

# EVIDÊNCIAS NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO PARA O TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPO I

Maurício Araujo Nascimento<sup>1</sup>

Ana Luíza Rodrigues da Trindade<sup>2</sup>

Jaqueline Araujo de Moraes<sup>3</sup>

Rachel de Figueiredo Rezende<sup>4</sup>

Fernanda Gomes de Magalhães Soares Pinheiro<sup>5</sup>

Enfermagem



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

## RESUMO

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença prevalente em todo o mundo e é caracterizada pelo resultado de uma resposta autoimune contra as células beta pancreáticas, que causa uma deficiência na produção do hormônio insulina. A aplicação de insulina subcutânea constitui a base do tratamento para essa patologia, porém, uma nova abordagem terapêutica vem sendo utilizada no tratamento da DM1, que consiste no uso da imunossupressão em altas doses associado ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Com base nisso, a presente pesquisa tem como objetivo analisar por meio de pesquisas bibliográficas a efetividade do TCTH no tratamento para a DM1. Trata-se de uma revisão literária de caráter qualitativo descritivo. Os critérios de inclusão foram artigos indexados em bases de dados eletrônicas obtidos com a utilização dos descritores: Células-Tronco; Diabetes Mellitus Tipo 1; Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos; Transplante de Células-Tronco Mesenquimais, emitidos na língua portuguesa, inglesa e alemã, publicados no período de 2010 a 2015, porém, foram incorporados clássicos da literatura da década de 2000 que são relevantes para presente pesquisa. Foram excluídas as demais publicações que não atendessem aos critérios de inclusão. A coleta de dados resultou em 5 artigos, que após a análise do conteúdo, foi possível observar que em todos os estudos afirmaram que o do TCTH traz benefícios como o aumento das funções das células beta e a não dependência da insulina exógena por um determinado tempo, contudo, ainda existem algumas lacunas quanto à garantia dessa eficácia, o que demonstra dessa forma, a necessidade de mais pesquisas com seres humanos acerca dessa intervenção.

## PALAVRAS-CHAVE

Células-Tronco. Diabetes Mellitus Tipo 1. Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos. Transplante de Células-Tronco Mesenquimais.

## ABSTRACT

Diabetes *mellitus* type 1 (DM1) is a prevalent disease in the world and is characterized by the result of an autoimmune response against the pancreatic beta cells, causing a deficiency in production of the hormone insulin. Subcutaneous insulin administration is the mainstay of treatment for this pathology. However, a new therapeutic approach has been used in the treatment of DM1, is the use of high-dose immunosuppression associated with transplantation of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Based on this, the present study aims to analyze through literature searches the effectiveness of HSCT treatment for DM1. This is a literature review of descriptive qualitative. Inclusion criteria were articles indexed in electronic databases obtained from the use of descriptors: Stem Cells; Diabetes Mellitus Type 1; Therapy Based on Cell and Tissue Transplantation; Transplantation of Mesenchymal Stem Cells, issued in Portuguese, English and German, published in the period 2010 to 2015, however, were incorporated classic 2000s literature that are relevant to this research. They excluded other publications that did not meet the inclusion criteria, totaling five articles. After the content analysis, we observed that in all studies was stated that the HSCT brings benefits such as increasing functions of beta cells and not dependence on exogenous insulin for a certain time, however, there are still some gaps in to guarantee this effectiveness, thereby demonstrating the need for more human research about this intervention.

## KEYWORDS

Stem Cells. Mellitus Diabetes Type 1. Therapy based on Cell and Tissue transplantation. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells.

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* é uma doença crônica que atualmente é responsável pela morte de grande parcela da população mundial, aumentando assim a relevância de estudos relacionados a esta doença. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF), o Brasil ocupa a 4ª posição entre os países com maior prevalência dessa doença: 13,4 milhões de casos, o que corresponde a cerca de 6,5% da população na faixa etária entre 20-79 anos de idade. Estima-se ainda que 382 milhões de pessoas em todo o mundo poderão vir a ser diabéticos (INTERNATIONAL..., 2013).

