
NPH- Insulina de ação intermediária
OMS- Organização mundial de saúde

RD- Retinopatia Diabética

RFG- Ritmo de Filtração Glomerular

SBD- Sociedade Brasileira de Diabetes

SC- Via Subcutânea

USP- Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo Específico	14
2.2 Objetivo Geral.....	14
2.3 Justificativa.....	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
4.1 Diabetes Mellitus	16
4.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1.....	17
4.1.1.1 Complicações do DM1	19
4.1.1.2 Complicações Aguda	19
4.1.1.3 Complicações Crônicas.....	20
4.2 Insulina no Tratamento de DM1	23
4.3 Células Tronco	25
4.3.1 Potencial Clínico das Células Tronco.....	26
4.3.2 O Uso de Células Tronco no Diabetes Mellitus Tipo 1.....	28
4.4 Imunossupressão no Tratamento de DM1	30
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que precisa de atenção médica constante, além de informações e educação contínua para com seus portadores, afim de prevenir complicações agudas e a longo prazo, seu cuidado é complexo, necessita de muita atenção e controle (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2003).

Segundo a ADA (2014), o DM é uma doença metabólica que tem como característica a hiperglicemia, resultado do defeito da secreção ou ação da insulina. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos de longo prazo, além de disfunção e falhas de diferentes órgãos. O diabetes tem vários processos patogênicos associados ao seu desenvolvimento e também apresenta diferentes classes clínicas.

Uma das classes clínicas do diabetes em maior evidencia é o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), devido ao seu grande impacto na sociedade, ao número cada vez maior de portadores, mortes prematuras, presença de incapacitação e pela ocorrência de diversas complicações decorrentes do DM1, além do elevado custo financeiro com seu controle e tratamento (MALAQUIAS et al., 2016).

Mesmo com diferentes possibilidades de terapias efetivas, é preciso compreender o quanto o tratamento do DM1 é difícil para seus portadores e familiares, pois frequentemente progride para complicações e sequelas, como amputações, retinopatias, cegueira e assim comprometendo a qualidade de vida dos portadores (ZANETTI, MENDES, 2001). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2015-2016), devido ao DM1 ser caracterizado por insuficiência de insulina, o tratamento medicamentoso é realizado com a reposição deste hormônio, utiliza como base esquemas e preparações variadas e estabelece níveis glicêmicos pré-prandial e pós-prandial a serem alcançados.

O maior desafio no tratamento do diabetes é o uso de uma fonte confiável de insulina que regule constantemente os níveis de glicose no sangue. Os métodos atuais consistem em restaurar uma fonte endógena e/ou implantar uma fonte autóloga ou não de insulina (LOJUDICE, SOGAYAR, 2008).

Ainda de acordo com Lojudice e Sogayar (2008), uma das novas esperanças de tratamento e até cura, para médicos, pesquisadores e portadores de DM1, é o uso de células tronco humanas, já que as células tronco são células progenitoras

auto renováveis que pode se diferenciar em células e tecidos do organismo humano, possui diversas características que as qualificam como uma fonte potencial de terapia celular, que em teoria, possuem capacidade de replicação e podem ser tratadas para se diferenciarem em qualquer tipo celular, como nas células beta pancreáticas que produzem a insulina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Conceituar diabetes mellitus, identificar o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), mostrar sua importância na epidemiologia e na saúde pública, identificar seus sintomas, conceituar e caracterizar as células tronco.

2.2 Objetivos Específicos

Especificar o DM1 e seu tratamento convencional;

Abordar sobre o tratamento da DM1 através do uso de células tronco.

2.3 Justificativa

O diabetes mellitus é uma patologia cada vez mais conhecida e preocupante para a saúde pública, tendo a cada ano um aumento significativo de seus portadores, podendo se apresentar em 4 tipos de formas clínicas. Uma de suas formas clínicas é o diabetes mellitus tipo 1, que atinge cerca de 10% da população mundial, esse tipo de diabetes ocorre quando o próprio sistema imune do indivíduo destrói as células que produzem insulina, assim tornando os portadores de DM1 dependentes do uso de insulina. Estudos recentes mostram que as células tronco, podem ser utilizadas no tratamento do DM1, assim trazendo inovação ao tratamento e esperança na melhoria de vida de seus portadores. Em pesquisas realizadas com portadores de DM1 recém diagnosticados, que foram submetidos ao tratamento com o uso de células tronco, mostram resultados satisfatórios, muitas vezes até extinguindo a reposição de insulina. O presente estudo visa esclarecer a importância do conhecimento do DM1 e da importância do estudo de células tronco para o tratamento de seus portadores.

3 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi desenvolvida uma pesquisa qualitativa descritiva, por meio de uma revisão bibliográfica, baseada em material coletado em livros, teses, revistas, artigos científicos e periódicos.

Além desses recursos, foram utilizadas pesquisas eletrônicas, nas quais foram coletados dados por meio de Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e Medline, em língua portuguesa e inglesa. Os critérios de inclusão do material pesquisado foi a sua correlação com o tema proposto pelo trabalho de pesquisa.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma patologia de diferentes etiologias que apresenta em comum a hiperglicemia, que é caracterizada pela deficiência de insulina nos tecidos alvos que podem ser a consequência de defeito na ação e/ou na secreção de insulina pelo pâncreas (PAIVA, 2001).

Segundo Rocha et al. (2006) são os mecanismos homeostáticos que mantêm os níveis de glicose sanguínea, o nível deste controle é realizado por dois hormônios reguladores produzidos no pâncreas, o glucagon produzido pelas células alfa das ilhotas de Langerhans que é responsável pelo estímulo da gliconeogênese pelo fígado nos períodos de jejum e a insulina que é produzida pelas células beta pancreáticas, e estimula a captação e utilização da glicose pelos músculos esqueléticos, cardíaco e pelos adipócitos, após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos. Quando não ocorre homeostasia no metabolismo de carboidratos e lipídeos decorrentes da não regulação apropriada de insulina, os níveis de glicose sanguínea em jejum e pós-prandial aumentam, e se este desequilíbrio homeostático não for cessado e continuar ocorrendo por um longo período de tempo, o sistema endócrino será exposto a uma sobrecarga e também ocorrerá o aumento de distúrbios metabólicos, que irá resultar em hiperglicemia e que poderá evoluir para o DM.

