



Juliana de Oliveira Borges

**TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS COM CELULAS TRONCO:
A remissão da insulinoterapia em longo prazo no Diabetes tipo 1**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora da
Universidade Presidente Antônio Carlos,
como exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Juiz de Fora

2019

Juliana de Oliveira Borges

**TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS COM CELULAS TRONCO:
A remissão da insulinoterapia em longo prazo no Diabetes tipo 1**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora da
Universidade Presidente Antônio Carlos,
como exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Me. Nathália Barbosa do
Espírito Santo Mendes.

Juiz de Fora
2019

Juliana de Oliveira Borges

**TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS COM CELULAS TRONCO:
A remissão da insulinoaterapia em longo prazo no Diabetes tipo 1**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

Prof. Dr. Marcella Martins Terra

TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS COM CELULAS TRONCO: a remissão da insulinoterapia em longo prazo no Diabetes tipo 1

TREATMENT OF DIABETES MELLITUS WITH STEM CELLS: long-term remission of insulin therapy in Diabetes type 1

JULIANA DE OLIVEIRA BORGES¹, NATHÁLIA BARBOSA DO ESPÍRITO SANTO
MENDES²

Resumo

Introdução: O padrão ouro para busca da normoglicêmica para diabéticos tipo 1 em um grau grave, implementa no transplante do pâncreas, e o transplante de ilhotas. Com a imensa dificuldade de doadores de órgão e devido à incompatibilidade dos mesmos, estudos foram realizados em torno da doença, em busca de tratamentos que possam suprimir o uso contínuo da insulina. **Objetivo:** Verificar a aplicação das células-tronco (CT) para o tratamento da Diabetes Mellitus (DM) e os principais estudos envolvendo esta terapia. **Métodos:** Ampla revisão bibliográfica nas bases de dados SciELO, BVS/Bireme, Periódicos da CAPES, PubMed e biblioteca digital da USP, com inclusão de artigos publicados nos anos de 2000 a 2019. **Revisão de Literatura:** Na busca da normoglicemia para diabéticos em um grau grave, implementa-se o transplante do pâncreas ou das ilhotas de Langerhans. Com imensa dificuldade de doadores de órgãos e devido à incompatibilidade dos mesmos, diversos estudos têm sido realizados na busca de tratamentos que possam suprimir o uso contínuo da insulina. O Brasil foi pioneiro em realizar estudos com CT em humanos demonstrando que estas têm ótimo potencial para multiplicar e diferenciar em diversas linhagens celulares, inclusive em células beta-pancreáticas (C β). Os resultados da terapia no Diabetes tipo 1 (DM-1) demonstraram a reversão da autoimunidade, promovendo a regeneração de C β . No Diabetes tipo 2 (DM-2), foram favoráveis na melhora da resistência insulínica, além de controlar possíveis complicações da DM. **Considerações Finais:** Após a terapêutica com CT no tratamento da DM, nota-se que grande parte dos pacientes parou de utilizar insulina exógena de forma contínua, diminuindo as restrições típicas que um paciente

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Bióloga, Professora do Curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, mestrado.

diabético deve se submeter. A terapia com CT demonstrou melhores resultados nos pacientes com DM-1, porém novos estudos estão sendo realizados em pacientes com DM-2.

Descritores: Células-tronco. Diabetes Mellitus. Medicina regenerativa. Terapia celular. Ética.

Introduction: The search for treatment for diabetics type 1 to a serious degree, implements transplant of pancreas, and the transplantation of islets. With immense difficulty of donors of organs and with the incompatibility of the same, the studies were carried out around the disease, in search of treatments that can suppress the continuous use of the insulin. **Objective:** To verify the use of stem cells (CT) for the treatment of Diabetes Mellitus (DM) and its possible interurrences. **Methods:** Extensive bibliographic review in the databases, SciELO, BVS / Bireme, CAPES journals, PubMed and USP digital library, with criterion of articles published in the years 2000 to 2019.