Existem três principais tipos de diabetes, a tipo 1, tipo 2 e a gestacional. De forma geral, o conceito da diabetes é o fato de o corpo não conseguir produzir de forma suficiente o hormônio insulina ou não conseguir utilizar este hormônio de forma eficaz. A insulina age como uma chave, permitindo que a glicose seja transportada para o interior das células do organismo, utilizando-a como energia (VOLTARELLI, 2004).

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é o resultado de uma resposta autoimune contra as células beta pancreáticas que causa uma deficiência na produção de insulina, fazendo com que a glicose não seja transportada para o meio intracelular, dessa forma, aumenta-se os níveis de glicose no meio extracelular, fenômeno conhecido como hiperglicemia. Manifesta-se predominantemente em crianças e adultos jovens, causando grande morbidade e mortalidade (INTERNATIONAL..., 2013).

Os principais sinais e sintomas dos pacientes portadores da diabetes mellitus tipo 1 são: polidipsia, poliúria, polifagia, emagrecimento rápido e níveis elevados de glicose ou glicosúria em exames de sangue de rotina. As principais complicações observadas nesses pacientes são: hipoglicemia, cetoacidose diabética, proteinúria, retinopatia, nefropatia, entre outras (SANTOS ET AL., 2012).

A base do tratamento para a DM1 consiste na insulinoterapia por via subcutânea. A utilização dessa medicação consiste em mimetizar ao máximo a secreção fisiológica do hormônio e, para isso, podem ser utilizados vários esquemas com combinações diferentes entre os diferentes tipos de insulina. Devido à natureza progressiva dessa patologia, é provável que os pacientes com DM1 necessitem da insulina por todo o tratamento, isso pode ocasionar derrota pessoal frente à doença em decorrência da perda da autonomia (CURSIO ET AL., 2009).

Por meio de pesquisa realizada em uma publicação internacional verificou-se que uma nova abordagem terapêutica vem sendo utilizada no tratamento da DM1, observou-se que desde 1996 vem sendo realizado em várias partes do mundo transplantes de células-tronco hematopoéticas (TCTH) para doenças autoimunes (DAI), entre elas o DM1, por transplantes autólogos. O transplante autólogo é aquele em que as células progenitoras provêm do próprio paciente (ANDRADE ET AL., 2012).

O transplante de medula óssea, com o uso da imunossupressão em altas doses, associadas à infusão de células-tronco hematopoéticas (CTH), tem a força de impedir a destruição total das células pancreáticas produtoras da insulina, induzindo assim, respostas clínicas positivas e prolongadas (VOLTARELLI, 2004; VOLTARELLI ET AL., 2008).

Os primeiros estudos com seres humanos com o uso de células tronco para portadores de diabetes tipo 1, foi iniciado pelo grupo de pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP- USP liderados pelo Dr. Julio Cesar Voltarelli (ARRUDA, 2013)

Atualmente, diversas pesquisas vêm procurando conhecer novas alternativas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1, entre elas merecem destaque o uso de células tronco, pois permitem a longevidade no sucesso da terapêutica. Dessa forma, o objetivo geral do presente trabalho será analisar por meio de pesquisas bibliográficas a efetividade do transplante de células tronco hematopoéticas no tratamento para a diabetes mellitus tipo 1. E o objetivo específico será verificar a eficácia do tratamento com células tronco comparado ao uso da insulino-terapia.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo descritivo realizado por meio de revisão bibliográfica em publicações científicas significativas e válidas que atendam a finalidade do objetivo proposto.

O levantamento bibliográfico foi realizado no mês de maio de 2015, por meio de busca eletrônica em três bases de dados da área da saúde, a saber: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/ BIREME), *Cochrane Database* (COCHRANE DATABASE).

