

CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Tamires Neves César¹; Thiago Henrique Cardoso¹; Natália Prearo Moço^{2,4}; Erli de Souza Bento^{3,4*}

¹ Graduando em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Doutora em Patologia – UNESP; ³ Mestre em Genética e Melhoramento de Plantas – UNESP; ⁴ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: erli_sb@yahoo.com.br

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 é considerada uma doença autoimune que se caracteriza pela destruição de células beta-pancreáticas, pois ela atua como hormônio hipoglicemiante prejudicando o controle da insulina, tendo como consequência a ausência da produção de insulina necessária no corpo humano. Essa enfermidade é diagnosticada na infância e tem afetado 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos e representa de 5% a 10% dos diabéticos, seu tratamento é realizado através de insulinoterapia, dietas rígidas e adaptação social durante toda a vida do paciente, no entanto a técnica citada e abordada ainda atualmente não tem sido eficiente e muitas vezes prejudicial ao portador da diabetes. As células tronco-hematopoiéticas faz com que os pacientes sejam seus próprios doadores, ela trabalha impedindo a destruição total de células pancreáticas e promove a sua preservação, ajudando o organismo produzir um número eficiente de insulina. Esse estudo tem como finalidade apresentar a eficácia de células-tronco hematopoiéticas no tratamento da diabetes mellitus tipo 1, dando ao portador da doença uma qualidade de vida melhor. Para alcançar tal objetivo foi realizada uma pesquisa de caráter exploratório descritivo com abordagem qualitativa, cujo método adotado foi uma revisão bibliográfica, que reuniu artigos, livros e sites confiáveis.

PALAVRAS-CHAVE: doença; células beta-pancreáticas; paciente; qualidade de vida.

1 INTRODUÇÃO

A glicose (do grego, significa “açúcar de mosto”) é considerada uma forma de açúcar muito importante para corpo humano, onde grandes células passam pelo processo de oxidação catabólica, transformando-se em células menores, essa ação faz com que uma considerável quantidade de energia seja liberada para que o corpo humano produza diversas reações, como exemplo o metabolismo. Mas para esse processo ocorrer é

necessário que o organismo libere uma quantidade condizente a pelo menos 99 mg/dL de insulina no sangue (SOUZA et al., 2016).

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma condição autoimune em que células beta-pancreáticas são destruídas pelo próprio organismo, ou seja, o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina e isso resulta na ausência da produção necessária para o ser humano. Esse distúrbio crônico é diagnosticado na infância ou adolescência do paciente, logo o

tratamento começa muito cedo, afetando completamente a qualidade de vida do mesmo, sendo doloroso e dependente de uma autodisciplina exata e constante (SOUZA et al., 2016).

Essa doença pode apresentar complicações como: Lesões e placas nos vasos sanguíneos, danificando a oxigenação dos órgãos e aumentando o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC); retinopatia diabética, causa danos na retina podendo levar a cegueira; falência renal; comprometimento dos nervos e da sensibilidade, sendo denominada neuropatia periférica; hipoglicemia; feridas não perceptíveis na pele, habilitados a evoluir para gangrena, resultando em uma amputação do membro afetado; morte entre tantas coisas (TENORIO et al., 2019).

A abordagem terapêutica dessa enfermidade tem como base a aplicação de insulina e o controle da glicemia, mas além de realizar o tratamento diariamente, o portador da doença deve se adequar a uma dieta alimentar bastante restrita, a praticar atividades físicas regularmente e a ter apoio principalmente profissional. No entanto não é só o paciente que deve se adaptar a essa forma de vida, é de fundamental importância o apoio de familiares e amigos, pois esses vão influenciar constantemente no controle da doença e qualidade do tratamento. Isso pode se tornar algo extremamente desconfortável, principalmente para crianças (GÓES et al., 2007)

Pensando no sofrimento e na trajetória de vida desses pacientes, médicos e pesquisadores começaram a investir e pesquisar sobre o uso de células-tronco hematopoiéticas no tratamento ou cura da diabetes mellitus tipo 1. Esse método consiste na aplicação de células na qual impedem a destruição total de células beta-pancreáticas, viabilizando sua preservação. Logo, o pâncreas volta a produzir insulina eficientemente, beneficiando o paciente nas questões físicas, sociais e mentais, além de livrá-los de

um tratamento hostil e incerto, fazendo com que eles possam ter controle sobre sua própria forma de alimentação e qualidade de vida (COURI, 2021).