Literature Review: In the search for normoglycemia for diabetics in one degree severe, implements in the transplantation of the pancreas or the islets of Langerhans. With immense difficulty of donors of organs and due to the incompatibility of the same, several studies have been realized in search of treatments that can suppress the continuous use of the insulin (HIN). Brazil pioneered studies on human CT, demonstrating that they have the potential to multiply and differentiate in several cell lines, including beta-pancreatic (C β) cells. The results of therapy in Type 1 Diabetes (DM-1), demonstrated the reversal of autoimmunity, promoting the regeneration of C β . In type 2 diabetes (DM-2), they were favorable in improving insulin resistance, besides controlling possible complications of DM. **Final Considerations:** After the use of CT in the treatment of DM, it is noted that most patients stopped using exogenous HIN continuously, reducing the typical restrictions that a diabetic patient should undergo. CT therapy has shown better results in patients with DM-1, new studies are underway in patients with DM-2.

Keywords: Stem cells. Diabetes Mellitus. Regenerative medicine. Cell therapy. Ethic.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença associada à deficiência na produção de insulina, no qual o pâncreas pode ser incapaz de produzi-la ou o organismo de fato não consegue utilizar a insulina produzida.¹ Consequentemente, com estas causas, há um desequilíbrio nos níveis de glicose no sangue, aumentando sua circulação e causando hiperglicemia. É uma doença preocupante para a saúde pública, pois traz maiores gastos e sua incidência vem aumentando ao longo dos anos.²

A doença pode manifestar em duas principais formas em humanos, como Diabetes tipo 1 (DM-1) e Diabetes tipo 2 (DM-2), fazendo com que o tipo de tratamento e sua fisiopatologia sejam diferentes. O DM-2 apresenta uma perda contínua das células pancreáticas e como consequência, há um déficit na produção de insulina, levando ao desenvolvimento da doença.^{3,4} No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferta o tratamento e um amplo apoio ao portador da doença, determinados pela lei de nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, que dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários para a monitoração da doença. Os medicamentos oferecidos gratuitamente são definidos na portaria nº 2.583 de 10 de outubro de 2007.

O tratamento usual ajuda no controle da doença, porém, sabe-se que é impossível evitar as consequências que podem causar ao longo da vida do portador.⁵⁻⁶ O padrão ouro para alcançar o controle da glicose nos doentes é o transplante do pâncreas, contudo a demanda é grande e há uma profunda falta de doadores, assim, dificultando a utilização da terapia.⁷ Com os grandes avanços científicos e a demanda maior de órgãos para serem transplantados, novos tratamentos tem sido propostos para que o paciente tenha uma boa qualidade de vida, e obtenha até mesmo a cura da doença.

A grande promessa para a terapêutica da DM é o uso de células tronco (CT) adultas, que são células indiferenciadas altamente especializadas, com capacidade de autorrenovação e sua diferenciação em outras linhagens celulares mais maduras.^{3,4} Podem ser tratadas para que se diferenciem em células beta pancreáticas na produção de insulina, o que resultaria numa produção adequada de insulina aos pacientes diabéticos. Pesquisa relevante tem sido realizada entorno deste tratamento, que se mostrou promissor em humanos para diagnóstico de DM-1.⁵

Sabe-se que os estudos com CT envolvem questões éticas que devem ser seguidas com rigor, e isso acaba criando barreiras para alcançar possíveis avanços ao longo do tempo, por isso é importante que seja conscientizada e ressaltada sobre a utilização destas células independente de nacionalidade, pois o objetivo é salvar vidas de vários pacientes.⁸

O presente trabalho teve por objetivo verificar a aplicação das CT em foco para o tratamento da DM- 1, demonstrando alguns estudos para a DM-2 e os principais estudos envolvendo esta terapia.

MÉTODOS

Para elaboração do estudo foi efetuada uma ampla revisão bibliográfica e análise crítica qualitativa dos trabalhos pesquisados eletronicamente, por meio das bases de dados como SciELO, BVS/Bireme, Periódicos da CAPES, PubMed e biblioteca digital da USP. Além de pesquisa em livros, dissertações, teses e sites especializados, como do Ministério da Saúde (MS), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Organização Mundial da Saúde (OMS), Federação Internacional de Diabetes (IDF), Associação Americana de Diabetes (ADA).