Os critérios de inclusão utilizados na presente pesquisa foram artigos que continham pesquisas com células tronco associadas ao tratamento da Diabetes Mellitus tipo 1 indexados em bases de dados eletrônicas emitidos na língua portuguesa, inglesa e alemã, publicados no período de 2010 a 2015, porém, foram incorporados clássicos da literatura da primeira década de 2000 que são relevantes para presente pesquisa, devido à escassez de estudos atuais acerca do assunto. Foram excluídos os artigos repetidos ou que não atenderam aos critérios de inclusão delineados.

Para coleta de dados foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde: ("Células-Tronco" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1" OR "Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos" OR "Transplante de Células-Tronco" OR "Transplante de Células-Tronco Mesenquimais").

Para a pré-seleção das publicações foram analisados o título e o resumo, verificando se esses estudos atendiam aos objetivos da pesquisa em questão.

O presente artigo satisfaz os critérios e normas éticas por completo, não necessitando da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para a sua construção por se tratar de uma revisão bibliográfica e levantamento de dados, sem envolver seres humanos em nenhuma fase de sua produção.

### 3 RESULTADOS

Foram selecionados 23 artigos e após os critérios de inclusão e exclusão optou-se por ficar com cinco estudos para a discussão que estão sintetizados no quadro a seguir (QUADRO 1).

Quadro 1 – Síntese dos artigos selecionados de acordo com a temática: evidências no transplante de células tronco para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 1

LOCAL Fonte/Ano	QUALIS	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	RESULTADOS
Rev. Bras. Hematol. Hemoter /2004.	B3	Pacientes com idade inferior a 35 anos com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo-1 há menos de 6 meses.	Os pacientes receberam doses com ciclofosfamida (2g/m <sup>2</sup> ) e fator estimulador de colônias granulocitárias (10ug/kg) e foram condicionados com ciclofosfamida (200mg/kg) e globulina anti-timocitária de coelho (4,5mg/kg)	Não se aplica.	Até a publicação do presente artigo, os indivíduos ainda estavam sendo analisados.
Psicologia: terapia e pesquisa / 2012	A1	12 pacientes com Diabetes Mellitus tipo-1 ambos os sexos; com idade entre 16 a 21 anos.	Foi aplicada uma entrevista semiestruturada antes e um ano após o TCTH, analisando a temática nas categorias: impacto do adoecimento, vivência do TCTH e retomada do cotidiano.	Não se aplica.	Por se tratar de um estudo com procedimentos novos ainda se encontra em estágio experimental, os resultados são incertos.
Jama/2007	A1	15 pacientes de ambos os sexos com idade entre 12 e 35 anos que estejam com DM1 diagnosticados de 1 a 6 semanas.	Os pacientes receberam doses de imunossupressores e em seguida foram condicionados ao TCTH que foram criopreservadas.	Não se aplica.	Em todos os pacientes as células beta do pâncreas tiveram suas funções aumentadas, 14 ficaram livres da insulina de 1 a 5 meses e 1 ficou dependente dela.

LOCAL Fonte/Ano	QUALIS	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	RESULTADOS
Psicologia: reflexão e crítica / 2011	A1	14 pacientes foram in- ternados na enfermaria da unidade de transplante de medula óssea de um hospital universitário.	A medula óssea é removida durante o processo de re- missão da doença e é preservada para infusão mais tarde.	Não se aplica.	Houve melhora na qualidade de vida relacio- nada à saúde pós transplan- te de células tronco hema- topoiéticas.
Rev. Bras. Hamat. Hemoter. / 2009	B3	Pacientes com Diabetes tipo 1 recém-diag- nósticos.	Utilização de imunossupresso- res em altas doses combinados com a infusão de CTH autólogas.	Utilização de diferentes imu- nossupresso- res: predniso- na, azatioprina e ciclosporina.	O transplante não reverteu o quadro de hiperglicemia, mas, com o uso de imu- nossupressores houve um resultado eficaz de pacientes que ficaram li- vres da insulina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

#### 4 DISCUSSÃO

O DM1 é o tipo mais grave de DM, pois se trata de uma síndrome autoimune de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina no organismo ou da incapacidade desse hormônio produzir seus efeitos, caracterizando-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (SOCIEDADE..., 2011).