“Nas últimas décadas, o diabetes mellitus tem se tornado um sério e crescente problema de saúde pública, devido ao aumento de sua prevalência, morbidade e mortalidade” (COBAS, GOMES, 2010, p. 69).

Atualmente estima-se que a população mundial de portadores de DM, seja de 387 milhões de pessoas e que alcance até 2035 o valor de 471 milhões de portadores. Esse aumento de portadores de DM na maioria dos casos é em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, pela alta prevalência de obesidade e sedentarismo, e pela maior sobrevivência de portadores de DM (SBD, 2015-2016).

Em 1997, a Associação Americana de Diabetes (ADA), propôs uma classificação de DM, tendo como base sua fisiopatologia, onde o DM foi separado em 4 classes clínicas:

- Diabete mellitus tipo 1 (DM1): que é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, levando a uma deficiência de insulina;
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): que é a forma presente em 90 a 95% dos casos e é caracterizada por defeitos na ação e secreção da insulina, e na regulação da produção hepática de glicose;
- Outros tipos de diabetes: é a forma menos comum de DM, pode ser causadas por defeitos genéticos na função das células beta, na ação da insulina, por doenças do pâncreas exócrino, infecções, entre outros;
- Diabetes mellitus gestacional (DMG): que é qualquer intolerância à glicose, com início durante a gestação.

Eliminando assim termos como insulino-dependentes e insulino-independentes. Sendo essa classificação também adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela SBD (COBAS; GOMES, 2010).

Devido á cronicidade, gravidade das complicações e as formas necessárias de controle, o DM se torna uma doença que implica inúmeros gastos para os indivíduos afetados, suas famílias e também para os sistemas de saúde (SBD, 2015-2016).

Ainda de acordo com a SBD (2015-2016) o diagnóstico para o DM tem três critérios com o uso de glicemia:

- ✓ Glicemia em jejum: ≥ 126 mg/dl;
- ✓ Duas horas após o uso de 75 gramas de glicose casual: ≥ 200 mg/dl;
- ✓ Glicose casual: ≥ 200 mg/dl, apresentando sintomas clássicos de DM como poliúria, polidipsia e perda de peso não explicada.

4.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

O DM1 pode ser subdividido em DM1 autoimune ou tipo 1A e DM1 idiopático ou tipo 1B. O DM1 autoimune é o resultado da destruição autoimune das células beta pancreáticas, causando a deficiência de insulina e conseqüentemente a hiperglicemia. Já no DM1 idiopático, não há uma etiologia específica que seja conhecida, está presente na minoria dos casos e se caracteriza pela ausência de marcadores autoimunes contra as células beta pancreáticas, e não está associado a haplótipos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) (SBD, 2015-2016).

Para Sesterheim, Saitovitch e Staub (2007), o DM1 autoimune apresenta quatro formas clínicas, sendo a primeira o estado pré-clínico com a autoimunidade dirigida contra as células beta pancreáticas, tendo uma diminuição aguda e progressiva de insulina à glicose intravenosa ou oral, a segunda forma clínica é o início do diabetes clínico, a terceira é a remissão transitória e a quarta é o diabetes associado a complicações que podem ser agudas ou crônicas e podem levar ao óbito. No estágio pré-clínico estão presente auto anticorpos anti-ilhotas pancreáticas, os autos anticorpos presentes no desenvolvimento do DM1 são:

- O anticorpo contra a enzima ácido glutâmico descarboxilase (Anti-GAD): que pode ser detectado anos antes da instalação da doença, e é um dos antígenos mais importantes envolvidos na patogênese;
- O anti-ilhota (ICA): que é o indicativo de atividade da doença, sendo positivo em 80% dos portadores de DM1 com tempo de doença inferior a 5 anos, caindo sua sensibilidade no diagnóstico após esse tempo;
- Anti-insulina (IAA): que é um anticorpo que pode aparecer de forma espontânea ou após o uso de insulina, sendo que 100% dos portadores de diabetes o apresentam com menos de 5 anos de diagnóstico, caindo para 62% com 5 a 15 anos de doença e para 15% após 15 anos de diagnóstico.

Esses anticorpos juntamente com os antitirosina fosfatases IA-2 e IA-2B são os marcadores relacionados com o desenvolvimento de DM1, estando presentes em 85% a 90% dos casos de indivíduos que apresentam hiperglicemia em jejum no início da doença.

A etiologia do DM1 embora seja sempre estudada, permanece não elucidada quanto aos mecanismos envolvidos na iniciação, progressão e destruição das células autoimunes. O desenvolvimento de DM1 pode envolver fatores genéticos e ambientais, sendo que nos fatores genéticos os principais genes envolvidos são os do sistema HLA de classe 2, já entre os fatores ambientais que podem potencializar o desencadeamento de DM1, está certas infecções causadas por vírus, fatores nutricionais como a introdução de leite bovino precocemente, deficiência de vitamina D, entre outros (FERNANDES et al., 2005; SBD, 2015-2016).

O DM1 é considerado uma das doenças crônicas mais comuns em crianças e adolescentes, podendo ter seu desenvolvimento em qualquer faixa etária, mas sendo mais notório antes dos 20 anos, sendo o responsável por 90% dos casos de diabetes na infância, porém apenas 50% desses casos são diagnosticados antes

dos 15 anos, de acordo com dados epidemiológicos publicados no atlas de diabetes 2013 da International Diabetes Federation (IDF) há cerca de 500 mil crianças com DM1 no mundo (SESTERHEIM, SAITOVITCH, STAUB, 2007, SBD 2015-2016).