Os critérios de inclusão utilizados para seleção dos trabalhos foram: publicações no período de 2000 a 2019, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Os descritores foram utilizados isoladamente e em combinação na pesquisa bibliográfica, sendo estes: “diabetes mellitus”, “terapia celular”, “células tronco”, “ética”, “medicina regenerativa”. O critério para inserção do material pesquisado no trabalho foi feito por meio da associação direta com o tema proposto.

REVISÃO DE LITERATURA

A DM é uma doença associada à produção de insulina, no qual o pâncreas pode ser incapaz de produzi-la ou o organismo de fato não consegue utilizar a insulina produzida, devido à diminuição da sensibilidade dos tecidos por este hormônio.¹

A grande consequência da resistência de alguns tecidos ou pela falta da insulina é impedir a captação adequada e a utilização da glicose pela maioria dos tecidos, com exceção do cérebro. Com isso o organismo aumenta a utilização de lipídios e proteínas

e a concentração plasmática de glicose se eleva, causando vários efeitos deletérios no indivíduo.^{1,9}

Como a glicose se encontra em alta concentração, grande parte é absorvida, no entanto, a maioria é excretada na urina.⁹ Desta forma, os pacientes que apresentam a hiperglicemia de forma crônica, podem evoluir a falência e disfunção de vários órgãos afetando principalmente os rins, e também olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos.¹⁰ As principais complicações do DM, que realmente aumentam a incidência de mortalidade e constituem os principais motivos das internações dos pacientes, são o surgimento de doenças cardiovasculares, nefropatias e/ou neuropatias.¹¹

A doença ainda pode ser classificada como duas principais formas de desenvolvimento, a DM-1 e a DM-2.⁹

Classificações da Diabetes Mellitus

A DM-1 se manifesta devido a deficiência da secreção de insulina, resultante de uma resposta autoimune contra as células beta pancreáticas, causando a perda das células beta, que conseqüentemente levam a produção ineficiente de insulina^{3, 5} Também é conhecida como Diabetes Mellitus insulino dependente, devido a ausência de secreção deste hormônio.⁹ É uma doença de forma crônica, frequentemente diagnosticada em crianças, adolescentes, mas em alguns casos podem manifestar tardiamente em adultos, afetando igualmente homens e mulheres.^{2, 4}

A DM-2 é uma doença em que o organismo não consegue aproveitar a insulina produzida, e isso decorre através da resposta secretora da mesma, causando resistência de tecidos ao hormônio, gerando uma deficiência relativa deste.^{2,4,5} Os fatores que predis põem seu surgimento estão relacionados ao sedentarismo, hábitos alimentares, idade e obesidade, porém, sabe-se que, trata de uma patologia que se desenvolve de acordo com a predisposição familiar^{4,12}

Dados Epidemiológicos

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), a DM-2 aproximadamente 425 milhões de pessoas no mundo, com idade entre 20 e 79 anos, e

que em 2045 chegará ao alcance de 628,6 milhões de pessoas. A prevalência da DM-2 é de 8,8% e estima-se que em 2045, alcance a cifra de 9,9%. A DM-1 afeta cerca de 1 milhão de crianças e adolescentes com idade entre 0 e 19 anos, e o Brasil se encontra na 3ª lugar mundial com número de criança e adolescentes diagnosticadas com DM-1.¹³ Segundo a Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), em 2006, 5,5% da população entrevistada havia sido diagnosticada pela DM-2, e em 2017 correspondia a um total de 7,6%.¹⁴

O número de casos por morte pela DM-2 atingia em 2017 aproximadamente 4 milhões de pessoas.¹³ Em 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) listou as principais causas de morte no mundo, dentre elas, Diabetes ocupou a sétima posição entre as dez principais.¹⁵ De acordo com os dados da Plataforma DataSUS, a taxa de mortalidade específica por DM em Minas Gerais no ano de 2011, atingiu cerca de 19.728.701 pessoas.¹⁶

O Brasil ocupa o quarto lugar entre os dez países com maior número de indivíduos com diabetes, cerca de 12,5 milhões de pessoas, e apresenta 5 a 10 milhões de pessoas com doença não diagnosticada. O país também está entre os dez primeiros países que apresentam maiores gastos com o tratamento de adultos diagnosticados com DM-2, na idade entre 20 e 79 anos, chegando ao total de 29,3 milhões de reais.¹³