No estudo de Voltarelli (2004) o transplante de medula óssea alogênico em animais com DM1 mostrou-se capaz de tratar ou transmitir a doença, dependendo do estado de saúde do doador (sadio ou diabético). Isso sugere que imunossupressão em altas doses associadas à infusão de células-tronco hematopoéticas, tem a capacidade de impedir a destruição total das células beta no pâncreas, induzindo assim respostas clínicas significativas e prolongadas no DM1.

No que diz respeito à percepção de pacientes com DM1 acerca do transplante de células tronco hematopoéticas, evidenciou-se que os participantes apresentaram ganhos e refletiram sobre as perdas advindas dessa situação limite. Percebeu-se

também a possibilidade de se beneficiarem do TCTH, vislumbrando nessa alternativa uma oportunidade além das limitações impostas pela terapêutica (SANTOS, 2012).

Em outro estudo, realizado por Voltarelli (2007), foi demonstrada a eficácia do uso de imunossuppressores no tratamento dos recém diagnosticados com DM1, evitando a perda de produção de insulina e a necessidade do uso da mesma, esse estudo clínico foi realizado anteriormente em animais. A eficácia é resultado do uso de altas doses de ciclofosfamida, seguida do transplante autólogo de células – tronco hematopoéticas, onde foi possível observar uma toxicidade aceitável, bem como o aumento das funções das células beta em todos os doentes.

O estudo de Santos (2010) teve a finalidade de avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. Essa terapêutica é usada em pacientes com DM1, tendo como doador o próprio paciente, a sua medula óssea é removida durante o processo de remissão da doença e é preservada para infusão mais adiante. Os resultados mostraram que houve melhora na qualidade de vida após o transplante.

Na pesquisa realizada por Voltarelli (2009), o uso antecedente de imunossuppressores como a Prednisona, Azatioprina e Ciclosporina com intuito de prevenir os efeitos da autoagressão nas células transplantadas houve um retorno decorrente dos pacientes quanto ao seu efeito, reduzindo assim o número de pacientes dependentes da insulino terapia. Porém, não foi capaz de reverter o quadro de hiperglicemia dos pacientes que participaram desse tratamento.

Para os pacientes que foram submetidos ao estudo, a decisão de enfrentar o transplante parece ter sido associada à promessa de um futuro livre de complicações provenientes do DM1. Isso motivou os participantes a assumirem os riscos e se submeter ao TCTH, apesar dessa terapêutica ser considerada inovadora no tratamento da DM1, e como tratamento novo, ainda se encontra em estágio experimental, logo, traz uma perspectiva de resultados incertos (SANTOS, 2012).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As pesquisas com células tronco são de grande importância para a ciência, mas ainda há uma carência de referências para um maior aprofundamento, como ensaios clínicos controlados randomizados com uma maior atenção na ciência para explicar os mecanismos fisiopatológicos destas estratégias de modulação do sistema imunológico.

Dos estudos analisados observou-se que o transplante de células tronco em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 foi capaz de fazer com que houvesse diminuição da utilização da insulina nesses pacientes, em alguns casos, chegando até a

passar meses sem utilizá-la, porém, esses indivíduos não foram curados, a maioria dos pacientes teve que tomar a insulina novamente meses depois do tratamento, numa quantidade menor.

No que diz respeito à eficácia do tratamento da DM-1, apesar do TCTH trazer benefícios como o aumento das funções das células beta e a não dependência da insulina exógena por um determinado tempo a insulinoterapia continua sendo ainda o método mais eficaz, pois não expõe o paciente a um método invasivo como a utilização de imunossupressores e o TCTH.