As manifestações clínicas clássicas apresentadas no DM1 são a poliúria, polidipsia, noctúria e alguns portadores podem apresentar anorexia, emagrecimento progressivo, astenia, fadiga, caibras, dores abdominais, desidratação, hipotensão arterial, alterações oculares como retinopatias, cetoacidose presente como manifestação inicial em 30% dos casos e diabetes autoimune latente do adulto (LADA) que é uma forma especial de DM1, sendo seu início e progressão mais lento, apresenta auto anticorpos GAD, IAA e IA2 e muitas vezes pode ser erroneamente diagnosticado como DM2 (PORTO, 2016).

Para a SBD (2015-2016), o período de tempo que determina o DM1 geralmente está entre a 1^o e a 6^o semana, em pacientes que apresentam sinais e sintomas característicos, o diagnóstico é simples sendo confirmado pela glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl ou glicemia casual de ≥ 200 mg/dl.

4.1.1.1 Complicações do DM1

O DM1 pode apresentar diferentes complicações, podendo ser complicações agudas: que são o resultado de intercorrências médicas e de falhas terapêuticas, como hipoglicemia, cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. E também pode apresentar complicações crônicas: que são decorrentes do controle inadequado do DM1, do tempo de evolução e de fatores genéticos, que podem ser complicações crônicas microvasculares, como nefropatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética e o pé diabético, e complicações crônicas macrovasculares, como doença arterial coriônica, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (GALLEGO, CALDEIRA, 2007; TSCHIEDEL, 2014).

4.1.1.2 Complicações Aguda

A hipoglicemia ocorre em indivíduos portadores de DM1 e DM2, e está associada ao uso de fármacos como hipoglicemiantes orais e o uso de insulina em doses exageradas, mas também pode ocorrer devido a períodos prolongados de

jejum e pela prática de exercícios físicos por longos períodos de tempo e sem monitorização, onde irá apresentar valores glicêmicos baixos. Quando apresentado um nível glicêmico menor que 60 mg/dl, podem ocorrer sintomas de uma reação hipoglicêmica como: sensação de fome, fraqueza, cansaço, dificuldade de raciocínio, sudorese intensa e exagerada, tremores, sonolência, visão turva e confusão mental, que pode se agravar e evoluir para a perda total de consciência (ROPELLE, ROCHETE; 2013).

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), são as complicações agudas de maior gravidade que podem ocorrer em portadores de DM, tanto do tipo 1, quanto do tipo 2. O que ocorre na CAD e EHH é uma redução na concentração efetiva de insulina circulante no organismo, e que está associada a liberação excessiva de hormônios contra reguladores, como o glucagon, as catecolaminas, cortisol e o hormônio do crescimento. Com essas alterações hormonais é desencadeado um aumento da produção hepática e renal de glicose, e também a redução de sua captação nos tecidos periféricos sensíveis à insulina, o que resulta em hiperglicemia e como consequência, em hiperosmolaridade no espaço extracelular. Devido a deficiência de insulina pelo aumento dos hormônios contra reguladores, há uma liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo, que ao chegarem no fígado irão ser oxidados em corpos cetônicos, onde irá resultar em cetonemia e ácidos metabólica, que é o caso da CAD, já no EHH a concentração de insulina que é inadequada para promover a utilização de glicose nos tecidos periféricos, é suficiente para suspender a lipólise acentuada e a cetogênese. Tanto na CAD como no EHH os fatores precipitantes são em sua maioria estados infecciosos, sendo as infecções mais comuns as do trato respiratório superior, as pneumonias e as infecções de vias urinárias e em ambas complicações se observam sinais de desidratação e glicosúria em graus variados, diurese osmótica, perda de fluidos e eletrolíticos (NETO, PIRES, 2010).

4.1.1.3 Complicações Crônicas

A nefropatia diabética, segundo Salgado et al., (2004) é caracterizada por albuminúria persistente, que evolui para um quadro de proteinúria, síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica. É uma complicação que raramente irá aparecer em um portador de DM1 com menos de 10 anos de duração da doença,

sendo seu pico de incidência de 10 a 20 anos de duração de DM1, porém a duração de DM1, não é capaz de explicar o desenvolvimento da nefropatia, o que sugere que essas complicações renais, são devidos a fatores genéticos. A nefropatia diabética pode ser classificada em 4 estágios principais:

- Estágio 1- onde se observa uma hiperfiltração, com o aumento do ritmo de filtração glomerular (RFG) e normoalbuminúria, além do aumento dos rins;
- Estágio 2- microalbuminúria ou nefropatia inicial, onde a albumina estará entre 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24h e o RFG vai estar elevado de início, mas decaindo quando a albuminúria alcançar valores maiores que 70 mg/min;
- Estágio 3 - Proteinúria ou nefropatia clínica, onde a excreção urinária de albumina atinge valores superiores a 200µg/min ou 300mg/24h, e se observa há uma queda progressiva do RFG, além do aparecimento de hipertensão;
- Estágio 4 - Nefropatia terminal, são os pacientes em insuficiência renal crônica e que estão em programas de diálise e transplante renal.

Retinopatia diabética (RD), é uma das principais complicações do DM e uma das principais causas de cegueiras em pessoas de 20 a 74 anos, mais de 90% dos portadores de DM1 com 20 anos ou mais de doença, irão apresentar algum grau de retinopatia. Alguns fatores como o tempo de duração do DM e o ineficiente controle glicêmico são os principais responsáveis para o desenvolvimento e gravidade da RD (SBD, 2015-2016). Segundo Côrrea e Junior (2005), a retinopatia diabética é uma manifestação retiniana de uma micro angiopatia sistêmica generalizada, que pode ser observada na forma de edema retiniano, micro aneurismas capilares, hemorragias e exsudatos, podendo apresentar três estágios, o estágio inicial que apresenta todas as características da retinopatia e o estado pré-proliferativo onde apresenta exsudatos algodonosos ou área de infarto retiniano com isquemia progressiva e o estado proliferativo que é caracterizado por neovascularização da retina, disco óptico e íris, o que pode desencadear hemorragia vítrea e deslocamento da retina o que leva a cegueira.