Tratamento

O tratamento da DM é através da mudança de hábitos alimentares, a prática de atividades físicas regularmente e a inserção de fármacos para prevenção de possíveis complicações.⁶

A forma clássica para tratar a DM é feita através do uso de medicamentos, que dão uma melhor qualidade de vida ao paciente, sendo que, no DM-1 faz aplicação de insulina diariamente e frequentemente no DM-2, faz o uso de fármacos.^{6,17} O SUS no Brasil disponibiliza medicamentos e insumos para o controle da DM, definidos pela portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007, sendo os seguintes medicamentos: glibenclamida 5 mg comprimido, cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg comprimido, glicazida 80 mg comprimido, insulina humana NPH - suspensão injetável 100 UI/mL e insulina humana regular - suspensão injetável 100 UI/mL.¹⁸

Segundo a lei número 11.347, de 27 de setembro de 2006, toda distribuição deve ser gratuita de medicamentos e materiais para portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos.⁶

Para o tratamento alternativo tanto no DM-1 quanto DM-2, faz a terapia nutricional, pois é a parte fundamental para o controle glicêmico, e a inclusão da atividade física na rotina do paciente. No DM-1 grave pode recorrer ao transplante de ilhotas de Langherans e o transplante de pâncreas.^{4,17}

O transplante de ilhotas é um tratamento experimental/clínico e uma ótima alternativa para a terapêutica do DM-1, porém, encontra-se em dificuldade de acesso à doadores de pâncreas, e apresentam uma durabilidade de insulinodependência menor.^{17,19} Por meio do transplante de ilhotas é possível constatar que há independência na administração de insulina exógena, que conseqüentemente acontece à substituição de células beta danificadas por linhagens produtoras de insulina.²⁰

O transplante de pâncreas ajuda na melhoria da qualidade de vida do paciente, suprimindo a utilização de insulina exógena e ajuda na realização de dietas mais flexíveis. Para sucesso do transplante, tanto de ilhotas quanto de pâncreas, necessita a imunossupressão contínua no paciente, podendo desenvolver efeitos colaterais ao longo do tempo.¹⁹

Com a dificuldade de obtenção de doadores de pâncreas, abordagens inovadoras empregando terapia celular ganham destaque para alcance da normoglicemia. A medicina regenerativa para DM utiliza CT em busca da melhoria da qualidade de vida do diabético, sem a necessidade de um possível doador, a não ser o próprio paciente.^{7,20} A terapia celular com CT, para tratamento da DM, está sendo mais promissora no DM-1.³

Além de atuar na DM, as CT ganham destaque no tratamento de outras doenças, apresentando ótimos resultados na terapia de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas (como Alzheimer e Parkinson), nefropatias, doenças hematológicas, imunodeficiências e traumas da medula espinhal.²¹

O Brasil foi um dos primeiros países a aderir às pesquisas com CT, e segue a Lei de Biossegurança nº 11.105, de 24 de março de 2005, que estabeleceu a permissão 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: **(I)** Sejam embriões inviáveis; **(II)** Sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei,

ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento; (III) Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores. As Instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa.²²

Os propostos tratamentos são inovadores com CT, pois são células indiferenciadas altamente especializadas, com capacidade de autorrenovação e faz diferenciação em outras linhagens celulares mais maduras.^{3,20} A princípio os resultados da terapia com CT no DM-1, demonstraram a reversão da autoimunidade, promovendo a regeneração de células beta da ilhota pancreática. No DM-2, estudos mostraram que as CT foram favoráveis na melhora da resistência insulínica, diminuindo a inflamação e conseqüentemente regenerando as células beta, além de controlar possíveis complicações da DM.