Porém, novas pesquisas estão sendo feitas nos Estados Unidos e na Europa quanto ao TCTH e talvez em um futuro próximo esse tratamento torne-se uma alternativa mais eficaz que a insulinoterapia. Mas para isso, é necessário que esse tratamento proporcione a cura dos pacientes transplantados ou que reduza quase que por completo a utilização da insulina.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, L.J.O.; *et al.* Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus. **R. Ci. med. biol.**, v.11, n.1, Salvador, jan-abr. 2012. p.79-85.

ARRUDA, L.C.M. **Reconstituição imunológica após transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla.** Ribeirão Preto, 2013. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde21102013122404/en.php>>. Acesso em: 20 maio de 2015.

COURI, C.E.B.; VOLTARELLI, J.C. Potencial Role of Stem Cell Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, 2008. p.52-62.

CURCIO R.; LIMA M.H.M.; TORRES H.C. Protocolo para consulta de enfermagem: assistência a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em insulinoterapia. **Rev Gaúcha Enferm**, v.30, 2009. p.552-557.

INTERNATIONAL Diabetes Federation – IDF. **Diabetes Mellitus**. 2013. Disponível em: <<http://www.idf.org/risk-prediction-tools-predict-2>>. Acesso em: 6 maio 2015.

MARQUES, L.A.S.; SANTOS, M.A. **Qualidade de vida e ajustamento psicossocial de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas: um estudo de acompanhamento.** São Paulo, 2012. Disponível em: <[http://www.ffclrp.usp.br/imagens\\_defesas/07\\_08\\_2012\\_\\_14\\_43\\_59\\_\\_61.pdf](http://www.ffclrp.usp.br/imagens_defesas/07_08_2012__14_43_59__61.pdf)>. Acesso em: 20 de Maio de 2015.



SANTOS, M.A.; *et al.* Impact of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation on the Quality of Life of Type 1 Diabetes Mellitus Patients. **Psicologia: reflexão e crítica**, v. 2, n. 24, 2011. p.264-271.

SANTOS, M.A.; *et al.* Percepção de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 Sobre o Transplante de Células-tronco Hematopoéticas. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, São Paulo, out-dez. 2012. p.425-433.

SENAS, C.T.; SIMÕES, T.R.; COSTA, M.F. Terapia Celular: O Uso Das Células Tronco Na Medicina. **9 Mostra Acadêmica Unimep**, São Paulo, 2011.

SOCIEDADE Brasileira de Diabetes – SBD **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo, 2011.

VOLTARELLI, J.C.; Transplante de células-tronco hematopoiéticas no diabetes melito do tipo I. **Rev. bras. hematol. Hemoter.**, v.26, n.1, 2004. p.43-45.

VOLTARELLI, J.C.; *et al.* Terapia celular no diabetes mellitus. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.31 (Supl. 1) 2009. p.149-156.

VOLTARELLI, J.C.; Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in Brazil: current status and future prospective. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.24, n.3, São Paulo, 2002.

VOLTARELLI, J.C.; *et al.* Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. **JAMA**, v.14, n.297, 2007. p.1568-1576 (doi: 10.1001/jama.297.14.1568).

---

**Data do recebimento:** 28 de Julho de 2016

**Data da avaliação:** 10 de Agosto de 2016

**Data de aceite:** 15 de Agosto de 2016

---

- 
1. Graduado em Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT, Aracaju-SE. Email: mauricioaraujo@outlook.com
  2. Graduada em Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT, Aracaju-SE. E-mail: ana.luiza.t@hotmail.com
  3. Graduada em Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT, Aracaju-SE. E-mail: enf.jaquelinemoraes@gmail.com
  4. Graduada em Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT, Aracaju-SE. E-mail: rezende.84@hotmail.com
  5. Graduada em Enfermagem, Universidade Federal Fluminense – UFF; Especialista em Enfermagem Cardiológica, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; Mestre em Saúde e Ambiente e professora do Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT; Orientadora do presente artigo. E-mail: fernandaunit@yahoo.com.br