Tem-se como objetivo evidenciar a possibilidade do tratamento da diabetes mellitus tipo 1 por meio de imunossupressão e reposição das células do sistema imune a partir de CTHs, facilitando a vida de quem é acometido com essa patologia, popularizando cada vez mais o uso dessas células, contribuindo para a evolução da medicina e trazendo benefícios financeiros, além de melhorar a saúde mental e física de pacientes que convivem com essa doença.

Esse estudo tem como base a pesquisa bibliográfica de diversos artigos, no entanto apenas 19 foram citados, sendo esses retirados de plataformas habilitadas e confiáveis, tais como Nutrição Brasil, Revista Latino-Americana de Enfermagem, *Scientific Electronic Library Online*, *Howard Hughes Medical Institute*, *Lyceum online*, USP Medicina, Ribeirão Preto, Revista portuguesa de diabetes, g1 Saúde, Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde, Universitas: Ciências da Saúde, Veja Saúde, Jornal da USP, Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Google Acadêmico, com a combinação dos seguintes descritores de assunto: diabetes mellitus tipo 1, etiopatogenia da diabetes mellitus tipo 1, causas e consequências da diabetes mellitus tipo 1, tratamento da diabetes mellitus tipo 1, células tronco-hematopoiéticas, células tronco-hematopoiéticas no tratamento da diabetes mellitus tipo 1 e casos clínicos de tratamento da diabetes mellitus tipo 1 com células-tronco hematopoiéticas.

2 ETIOPATOGENIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

A diabetes mellitus tipo 1 é uma patologia multifatorial, ou seja, possui diversos fatores que podem levar a sua causa, como suscetibilidade genética

que pode ser desencadeada por fatores ambientais. Entre os principais fatores genéticos são destacadas as alterações nos genes do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), *cytotoxic T-lymphocyte-associated 4* (CTLA4), o gene da insulina, *MHC class I chain-related gene A* (MIC-A) e os genes que codificam interleucinas específicas (IL-2, IL-21, IL-6, IL10, IL-9, IL-20 e IL-27) (NEVES et al., 2017).

Para que ocorra o desenvolvimento desta patologia é necessário que ocorra uma resposta imune contra os antígenos das células beta-pancreáticas, foi proposto que alguns vírus como os do gênero Enterovírus são capazes de provocar processos autoimunes de lesão das células beta-pancreáticas (GASPAR, 2014).

Pode-se considerar o processo dessa enfermidade como um desenvolvimento de autoagressão lenta, ou seja, que vai aumentando durante anos em uma fase pré-clínica. No início, encontrasse a presença de hiperglicemia e cetose, verifica-se que as células que participam da secreção de insulina encontram-se diminuídas ou ausentes (SESTERHEIM et al., 2007).

Ao observar a doença pode-se definir quatro estágios, sendo eles: Pré-clínico, onde é considerado o início da resposta autoimune contra células beta pancreáticas, tendo como consequência a diminuição profunda e gradativa da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; no segundo estágio apresenta-se o início do diabetes clínico; no terceiro a remissão transitória e por último a diabetes totalmente instalada ao paciente e associada a complicações agudas, crônicas e que muitas vezes pode levar ao óbito (SESTERHEIM et al., 2007).

3 CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

As células-tronco hematopoiéticas (CTH) são células comprometidas com a

formação de células do tecido sanguíneo e imune, o que faz com que sejam uma ótima opção no estudo do tratamento de doenças autoimunes. Importante ressaltar que foi observada a possibilidade do uso das CTH após a identificação do MHC, um dos possíveis causadores da diabetes mellitus tipo 1 (JUNIOR et al., 2008).