Neuropatia diabética (ND) de acordo com Dias e Carneiro (2000), são síndromes heterogêneas e complexas que estão associadas a perdas progressivas de fibras nervosas do sistema nervoso periférico somático e autonômico que levam a sequelas devastadoras entre portadores de DM. Os portadores de DM1 geralmente apresentam a ND com cinco anos ou mais de diagnóstico, sendo uma complicação precoce e de alta prevalência. A ND se apresenta de múltiplas formas,

no QUADRO 1 é possível ver a classificação da ND de acordo com o padrão de distribuição dos nervos afetados.

Quadro 1- Formas de neuropatia diabética

Neuropatia diabética	
Tipos	Subtipos
Polineuropatia periférica	Simétrica distal Autonômica Dolorosa aguda Desmielinizante inflamatória crônica
Monoreupatias múltiplas	Proximal dos membros inferiores Neuropatia troncular Polirradiculopatia
Monoreupatias	Monoreupatias cranianas Síndromes de Aprisionamento

Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/actafisiologica/article/view/102254/100636>

De acordo com Ciafa et al., (2011), uma das ND mais comuns são as que afetam os pés, conhecido popularmente por pé diabético, que pode causar ulcerações e amputações dos pés ou membros inferiores, apresentam sinais e sintomas como:

1. Sensoriais: queimação, pontadas, agulhadas, formigamentos, dormência e dores que podem variar de leve a forte intensidade, além de sensações de frio e câibras;
2. Motores: atrofia da musculatura intrínseca do pé, além de deformidades como dedos em martelos, dedos em garras, pé cavo, proeminências ósseas, calos e úlceras plantares;
3. Autonômicos: pés ressecados e com fissuras, hiperemia, hipertermia, edema e alterações ungueais.

Segundo Triches et al.,(2009), o DM1 é um fator de risco para o desenvolvimento de complicações como doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica (DVP), sendo essas

complicações uma das principais causas de morte nos portadores de DM. Portadores de DM1 com DAC tem uma sobrevida menor, com maior risco de recorrência, além de pior resposta ao tratamento que for proposto, podendo levar ao infarto agudo do miocárdio (IAM), já o AVC se manifesta em portadores de DM1 em idade inferior aos não portadores de DM, além de ter o risco maior de recorrência, demência e mortalidade, sendo as mulheres as mais acometidas, e em relação ao DVP a duração do DM e a hiperglicemia aumentam a gravidade e também afetam a distribuição de aterosclerose em membros inferiores e as lesões ateroscleróticas apresentam calcificações vasculares com maior frequência do que em pacientes não portadores de DM.

4.2 Insulina no Tratamento do DM1

O tratamento de DM1 tem como base a utilização de insulina, assim como o monitoramento dos níveis glicêmicos, cuidados nutricionais, realização de atividades físicas e suporte psicológico e social para os portadores e suas famílias (OLIVEIRA et al., 2013).

A insulina é um hormônio anabólico, que é essencial para a homeostase de glicose, do crescimento e diferenciação celular, é secretado pelas células beta das ilhotas pancreáticas em resposta há glicose e aminoácidos circulantes no organismo após refeição, atua reduzindo a produção hepática de glicose e aumentando a captação periférica de glicose, também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos, assim como aumenta a síntese e inibe a degradação proteica (CARVALHEIRA, ZECCHIN, SAAD, 2002).

O uso de insulina em portadores de DM1, deve ser iniciado assim que for realizado o diagnóstico, estudos feitos pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostra que portadores de DM1 que se submeteram a tratamento com três ou mais doses diárias de insulina com ações diferentes ou com sistema de infusão contínua de insulina, é eficaz em reduzir as complicações do DM1 (SBD, 2015-2016).

Ainda de acordo com a SBD (2015-2016) o tratamento insulínico do DM1 pode ser realizado com diferentes tipos de ação, como o uso de seringa, caneta ou pelo sistema de infusão contínua de insulina. A dose total de insulina preconizado em portadores de DM1 diagnosticado recentemente é de 0,5 a 1 U/kg/dia, porém em alguns casos são necessárias doses maiores de insulina para se recuperar o equilíbrio metabólico, assim a dose diária vai depender da idade, peso, tempo de duração e fase do DM1, do estado do local onde se é aplicado a insulina, da ingestão de alimentos, do monitoramento de HbA1c, assim como da rotina diária e da prática de atividades físicas.

A insulino terapia no DM1 começou com o uso de insulina regular/ de ação rápida com múltiplas aplicações diárias, porém após a chegada de insulinas de ação intermediária e de ações prolongadas, passou a diminuir o número de aplicações diárias (PIRES, CHACRA, 2008).

Segundo Porto (2016) o tratamento insulínico no portador de DM1 pode ser de diversos tipos, como:

- Insulinas de ação lenta: tem duração de 18 a 24 horas, não tem picos de ação e tem menores variações interindividuais e intraindividuais, normalmente sua aplicação é de uma vez ao dia e quando comparada a insulina de ação intermediária, apresenta menor incidência de hipoglicemias noturnas;
- Insulina de ação intermediária (NPH): tem duração de 12 a 16 horas, tendo seu efeito máximo entre 6 a 8 horas após sua administração, com grande variação interindividual e intraindividual, normalmente é aplicada duas a três vezes ao dia;
- Insulina de ação rápida: tem duração de 2 a 4 horas, tendo seu efeito máximo entre a primeira e segunda hora e seu início de ação sendo dos 30 a 45 minutos, devendo ser aplicada 30 minutos antes das refeições principais como correção da hiperglicemia prandial, sendo utilizada também para a hiperglicemia aguda e cetoacidose diabética;
- Insulina de ação ultrarrápida: duração de 1 hora, com início de ação entre 10 e 15 minutos, usado para controle da glicemia pós-prandial;
- Pré-misturas de insulina: contém insulinas NPH, de ação rápida ou ultrarrápida, usada para desestimular seu uso no DM1;
- Esquemas de insulinoterapia: variam de 2 até 5 aplicações diárias com combinação de insulinas NPH, rápidas e ultrarrápidas, necessitando sempre de monitoramento glicêmico domiciliar e contagem de carboidratos;
- Bomba de insulina: indicada para casos selecionados, é a infusão contínua subcutânea de insulina de ação ultrarrápida.