As principais células utilizadas no tratamento são as células tronco hematopoiéticas (CTH), que quando realizado o transplante autólogo, são capazes de aumentar o nível de peptídeo C e induzir a independência insulínica nos pacientes com DM-1.²⁴ As CT embrionárias tiveram bons resultados na diferenciação em células beta *in vitro* ao longo do tempo, demonstrando que são capazes de obter a normoglicemia nos transplantados.²⁵ Entretanto, mesmo estas demonstrando resultados significativos sobre a terapia, às CT embrionárias nos apresenta preocupações éticas e religiosas, sendo preocupações que estabeleceram uma barreira para o uso destas células. Portanto pelos motivos éticos, o outro tipo celular utilizado em pesquisa, são as Células Pluripotentes Induzidas (iPS), que são geradas a partir de CT adultas do próprio paciente, e direcionadas de forma semelhante às embrionárias. Ainda que as vantagens dessas células sejam muito inferiores à das células-tronco embrionárias, as iPS apresentaram resultados significativos para a homeostase da glicose sanguínea.^{21,}
26

ESTUDOS REALIZADOS EM TORNO DA TERAPIA COM CÉLULAS TRONCO

Vários estudos estão sendo realizados em busca da normoglicemia, que demonstraram sucesso.^{20, 24, 27-32}

Em Illinois (Chicago), utilizaram CT multipotentes do cordão umbilical em camundongos, para regeneração das células beta e uma possível reversão desta

patologia. Os resultados foram significativos, pois obteve uma melhora duradoura no controle metabólico dos indivíduos com DM-1 moderada a grave. Os autores mostraram ainda que a terapia com CT reverte a autoimunidade a longo prazo e promove a regeneração de células beta, aumentando os níveis de peptídeo C e reduzindo progressivamente a concentração da Hemoglobina Glicada (A1C).²⁰

Na Hungria (Europa), um grupo de pesquisadores iniciaram estudos em torno da DM-1, utilizando camundongos como modelo experimental e induziram a DM por meio de estreptozotocina (STZ), prepararam CT da medula óssea (MO) e células estaminais mesenquimais (CEMs) e injetaram nos camundongos. Os resultados, mostraram que as CT da MO usadas em conjunto com as CEMs, desenvolveram um retorno rápido dos níveis normais de glicose sanguínea, da concentração da insulina sérica e reparação do tecido pancreático. Porém as CEMs diminuíram a resposta de linfócito T específico de células β .²⁷

Na Califórnia (Estados Unidos da América - EUA), iniciaram estudos com CT embrionária utilizando camundongos como modelo experimental e induziram hiperglicemia com STZ. O estudo compreendeu a geração *in vitro* de tecido semelhante à ilhota contendo células que secretam a insulina. Após 4-5 meses pós-transplante das CT nos camundongos, concluíram que o tecido foi suficiente, teve ótimo funcionamento *in vivo*, e reverteu a hiperglicemia induzida por STZ.²⁸

Em Harvard (EUA), buscaram o uso de CT pluripotente induzidas *in vitro*, no qual estas expressam marcadores que podem ser encontrados nas células beta. Para experimento utilizaram camundongos da linhagem NRG-Akita e transplantaram as CT na cápsula renal. Ao final mostrou resultados significativos em relação à terapia, pois logo após o transplante as células secretaram insulina humana no soro dos camundongos de maneira regulada pela glicose que reverteu rapidamente a hiperglicemia diabética. Porém notaram, que a quantidade de células transplantadas era menor em relação às ilhotas oriundas de doador com uma base de células já específicas.²⁹

Em Nova Jersey (EUA), fizeram experimento com ratos obesos com desenvolvimento espontâneo da DM-2, utilizaram células mononucleares humanas de sangue de cordão umbilical. Observaram que houve uma melhora no controle glicêmico, aumentou o tempo de sobrevivência dos ratos e também apresentaram melhora na função renal.³⁰

Na Espanha, para experimento, foi utilizado ratos diabéticos do tipo 1 induzidos por STZ, e implantaram células estaminais embrionárias, que foram manipuladas *in vitro* e introduzidas no baço dos animais. Os resultados demonstraram que células secretoras de insulina derivadas de CT eram capazes de manter normoglicemia, entretanto, apresentou o desenvolvimento de tumores e rejeição imunológica.³¹

No Vietnã (Ásia), desenvolveram um experimento que utilizaram CT da medula óssea em uma paciente de 55 anos e com mais de dez anos com DM-2. No estudo relata que realizaram o transplante autólogo das CT na paciente, e evidenciaram que no primeiro mês pós transplante a concentração de glicose foi reduzida e o valor da Hemoglobina Glicada foi diminuindo progressivamente. Após seis meses de terapia, notou-se que a paciente estava livre da utilização de insulina.³²

