
NÚCLEO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – NCBS

9

R
E
V
I
S
T
A

DIFERENTES TERAPIAS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

DIFFERENT THERAPIES FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 1

*Amanda Gomes de Souza¹
Camila Vieira da Silva²*

RESUMO

Os estudos realizados para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, almejam terapias que estabilizem o quadro dos insulino dependentes. Vários autores apontaram que as insulino terapias, como método convencional, ainda não proporcionam o controle glicêmico equilibrado. Porém novas terapias promissoras tem surgido, dentre elas, o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), que prometem a reprogramação imunológica. O presente trabalho destaca os avanços destas novas terapias em um diagnóstico precoce para proporcionar uma melhor qualidade de vida através do controle glicêmico aos portadores.

PALAVRA-CHAVE: DM1, insulino dependentes, autoimunidade, TCTH.

ABSTRACT

Studies for the treatment of diabetes mellitus type 1, crave therapies that aim to stabilize the condition framework of insulin dependent. Several authors pointed out that the insulino therapies as conventional method, not yet provide a balanced glycemic control. But promising new therapies have emerged, among them, the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which promise immune reprogramming. This paper highlights the advances of these new therapies in early diagnosis to provide a better quality of life through blood glycemic control to patients.

KEYWORDS: DM1, Insulin dependent, autoimmunity, HSCT.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2014), a incidência de portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) em 100 mil indivíduos com menos de 15 anos no Brasil equivale a 7,6, porém este número tende a crescer.

Por se tratar de uma doença autoimune, atribuída a destruição das células betas pancreáticas do pâncreas, a doença provavelmente vai progredindo lentamente por alguns anos. Ao se manifestar, primariamente ocasiona hiperglicemia e cetose, sabe-se que as células secretoras de insulina apresentam densidade baixa ou ausência nas ilhotas pancreáticas (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007).

O tratamento mais tradicional, chamado insulino terapia, característico de injeções subcutâneas diárias de insulina humana solúvel e associação de análogos com ação rápida, buscam melhor controle metabólico, porém apenas diminuem a incidência de complicações microvasculares (TOLWINSKA; GLOWINSKA-OLSZEWSKA; BOSSOWSKI, 2013).

Alternativas estão sendo estudadas para obter o controle correto, entre elas a terapia com células tronco com grande evolução na ciência, demonstrando resultados esperançosos na patogenia (ABDELHAY et al., 2009). Uma linha de pesquisa é a utilização de células tronco do próprio diabético para controlar seu sistema imunológico (RUIZ et al., 2009).

Por apresentar uma interação entre respostas imunológicas, fatores genéticos e influências do meio ambiente, o DM1 diagnosticado no início da doença contribui para esta terapia avançada de Transplante Autólogos de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) (RUIZ et al., 2009).

II

R
E
V
I
S
T
A

Este presente trabalho pretende descrever os tratamentos convencionais e compará-los com os métodos mais avançados que ainda estão sendo estudados na tentativa de conseguir um melhor controle desta doença.

METODOLOGIA

Esta revisão foi construída através do levantamento de dados já existentes, utilizando, as bases de dados LILACS, MEDLINE, SCIELO, onde foram consultados artigos científicos de pesquisa e de revisão. Foram utilizados os termos, diabetes *mellitus*, diabetes *mellitus* tipo 1, insulino dependentes, DM type 1, autoimune, insulino terapias, transplantes de pâncreas, transplantes de ilhotas, novas terapias, células tronco e TCTH. Os critérios de seleção foram através do título e resumo dos artigos. Os critérios de inclusão são artigos e nacionais e internacionais, autores que são referência no assunto, com publicações entre 1998 e 2015.

DESENVOLVIMENTO

Ação da Insulina

O hormônio insulina tem como principal função metabólica aumentar o nível de transporte de glicose do sangue para os tecidos periféricos do corpo. A liberação deste hormônio acontece nas células betas pancreáticas, que são estimuladas pela própria glicose. Uma vez a insulina secretada, se liga ao receptor insulínico das células dos tecidos periféricos, promovendo respostas intracelulares e tornando possível a captação de glicose, proporcionando o controle glicêmico (FORJAZ et al., 2002).

No DM1 as células betas não conseguem acompanhar o aumento da necessidade de insulina, então ocorre uma grande concentração de glicose no sangue, decorrente do processo de autoimunidade (HABER et al., 2001).