A insulina pode ser administrada em diferentes vias, segundo Vilar, et al., (2001), como por via subcutânea (SC), via intramuscular (IM) ou via endovenosa (EV), porém quando a insulina é administrada pela via SC, podem ocorrer alterações na sua biodisponibilidade, sendo as mais importantes:

- a) O local da injeção- pois a velocidade da absorção da insulina varia de acordo com o local que foi administrada;
- b) Velocidade de absorção- que pode ser acelerado devido ao aumento do fluxo sanguíneo no local da injeção, que pode ser o resultado de movimentação do membro onde foi injetado a insulina, ou a massagens no local após a injeção;
- c) Profundidade da injeção- pois quando é injetada logo abaixo da pele se tem uma absorção mais rápida, do que se for aplicada na gordura subcutânea.

4.3 Células Tronco

As células tronco (CT) segundo Garcia e Fernández (2012), são células com potencial prolongado ou ilimitado de auto renovação que tem a capacidade de dar origem a pelo menos um tipo de célula diferenciada. As CT são classificadas em relação a sua plasticidade como CT totipotente que é relacionado a capacidade de uma única célula em se dividir e dar origem a todas as células especializadas do organismo, pluripotentes que são as células capazes de se diferenciar em qualquer um dos tecidos embrionários, o endoderma, mesoderma ou ectoderma, e as multipotentes que são encontradas nos tecidos adultos e possuem uma plasticidade menor, diferenciando-se em células oriundas do seu próprio folheto embrionário de origem. As CT também são classificadas conforme sua origem como células tronco embrionárias (CTE) e células tronco adultas (CTA).

- CTE: são as células coletadas da camada interna do blastócito, que se formam 5 dias após a fertilização, são células pluripotentes podendo originar qualquer tipo de célula que compõem o organismo adulto, sua utilização em tratamentos clínicos é muito mais restrita em relação as CTA, sendo apenas as células diferenciadas derivadas de CTE administradas em pacientes
- CTA: são células indiferenciadas encontradas em diferentes tecidos como pulmão, coração, medula óssea, entre outros, são células com capacidade de auto renovação, sendo classificadas como multipotentes podendo se diferenciar em tipos de células especializadas, que servem para manter a integridade e regeneração dos tecidos onde são encontradas.

Todos os tecidos do organismo humano têm seu próprio compartimento de CT, que são os responsáveis por substituir células que morrem por processos fisiológicos e/ou patológicos. Para Junior, Odongo e Dulley (2009), a medula óssea é o tecido que apresenta células tronco mais bem estudado, sendo fonte de células tronco hematopoiética (CTH) e células tronco mesenquimais (CTM).

Ainda de acordo com Junior, Odongo e Dulley (2009), as CTH são células com capacidade de auto renovação, além de se diferenciarem em células especializadas do tecido sanguíneo e células do sistema imune, as CTH são as CTA mais bem caracterizadas e conhecidas, e sua obtenção é feita a partir da medula óssea, do cordão umbilical e do sangue periférico. A CTH é muito utilizada para fins terapêuticos e é uma das modalidades de terapia celular de maior eficácia ao longo

dos anos no tratamento de patologias em crianças e adultos, como nos casos de leucemia mieloide aguda, câncer de ovário, anemia falciforme, entre outros. Já as CTM segundo Bydlowski, et al., (2009), são um grupo de células clonogênicas que estão presentes no estroma da medula óssea, que são capazes de se diferenciarem em várias linhagens de células do tipo mesodérmico, e em alguns tipos celulares não mesodérmicos, como as células neurais ou hepatócitos. As CTM podem ser encontradas não só na medula óssea, mas também em tecidos mesenquimais presentes em todos os órgãos do corpo, fornecendo suporte estrutural, além de regular a passagem de células através dos tecidos, são utilizadas em terapias para o tratamento de doenças com Alzheimer, doenças do coração, entre outros.

4.3.1 Potencial Clínico das Células Tronco

As CTE em alguns países são normalmente utilizadas a partir dos blastócitos que são muitas vezes gerados em clínicas de fertilização, onde são doados pelos casais para a realização de pesquisas com fins terapêuticos. As CTE apresentam grande plasticidade, sendo capazes de originar diferentes tecidos, devido ao fato do blastócito ser o responsável por originar todos os órgãos do corpo humano, porém devido a grandes polêmicas relacionadas ao seu uso ao redor do mundo, principalmente em relação a questões de ética, devido á necessidade de nos estudos com CTE haver a destruição dos embriões, tem se dificultado muito as pesquisas e com isso os resultados da utilização de CTE em pesquisas de tratamento de algumas patologias (PRANKE, 2004). No quadro abaixo se encontra a lei de biossegurança que regulamenta as pesquisas com CTE no Brasil.

Tabela 1: Lei de biossegurança sobre o uso de células-tronco embrionárias em pesquisas

LEI DE BIOSSEGURANÇA (LEI N.11.105 DE 24/03/2005)

Art. 5: É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

Sejam embriões inviáveis

- Congelados há 3 anos ou mais
- Consentimento dos genitores
- Pesquisas que utilizam essas células deverão submeter seus projetos a comissões de ética em pesquisa

Disponível em: SBD 2014/2015 <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/011-Diretrizes-SBD-Transplante-Celulas-pg370.pdf>

Já as CTA ao contrário das CTE são mais facilmente obtidas, conhecidas e controladas, embora tenha uma plasticidade bem menor, sendo utilizadas tanto em pesquisas para fins terapêuticos como para tratamento de algumas doenças. As CTA são mais utilizadas na restauração ou substituição de tecidos que foram danificados por doenças ou lesões. Há algum tempo as CTH já são utilizadas para tratamentos de doenças hematológicas, agora mais atualmente as CT começaram a ser empregadas em outros tipos de doenças, como doenças do fígado, ossos, doenças autoimunes, do coração, doenças neurológicas, entre outras e não apenas nas hematológicas, gerando assim um considerável número de estudos pré-clínicos e clínicos que já foram ou estão sendo realizados, porém em nível clínico não há ainda como permitir conclusões sobre a eficácia dos tratamentos, revelando assim a necessidade de mais estudos na área, para poder chegar a conclusões confiáveis, embora os resultados já apresentados sejam muito promissores (Garcia e Fernández, 2012).