Na USP, de Ribeirão Preto (Brasil), utilizaram as Células tronco hematopoiéticas autólogas em estudo com humanos recém diagnosticados com a DM-1. Os resultados mostraram-se promissores, pois cerca de 84% dos pacientes que fizeram o transplante de CTH, ao final da terapia diminuíram progressivamente a concentração de insulina em algum momento, e ainda proporcionou um aumento da secreção endógena do hormônio pelo pâncreas e do peptídeo C. Porém a linfopenia foi observada após o transplante, refletindo a um efeito imunossupressor da terapia.²⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que DM-1, quanto a DM-2, afeta milhares de pessoas pelo mundo, é uma doença silenciosa e preocupante para saúde pública, pois sua incidência aumenta, e o tratamento demanda o uso contínuo de drogas, dificultando a boa qualidade de vida aos doentes, tendo em vista que tem um pertinente impacto econômico no país e no sistema de saúde.

A utilização de células tronco apresentam resultados relevantes em torno da DM, demonstrando mais promissora ao DM-1, porém novos estudos estão sendo realizados em pacientes com DM-2. Diversas pesquisas, em vários países, evidenciaram que as células mais utilizadas na terapia são as CT adultas, que por sua vez, tem alto potencial em se diferenciar e proliferar por diversos tecidos e causa menos rejeições. .

Em conclusão, após a terapêutica com CT no tratamento da DM-1, nota-se que grande parte dos pacientes parou de utilizar insulina exógena de forma contínua,

diminuindo as restrições típicas que um paciente diabético deve se submeter, porém não substitui a prática de atividade física e nem uma alimentação saudável. No DM-2, ainda apresenta poucos estudos publicados, demonstrou que a terapêutica é favorável no controle glicêmico e nas possíveis complicações diabéticas.

Com a terapia observa-se remissão do uso da insulina diária, tanto no DM-1, quanto no DM-2, mas não se sabe ao certo seus efeitos em longo prazo, pois é uma terapia experimental que ainda precisa ser aperfeiçoada. Ainda que seja experimental, nos trás a esperança que num futuro próximo, possa salvar milhares de vidas e até mesmo conceber a cura da doença.

REFERÊNCIAS

- 1: Doenças transmissíveis e não transmissíveis. Diabetes mellitus. [texto na internet].OPAS/OMS Brasil, [citado 2018 Ago 12], Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=394:diabetes-mellitus&Itemid=463
- 2: Brasil. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção básica: Diabetes Mellitus.[Texto na internet]. 2006. [citado 2018 Ago 12]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16.pdf.
- 3: Andrade LJO, Melo PRS, França LS, Bittencourt AV. Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. 2012; 11(1): 79-85.
- 4: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.[texto da internet] São Paulo : Clannad, 2017.[citado 2018 out 20]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
- 5: Batista MJ. O uso de células tronco para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1. Revisão bibliográfica[tese]. Formiga: UNIFOR-MG; 2017 [2018 Ago 12]. Disponível em: <https://bibliotecadigital.uniformg.edu.br:21015/jspui/handle/123456789/547>.
- 6: Brasil. Ministerio da saúde. Lei nº - 11.347, de 27 de setembro de 2006. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos. Diario oficial da união. Brasilia(DF); 2006 set 27 [citado 2018 out 09] Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=28/09/2006>.
- 7: Sneddon JB, Tang Q, Stock P, Bluestone J, Roy S, Desai T et al. Stem Cell Therapies for Treating Diabetes:Progress and Remaining Challenge. Revista Pespective. 2018; 22(6): 810-23.

8: Pranke, P. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. *Ciência e Cultura* 2004; 56(3):33-8.

9: Guyton AC, Hall EJ. Tratado de fisiologia médica. 12a ed. Rio de Janeiro. Elsevier; 2011

10: Brasil. Ministério da Saúde .Caderno de atenção a saúde: Hipertensão arterial sistêmica – HAS e Diabetes mellitus – DM PROTOCOLO. 7a ed. Brasília. 2001 [citado 2019 fev 25]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd05_06.pdf

11: Marcondes JAM. Diabete melito: fisiopatologia e tratamento. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, 2003;5(1),18-26.