Autoimunidade

Embora o início clínico do DM1 seja abrupto, a autoimunidade acontece, após células T autoreativas serem ativadas pelo sistema HLA (human leukocyte antigen) expressando antígenos próprios. Este evento acontece devido a uma falha no desenvolvimento da tolerância aos autoantígenos das células betas das ilhotas de Langerhans, que resultam em mecanismos imunológicos celulares e humorais (ALVES et al., 2005).

Dos mecanismos celulares estão incluídos linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócito B, macrófagos e células dendríticas. Com a participação do sistema de HLA classe II, primariamente os linfócitos T CD4+ causam insulite, caracterizada como necrose celular das ilhotas, através da apresentação dos autoantígenos feita pelos macrófagos e células dendríticas (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007). Em seguida, os linfócitos T CD8+ destroem as células betas pancreáticas diretamente por citólise ou por indução de apoptose em conjunto com citocinas secretadas pelos macrófagos. Os linfócitos B agem também na apresentação de autoantígenos, principalmente do autoantígeno GAD-65 (ácido glutâmico descarboxilase) (FERNANDES et al., 2005).

Dos mecanismos humoral a detecção de autoanticorpos com maior presença,

são marcadores como, anticorpos anticélulas das ilhotas (I-CAs), anti-insulina (IAAs), antiácido glutâmico descarboxilase (GAD-65) como citado anteriormente e antitirosino fosfatases IA-2 e 1A-2B, presentes no sangue dos portadores da doença em estágio inicial, possibilitando identificar indivíduos com risco elevado (PIHOKER; GILLIAM; LERNMARK, 2005).

As infecções virais especialmente o enterovírus Coxsackie e Rubéola, estão associados com o processo autoimune da doença. A falta de vitamina D no organismo por dietas precoces e alimentação (amamentação e introdução do leite de vaca prematuro, cereais e glúten) também são vistos como fatores determinantes. A partir de estudos realizados viabilizou a indicação de outros fatores como vacinas, estresse emocional e agentes sanitários (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007). Porém as infecções virais são geralmente os principais iniciadores de lesões pancreáticas, atuando através de indução de autoimunidade específica para célula beta, infecção direta e destruição das células betas (TANNUS et al., 2007).

Calliari (2004) descreve que a autoimunidade pode estar ligada a outros antígenos extrapancreáticos, partindo da explicação de que a presença de autoanticorpos contra mais de um órgão, cause a desordem autoimune, devido à presença de doença celíaca e tireoidite linfocítica crônica. Segundo Silva, Mory e Davini (2008), afirmam em seu trabalho que os agentes ambientais são apontados como gatilhos da autoimunidade.

Suscetibilidade Genética

Para Fernandes et al. (2003) o diabetes tipo 1 apresenta supostos genes de associação, compreendido como suscetibilidade herdada. Esses genes são do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC ou CPH) também chamados no ser humano de HLA, estão inseridos no braço curto do cromossomo 6, dividido em três grupos, no qual apenas dois são de maior importância.

“O HLA de classe II, que codifica moléculas envolvidas com a apresentação de antígenos para os linfócitos CD4+, consiste no marcador genético mais forte, embora o HLA de classe I, em alguns casos, também o seja” (ALVES et al., 2005, p. 109).

O principal locus encontrado no desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 1, que está presente na região que codifica moléculas MHC classe II (DR, DQ e DP) no cromossomo 6p21 (HLA-D), verificado a partir do mapeamento de 20 regiões cromossômicas, no qual 13 são mais significantes (FERNANDES et al., 2003).

Observou-se que a maioria dos portadores de DM1, apresentam os alelos DR3 ou DR4, com genes HLA DQB1*0302 e DQB1*0201, DQA1*0301, DQA1*0501 (FERNANDES et al., 2003). Entretanto as combinações gênicas podem variar de acordo com a diversidade étnica das populações (ALVES et al., 2005).

A identificação dos alelos de histocompatibilidade aponta que a diversidade alélica em nível populacional tenha sido desenvolvida através de agentes patógenos. As formas de conversão gênica e a mutação de ponto como formas de diversidade alélica, considerando α e β , as regiões com maior polimorfismo. O tratamento preventivo foi recomendado para pacientes com história familiar de DM1, que apresentam autoanticorpos contra antígenos pancreáticos e positividade para o alelo HLA-DQB1*0302 (DONADI, 2000).

Existem estudos que acreditam que alguns subconjuntos podem diminuir o risco

da doença, como a presença do alelo DR4, subconjunto DRB1*0403. Faz-se importante para melhores afirmações, o mapeamento genético principalmente para pessoas que possuem parentes de primeiro grau com histórico de DM1, podendo diagnosticar precocemente, evitando o aparecimento de episódios de cetoacidose (GROSS et al., 2002).