As CTH são divididas em dois subtipos: LT-HSC (*long term hematopoietic stem cell*) e ST-HSC (*short term hematopoietic stem cell*). As LT-HSC se multiplicam ao longo da vida do organismo e sofrem poucas mitoses, permanecendo na fase G0 do ciclo celular, atuam fazendo a manutenção do *pool* de células imaturas e indiferenciadas. Já as ST-HSC são derivadas de divisões assimétricas das LT-HSC e possuem uma capacidade de auto renovação limitada, e um tempo de vida menor. Diferente das LT-HSC, são comprometidas com a formação de progenitores multipotentes, que irão se tornar os progenitores comuns das linhagens mieloide e linfóide (KERENYI, 2008).

3.1 Transplante

O transplante das CTHs para a terapia da DM1 é denominado como transplante de medula óssea (TMO). Os primeiros transplantes de medula óssea realizados em humanos ocorreram em 1957. Porém, apenas obtêm sucesso na década de 1960 devido a descoberta do complexo de histocompatibilidade humana (MHC) e do antígeno leucocitário humano (HLA) (SANTOS et al., 2012).

O TMO é dividido em três tipos, sendo eles: o autólogo onde as CTH são retiradas da medula óssea do próprio paciente, no período de remissão da doença, sendo mantida preservada após a coleta para uma consequente infusão, o alogênico onde o paciente recebe as CTH de um doador que possua o HLA compatível, e o singênico quando o receptor e doador são gêmeos idênticos possuindo compatibilidade antigênica

total, descartando qualquer tipo de complicação imunológica (MASSUMOTO et al., 2000).

As coletas das CTHs são feitas a partir de células progenitoras multipotentes, que podem ser obtidas a partir de: células da medula óssea (MO), células-tronco do sangue periférico (CTP), células de sangue do cordão umbilical, células de fígado fetal, células cultivadas e células geneticamente modificadas. Para o transplante alogênico todas podem ser utilizadas, porém as células de sangue de cordão umbilical e fígado fetal são exclusivas deste tipo, excluindo o seu uso no transplante autólogo (BELTRÃO et al., 2006).

O uso de CTP vem aumentando e substituindo o uso de CTH da MO decorrente da capacidade de movimentar as células do compartimento celular para a periferia, a partir do emprego de quimioterapia e/ou fatores de crescimento hematopoéticos como o fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) aumentando em mais de 100 vezes o número de CTH circulantes (VIGORITO et al., 2009).

4 RESULTADOS CLÍNICOS

Durante o andamento de março de 2004 até agosto de 2009 21 transplantes de CTH em pacientes com DM1 ocorreram, os quais foram acompanhados até abril de 2013 (ARRUDA et al., 2013).

Pacientes observados apresentaram efeitos colaterais leves relacionados à TCTH como náusea, febre e vômitos. Em uma pequena parte, ocorreram efeitos mais fortes como doença de Graves, rabdomiólise e hipotireoidismo autoimune, mas com o tratamento exclusivo para cada um, foram desaparecendo (ARRUDA et al., 2013).

A necessidade de injeções de insulina foram diminuindo gradativamente nos pacientes ao decorrer do tempo variando de 6 a 34 dias após o transplante em todos os 21 pacientes. Também

foram analisados os níveis de peptídeo-C que foram dosados pré-transplante e em diferentes momentos pós-transplante e foi observado um aumento do mesmo, devido ao aumento de massa das células beta-pancreáticas (ARRUDA et al., 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A possibilidade da cura desta patologia utilizando os métodos apresentados vem aumentando, devido a evolução da biotecnologia que está cada vez maior, utilizando técnicas de imunossupressão e reconstrução do sistema imune a partir das células tronco hematopoéticas, que apresenta um resultado promissor, eliminando a necessidade de injeções diárias de insulina, facilitando o dia a dia dos portadores desta doença e agravamento para a forma crônica da diabetes mellitus tipo 1.

O uso de tal tratamento também ocorre de forma menos invasiva diferente de outros estudos realizados no combate a esta patologia como o transplante de pâncreas e das ilhotas de Langerhans, que nem sempre são eficientes por conta de diversos fatores como rejeição, perda do enxerto pancreático e problemas de compatibilidade pois o doador deve possuir semelhanças com o paciente que irá receber o transplante como ter o mesmo tipo sanguíneo.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, L. C. M. Reconstituição imunológica após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla. USP Medicina, Ribeirão Preto, p. 2-130, 2013. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde-21102013-122404/publico/Dissertacao.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2022.