4.3.2 O Uso de Células Tronco no Diabetes Mellitus Tipo 1

O uso de CT na medicina regenerativa é uma grande esperança para a cura de diversas doenças, incluindo o DM1. A capacidade de auto renovação e diferenciação das CT, as torna uma fonte potencial para a geração de novas células beta pancreáticas das ilhotas de Langerhans para o tratamento de DM1, pois podem impedir a destruição total das células pancreáticas produtoras de insulina e induzir respostas clínicas significativas e prolongadas no DM1. A terapia celular com CT

está sendo testada em modelos experimentais, porém ainda há poucos estudos publicados utilizando a abordagem em seres humanos (ANDRADE, et al., 2010).

Segundo Lojudice et al., 2008, estudos recentes foram feitos em camundongos que mostraram que células-tronco embrionárias podem ser induzidas a se transformarem em células beta produtoras de insulina e outras pesquisas indicam que essa estratégia pode ser também possível utilizando-se células tronco embrionárias humanas. Desta forma, o transplante de pâncreas seria eliminado, utilizando como alternativa as células produtoras de insulina.

Segundo Voltarelli et al., (2009), em 2003 a faculdade de medicina de Ribeirão Preto-USP, iniciou um estudo inédito mundialmente utilizando imunossupressão severa, seguida de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em paciente com DM1 recém diagnosticados.

O método consiste na coleta de CTH do próprio paciente, através da veia periférica, onde em seguida as mesmas são congeladas, duas semanas após a coleta, inicia-se uma imunossupressão que consiste na administração endovenosa de ciclofosfamida e globulina antitimocitária por cinco dias, que tem como intuito destruir completamente o sistema imunológico “falho” da pessoa com DM1 através de quimioterapia, após essa imunossupressão é feito o transplante autólogo das CTH do próprio paciente, acontecendo um “reset imunológico”, fazendo com que assim o sistema imunológico para de agredir as células beta pancreáticas, as células que não foram destruídas são induzidas a produzir insulina de forma adequada novamente. Os pacientes submetidos a esses estudos não foram curados, mas tiveram o DM1 controlado, atualmente os mesmos passam por reeducação alimentar, e passam por monitoramento de glicemia diariamente, além de praticarem atividades físicas regularmente (COURI, 2016).

Ainda de acordo com Couri (2016), os resultados obtidos nesse estudo foram muito promissores, das 25 pessoas que participaram do processo, 21 deixaram de usar insulina em algum momento, sendo que 3 mantiveram a liberdade de não usar continuamente e 18 pararam de usar temporariamente, a maioria dos pacientes que voltaram com a administração de insulina, voltaram com pequenas doses e utilizando apenas uma vez ao dia. Já nos exames laboratoriais o pâncreas dos pacientes passou a ter um maior e melhor desempenho após o transplante.

Segundo Curcioli e Carvalho, 2010, a infusão de células-tronco hematopoiéticas de medula ou sangue periférico podem causar complicações como:

alterações cardíacas, dispneia, náuseas, vômitos, reações alérgicas, hipotensão, hipertensão, tremores, febre, dor torácica, sensação de constrição em laringe, cólica abdominal e exalação de um odor característico, por 24 a 36 horas. Alguns locais administram medicações antes da infusão, como difenidramina, hidrocortisona, para minimizar o desconforto. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam reações adversas após infusão, como a náusea e vômito.

Ainda de acordo com Couri 2016, apesar dos promissores resultados do estudo, ainda trata-se de uma pesquisa que envolve riscos do uso da quimioterapia, pois a mesma promove queda de cabelos, vômitos, náuseas e pode levar a infertilidade, após a indução desta “falha” imunológica, o sistema imunológico recém regenerado do paciente, ainda não é maduro e isto pode o predispor a um maior risco de infecções, além de não se saber ao certo que resultados a utilização de células tronco ao longo prazo podem trazer ao organismo.

Em 2011, foi feita uma mudança no protocolo da pesquisa, devido a vários dos pacientes terem que voltar a usar insulina, mesmo que em pequenas quantidades, nessa mudança o esquema de imunossupressão foi intensificado. O perfil dos voluntários que participam desta pesquisa são idade acima de 18 anos e com o diagnóstico de DM1 com menos de 5 meses, devido a esses pacientes ainda terem uma parte do pâncreas que funcione, o que é determinante para o sucesso terapêutico da pesquisa (COURI, 2016). Ainda em 2011, a pesquisa sobre células tronco iniciada no Brasil, foi aprovada pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), que regula remédios e alimentos, além de o estudo ter sido aprovado na Europa, onde atualmente coordenam um estudo multicêntrico internacional envolvendo Estados Unidos, França e possivelmente em breve Reino Unido.

Segundo Lojudice e Sogayar (2008), o principal desafio que os pesquisadores encontram é obterem um produto celular que seja capaz de adquirir o mais próximo possível as características básicas das células beta pancreáticas, como as vias de detecção de nutrientes, o processamento da insulina e a exocitose regulada, junto com o padrão de expressão do gene de insulina, devem ser características fenotípicas de grande importância na obtenção de um produto celular capaz de restaurar a perda de função do organismo.