12: Junior RM, Chaves M, Fernandes V. Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino. In: Oriá RB, Brito GAC. Sistema digestório: integração básico-clínica. São Paulo: Edgardm Blucher; 2016.

13: Atlas de la diabetes de la fid. 8ed: Bélgica: International Diabetes Federation.2017.

14: Ministerio da Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2018; 1: 132p

15: OPAS/ OMS. 10 principais causas de morte no mundo. [texto na internet]. 2018.[citado 2019 Abr 02]. Disponível em:https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0

16: Ministerio da Saúde. Data SUSTaxa de mortalidade específica por diabete melito.[texto na internet]. 2011[citado 2019 Abr 02]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c12.def>

17: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(1): 204p.

18: Brasil. Ministerio da saúde. Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus. [texto da internet]. Ministério da SaúdeGabinete do Ministro. Brasília(DF); 2007 out 10 [citado 2018 out 09]. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2583_10_10_2007.html.

19:Eliaschewitz FG, Franco DR, Guia TRM, Noronha IL, Labriola L, Sogayar MC. Transplante de ilhotas na prática clínica: estado atual e perspectiva. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(1): 15-23.

20: Kumar AS, Delgado M, Mendez VE, Joddar B. Applications of stem cells and bioprinting for potential treatment of diabetes. *Word Jornal Stem Cells*. 2019; 11(1): 13-33.

- 21: Santos AR, Guerrante RDS. Análise Quantitativa e Qualitativa do Patenteamento de Células-tronco no Brasil. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. 2010. [Citado 2019 Abril 23]. Disponível em: http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/informacao/arquivos/analise_quantitativa_qualitativa_patenteamento_celulas_tronco.pdf

- 22: Brasil. Ministério da saúde. Lei nº - 11.105, de 24 de Março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. Brasília(DF); 2005 março 24 [citado 2019 maio 17]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm

- 23: Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z et al. Reversal of type 1 diabetes via islet b cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. BMC Medicine.[periódico na internet] 2012 [citado 2018 out 12] 10(3); 10p Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233865>

- 24: Malmegrim KCR, de Azevedo JTC, Arruda LCM, Abreu JRF, Couri CEB, de Oliveira GLV, et al. Immunological Balance Is Associated with Clinical Outcome after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabet. Front Immunol. 2017;[citado 2019 Abril 23] 8 [32p]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319960/#__ffn__sectitle

- 25: Planicie CST, Young EHY, Agulnick ADU, Babin MJ, Baetge EE, Bang ADG et al. A Scalable System for Production of Functional Pancreatic Progenitors from Human Embryonic Stem Cells. PLoS One.2012;7(5):1-17.

- 26: Weir GC, Weder CC, Weir SB. Stem cell approaches for diabetes: towards beta cell replacement. Genoma Med. 2011; 3 (9):1-9.

- 27: Urbán VS, Kiss J, Kovács J, Gócza E, Vas V, Monostori E, Uher F. Mesenchymal Stem Cells Cooperate with Bone Marrow Cells in Therapy of Diabetes. Stem cells Journals. 2008; 26(1): 244-253.

- 28: Schulz TC, Young HY, Agulnick AD, Babin MJ, Baetge EE, Bang AG, et al. A Scalable System for Production of Functional Pancreatic Progenitors from Human Embryonic Stem Cells. PloS One. 2012; 7(5): 1-17.

- 29: Pagliuca FW, Millman JR, Gurtler M, Segel M, Dervort VA, Ryu JH, et al. Generation of Functional Human Pancreatic b Cells In Vitro. Elsevier. 2014; 159(2): 428-439.

- 30: Ende N, Chen R, Reddi AS. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice. Elsevier.2004; 321(1): 168-71.
- 31: Soria B, Roche E, Berná G, Quinto LT, Reig JA , Martin F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. American Association Diabetes. 2000; 49 (2): 157-62.
- 32: Le PTB, Doan NPV, Tien PV, Hoang DNC, Phan NK, Pham PV. A type 2 diabetes mellitus patient was successfully treated by autologous bone marrow-derived stem cell transplantation: A case report. Biomedical Research and Therapy. 2019; 6(1): 2966-69