CAMPOS, A. P.; DAMASCENO, D. C.;

SINZATO, Y. K. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 1 com células tronco. *Nutrição Brasil*, v. 15, n. 3, p. 169-175, 2016.

COURI, C. E. B. A busca da cura para o diabetes tipo 1 com as célula-tronco. *Veja Saúde*, 2021. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/coluna/futuro-do-diabete/a-busca-da-cura-para-o-diabetes-tipo-1-com-as-celulas-tronco/>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

FERNANDES, A. P. M. et al. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. *Revista Latino – Americana de Enfermagem*, v. 13, n. 5, p. 743-749, 2005.

GASPAR, C. R. M. Etiopatogenia da Diabetes Mellitus tipo 1. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar: Universidade do Porto, 2014. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76548/2/32656.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2022.

GÓES, A. P. P.; VIEIRA, M. R. R.; JÚNIOR, R. D. R. L. Diabetes mellitus tipo 1 no contexto familiar e social. *Scientific Electronic Library Online*, v. 25, n. 2, p. 124-128, 2007.

JÚNIOR, R. F. M.; SALVALAGGIO, P.; PACHECO-SILVA, A. Transplante de pâncreas: revisão. *Scientific Electronic Library Online*, v. 13, n. 2, p.305-309, 2015.

KERENYI, M. A. LT-HSC Methylcellulose Assay. *Howard Hughes Medical Institute*, v. 4; n. 5, p. 1-10, 2014.

LUZ, F. R., MOREIRA, L. F. Tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 com uso de células-tronco. *Lyceum Online*. Disponível em: <<http://lyceumonline.usf.edu.br/salavirtual/documentos/2766.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2022.

MASSUMOTO, C.; MIZUKAMI, S. Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós-transplante. *USP Medicina*, Ribeirão Preto, v. 4, n. 2, p. 405-414, 2000.

NEVES, C. et al. Diabetes Mellitus Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 12, n. 4, p. 159-167, 2017.

PINHEIRO, L. Terapia com células-tronco em pacientes dos EUA mostra avanço contra a diabetes tipo 1, mas resultado ainda é a ‘cura’; entenda. *g1 Saúde*, 2021. Disponível em: <<https://g1.globo.com/saude/noticia/2021/11/30/terapia-com-celulas-tronco-em-paciente-dos-eua-mostra-avanco-contr-a-diabetes-tipo-1-mas-resultado-ainda-nao-e-a-cura-entenda.ghtml>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

SANTOS, M. A. et al. Percepção de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sobre transplante de células-tronco hematopoéticas. *Scientific Electronic Library Online*, v. 28, n. 4, p. 425-433, 2012.

SESTERHEIM, P.; SAITOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. *Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde*, v. 17, n. 4, p. 212-217, 2007.

SOUZA, A. A.; ALBERNAZ, A. C.; SOBRINHO, H. M. da R. Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, n. 1, p. 53-65, 2016.

TENORIO, G.; PINHEIRO, C. O que é diabetes tipo 1: sintomas, tratamento, exames e complicação. *Veja Saúde*, 2019. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/o-que-e-diabetes-tipo-1-sintomas-tratamento-exames-e-complicacoes/>>. Acesso em: 1 maio 2022.

VIDAL, E. L. Transplante de células-tronco é eficiente contra diabetes tipo 1. *Jornal da USP*, 2018. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/transplante-de-celulas-tronco-e-eficiente-contradiabete-tipo-1/>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

VOLTARELLI, J. C.; STRACIERI, A. B. P. L. Aspectos imunológicos dos

transplantes de células tronco hematopoéticas. *USP Medicina*, Ribeirão Preto, v. 7, n. 2, p. 443-462, 2000.

VOLTARELLI, J. C. et al. Consenso Brasileiro para Transplante de Células-tronco Hematopoéticas para tratamento de Doenças Autoimunes. *Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 1, p. 125-135, 2010.