A utilização de CTH, ainda apresenta risco de morbidade física e psicossocial e podem ocorrer efeitos secundários, tardios e morte. Ter conhecimento sobre

captação e armazenamento da medula óssea, pode ser importante para a infusão segura, minimizando complicações em transplante de medula óssea (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

4.4 Imunossupressão no Tratamento do DM1

O Tratamento do DM1 sempre consistiu na clássica aplicação de insulina para o controle da glicemia, o tratamento adequado e intensivo de insulina se mostrou capaz de reduzir de 35% a 90% as complicações microvasculares relacionadas ao DM1. Porém em 1998 o estudo do *Diabetes control and complication trial* (DCCT), demonstrou que a preservação de massas de células beta também diminuía muito o risco de complicações crônicas (VOLTARELLI, et al., 2009).

Ainda de acordo com Voltarelli et al (2009), estudos visando a preservação de células beta vem sendo desenvolvidos desde de 1981, quando Eliot e colaboradores utilizaram prednisona em crianças recém diagnosticadas como portadoras de DM1, na tentativa de bloquear a autoimunidade das mesmas. Logo depois foram realizados estudos com azatioprina mais prednisona e ciclosporina em pacientes recém diagnosticados, o resultado destes estudos foram uma menor velocidade de redução, aumento dos níveis de peptídeo C circulantes que está diretamente relacionado as células beta, além de a necessidade de insulina ter sido reduzida no grupo de pacientes tratados em relação ao grupo de pacientes controle, porém pouco indivíduos conseguiram permanecer por algum tempo sem a insulinoterapia e o uso crônico desses medicamentos imunossupressores tem riscos, além da piora de controle metabólico após o fim das terapias, o que limita o uso rotineiro deste tipo de terapias.

Tabela 2 : Efeito de diferentes terapias imunomoduladoras no tempo livre de insulina em pacientes com diabetes tipo 1 recém-diagnosticados.

Terapia imunomoduladora	Duração do tratamento	Número de pacientes livres de insulina*	Período livre de insulina (média)
Prednisona ⁵¹	12 meses	4/17	3 meses
Prednisona + Azatioprina ⁵⁴	+ 12 meses	10/20	1 semana
Azatioprina ⁵²	12 meses	7/13	12 meses §
Azatioprina ⁵³	12 meses	0/24	0
Ciclosporina ⁵⁵	6-24 meses	53/122	10 meses

* Número de pacientes livres de insulina/número de pacientes tratados

§1 paciente permaneceu livre de insulina por mais de 35 meses

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700022.

O estudo da USP também utiliza esquemas de imunossupressão, seguidos por transplante autólogo de CTH, porém seus resultados são muito mais promissores em contraste com outros estudos que utilizam apenas a imunossupressão medicamentosa, onde o número de preservação de massas de células beta são muito maiores, além de um marcado incremento na secreção de peptídeo C no prazo de 29,9 meses ao invés de apenas uma redução na velocidade de queda dos seus níveis, e um melhor resultado em termos de pacientes com insulinoterapia suspensa (VOLTARELLI, et al., 2009).

5 DISCUSSÃO

Devido a suas complicações e o seu controle através do uso de insulina constante por seus portadores, o diabetes mellitus, chama cada vez mais atenção de pesquisadores e estudiosos da área da saúde. Com isso estudos recentes iniciados no Brasil pela USP, envolvem a imunossupressão seguida da utilização de células tronco hematopoiéticas do próprio portador para o DM1, embora apresente resultados animadores, os mesmos ainda não são totalmente satisfatórios e não tem todos os seus benefícios e riscos esclarecidos, além de o grupo de estudo ter a necessidade de ter o DM1 recém diagnosticado.

Por se tratar de um estudo recente, alguns parâmetros necessitam ser levados em consideração, estes se distendem desde a realização do transplante até possíveis complicações, causadas devido a imunossupressão, que o mesmo possa vir trazer ao portador dessa enfermidade.

Embora existam muitas questões a serem estudadas e esclarecidas, o uso de CTH no DM1 demonstrou resultados muito expressivos, como a não utilização de insulina por alguns pacientes a curto e longo prazo, além de mostrar um novo caminho em pesquisas para o DM1, trouxe resultados animadores tanto para a saúde pública, quanto para os seus portadores, e a esperança de um tratamento mais eficaz.

6 CONCLUSÃO

O tratamento do DM1 com insulina, embora eficaz, depende de variáveis, como idade, peso e tempo de duração da doença, além dos inúmeros gastos financeiros gerados com o seu uso contínuo.

No transplante de CTH, observa-se que, apesar das manifestações e complicações oriundas do mesmo, o resultado com a escolha deste procedimento terapêutico mostra-se eficaz, mesmo se tratando de um método recente que necessita de aprimoramento e muito estudo. O custo benefício é satisfatório e proporciona ao indivíduo tratado, qualidade de vida, o que faz com que, o mercado terapêutico, médicos e pesquisadores avancem em busca de novas descobertas, afim de viabilizar o uso de células tronco no tratamento dos portadores de DM1, o que poderá substituir o tratamento insulínico e ser a possível cura do DM1.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, L, J, O., et al., Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus, **Revista de Ciências médicas e biológicas**, Salvador, v.11, n.1, Jan/Abr de 2012. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufba.br:8080/ri/bitstream/ri/11528/1/ffffffffffffffff1525.pdf>>. Acesso em 09 Jun. 2017.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. **Diabetes care**. Estados Unidos, 2003. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s33.full>. Acesso em: 11 Abr. 2017.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. **Diabetes care**. Estados Unidos, 2014. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.short>. Acesso em: 12 Abr. 2017.
- BALDUINO, T., Complicações crônicas do diabetes, **JBM endocrinologia**, Porto Alegre, v. 102, n. 5, set/out 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>>. Acesso em: 02 Mai. 2017.
- BYDLOWSKI, S, P., et al., Características biológicas das células-tronco mesenquimais, **Revista Brasileira de Hematologia**, São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2009nahead/aop3809>>. Acesso em: 09 Jun. 2017.
- CAIAFA, J.S., et al., Atenção integral ao portador do pé diabético, **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v10n4s2/a01v10n4s2>>. Acesso em: 25 Mai. 2017.
- [CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A.; Vias de sinalização da insulina. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, São Paulo, v.46, n. 4, 2002. Disponível em: <\[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302002000400013&script=sci_arttext&tlng=pt\]\(http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302002000400013&script=sci_arttext&tlng=pt\)>. Acesso em: 13 Abr. 2017.](#)
- COBAS, R.A.; GOMES, M.B. Diabetes mellitus. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, Rio de Janeiro, v.9, 2009. Disponível em: <<file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v9s1a09.pdf>>. Acesso em: 12 Abri. 2017.
- CÔRREA, Z. M.S., JUNIOR, R.E., Aspectos patológicos da retinopatia diabética, **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, Porto Alegre, v. 68, n. 3, 2005. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/is_digital/is_0405/pdfs/IS25\(4\)098.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/is_digital/is_0405/pdfs/IS25(4)098.pdf)>. Acesso em: 26 Mai. 2017.
- COURI, C, E., Células Tronco e Diabetes, **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, 2016. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/diabetes-celulas-tronco-tratamento/>>. Acesso em 17 Jun. 2017.
- DIAS, R. J. S., CARNEIRO, A. P., Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia, **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 7, n. 1, 2000. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102254/100636>>. Acesso em: 25 Mai. 2017.

FERNANDES, A.P.M. et al. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. **Revista latino americana de enfermagem**, São Paulo, v. 13, n. 5, set/out de 2005. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/2144/2235>>. Acesso em: 12 Abr. 2017.

GALLEGO, R., CALDEIRA, J., Complicações agudas do diabetes mellitus, **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, Santa Maria, v. 23, n. 5, 2007. Disponível em: <<http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10406/10142>>. Acesso em: 12 Mai. 2017.

JUNIOR, F,C,S., ODONGO, F,C,A., DULLEY, F,L., Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas, **Revista Brasileira de Hematologia**, São Paulo, v. 31, n.1, 2009. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/8939/art_SILVA_JUNIOR_Celulas-tronco_hematopoeticas_utilidades_e_perspectivas_2009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 09 Jun.2017.

LOJUDICE, F.H., SOGAYAR, M.C., Células-tronco no tratamento e cura do diabetes mellitus, **Ciência e saúde coletiva**, São Paulo, v. 13, n. 1, 2008. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/12255/art_LOJUDICE_Celulas-tronco_no_tratamento_e_cura_do_diabetes_2008.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 Abr. 2017.

MALAQUIAS, T. S.M.; A criança e o adolescente com diabetes mellitus tipo 1: desdobrar do cuidado familiar. **Cogitare enfermagem**, Paraná, v. 21, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/42010/27251>>. Acesso em: 13 Abr. 2017.

NETO, D.L., PIRES, A.C., Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus. Aspectos atuais, **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São José do Rio Preto, v. 8, n. 3, Fev 2010. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a011.pdf>>. Acesso em: 20 Mai. 2017.

OLIVEIRA, A.P.L. et al. Experiência de familiares no cuidado a adolescentes com diabetes mellitus tipo 1. **Revista de enfermagem da UFSM**, Santa Maria, v. 3, n. 1, Jan/Abr de 2013. Disponível: <<https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/8074/pdf>>. Acesso em: 13 Abr. 2017.

OLIVEIRA, E, A, C., et al., Percepção de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 Sobre o Transplante de Células-tronco Hematopoéticas, **Psicologia teoria e pesquisa**, Ribeirão Preto, v. 28, n. 4, Out/Dez 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ptp/v28n4/02.pdf>>. Acesso em: 22 Jul. 2017.

PAIVA, C.; Novos critérios de diagnóstico e classificação da diabetes mellitus. **Medicina Interna**, São Paulo, v.7, n. 4, 2001. Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol07/ch6_v7n4a2000.pdf>. Acesso em: 12 Abr. 2017.

[PIRES, A.C.; CHACRA, A.R.](#); A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1. **Arquivo Brasileiro de endocrinologia e metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, 2008. Disponível em: <<http://www.repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/4296/S0004-27302008000200014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. [Acesso em: 14 Abr. 2017.](#)

[PORTO, C.C.](#); **Clínica médica na prática médica**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1º ed., 2006.

PRANKE, P., A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos, **Ciência e cultura**, São Paulo, v. 56, n.3, Jul/Set de 2004. Disponível em: < http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252004000300017&script=sci_arttext&tlng=en>. Acesso em: 09 Jun. 2017.

ROCHA, F. D. et al. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio Grande do Sul, v. 87, n. 2, 2006. Disponível em: < http://rbfarma.org.br/files/pag_49a54_DIABETES_MELLITUS.pdf>. Acesso em: 12 Abr. 2017.

SALGADO, P.P.C.A., et al., Fisiopatologia da nefropatia diabética, **Revista Médica Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 14, n. 3, 2004. Disponível em:< <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v14n3a11.pdf>>. Acesso em: 21 Mai. 2017.

SESTERHEIM, P.; SAITOVITCH, D.; STAUB, H.L.; Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, out/dez de 2007. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1654/7862>>. Acesso em: 12 Abr. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES-SBD; Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes**, São Paulo, 2015-2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 11 Abr. 2017.

TRICHES, C., et al., Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo, **Arquivo Brasileiro de endocrinologia e metabologia**, Porto Alegre, v.53, n. 3, 2009. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n6/02.pdf>>. Acesso em: 27 Mai. 2017.

VOLTARELLI, J, C., Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabete melito do tipo I, **Revista Brasileira de Hematologia**, São Paulo, V.26, n. 1, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbhh/v26n1/v26n1a08.pdf>>. Acesso em 17 Jun. 2017.

VOLTARELLI, J, C., et al., Terapia celular no diabetes mellitus, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n.1, Mai 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700022>. Acesso em: 17 Jun. 2017.

ZANETTI, M.L., MENDES, I.A.C., Análise das dificuldades relacionadas às atividades diárias de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1: Depoimento de mãe. **Revista latino americano de enfermagem**, São Paulo, v. 9, n. 6, Nov/Dez de 2001. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/1613/1658>>. Acesso em: 16 Abr. 2017.