Característica da doença

A incidência de diagnóstico de insulino dependentes é maior na infância e adolescência, que acomete manifestações clínicas de cetose e até mesmo hiperglicemia (ROITT, 2013). A cetose em diabéticos é resultado da desordem de uma via metabólica que ocorre para ministrar energia e tem fins benéficos. A falta de insulina faz com que essa via metabólica não seja regulada causando descontrole e produção excessiva de ácidos graxos que decorrem em queda de pH sanguíneo, podendo se agravar pela inativação de enzimas presentes no sangue (JAMESON, 2014).

Conforme a UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva estão relacionadas a hiperglicemia, que podem estar agregados a danos, como disfunção e falência de vários órgãos.

É comum o desenvolvimento das macroangiopatias, que comprometem as artérias coronarianas, dos membros inferiores e as cerebrais. Outras complicações também são conhecidas no DM e englobam as microangiopatias, afetando, especificamente, a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos (FERREIRA; SAVIOLLI; VALENTI; ABREU, 2011).

14

Insulinoterapia

O tratamento padrão, principalmente para conter as crises de hiperglicemia, são as injeções subcutâneas diárias de insulina humana solúvel e associação de análogos com ação rápida, denominadas insulinoterapia e também algumas recomendações feitas pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), como significativas mudanças na conduta do paciente: automonitoramento da glicose sanguínea capilar, três a quatro vezes por dia, mudanças nas rotinas alimentares, prática de atividades físicas e adequação das doses de insulina de acordo com a alimentação e os exercícios (JOSE et al., 2009).

As insulinoterapias, foi sem dúvida um grande avanço para o tratamento da Diabetes *mellitus* tipo 1, que acomete desde a purificação da insulina animal, passando para insulina humana sintética, utilizando-se DNA recombinante. Mais recentemente síntese de insulina de ação rápida e prolongada até mesmo à insulina inalada. A administração subcutânea é a forma mais apropriada para imitar a liberação fisiológica de insulina pelo pâncreas (PIRES; CHACRA, 2007).

O modelo de tratamento com insulina basal (NPH, glargina e detemir), que previne a hiperglicemia de jejum e interprandial, associado à insulina em bolus (regular, aspart, lispro, glulisina) para controle da glicemia após as refeições é o método preferido para alcançar e manter o controle glicêmico em pacientes internados fora da unidade de terapia intensiva (BALTHAZAR; RIGON, 2013).

Afinal as doses insulínicas ideais são aquelas convencionadas individualmente, que proporcionem melhor controle metabólico (PIRES; CHACRA, 2007). Conforme Nery

(2008) os tratamentos feitos com insulinoterapias apresentam constantes episódios de hipoglicemia, sendo uma barreira para o controle glicêmico.

Transplante de Pâncreas e Ilhotas

Outra alternativa específica para o tratamento DM1 é o transplante de pâncreas isolado, recomendado para pacientes com boa reserva cardíaca e função renal controlada, como também problemas emocionais e clínicos que se encontram incapazes do automanejo de insulinas exógenas (SÁ et al., 2008). Indicado e realizado o transplante após aproximadamente 20 anos do diagnóstico da doença, promove imunossupressão no decorrer da vida para se evitar rejeição e desencadear um novo processo autoimune (AMERICAM DIABETES ASSOCIATION POSITIONAL STATEMENTS, 2006).

Melhores resultados são encontrados em pacientes que fazem transplante duplo de pâncreas e rim, esses com insuficiência renal grave. Embora controverso, vários estudos evidenciam melhora de algumas das complicações crônicas do diabetes e ganho em anos de vida aos pacientes (SÁ et al., 2008).

Segundo Eliaschewitz et al. (2009, p. 21) transplante de pâncreas desencadeou estudos e experimentos que chegaram até o transplante de ilhotas de Langerhans, estas presente entre 1% e 2% da massa celular do órgão. As ilhotas são implantadas no fígado por infusão na veia porta, onde o acesso ao sistema venoso portal se faz através de cateterização transcutânea dirigida por ultrassonografia. O fígado tem uma capacidade elástica de acomodar o volume da infusão e pelo fato de que a insulina ser fisiologicamente secretada no sangue portal, ou seja, foi o órgão escolhido para a implantação e pelo sucesso clínico alcançado com este sítio.

Porém, segundo Rodrigues (2012) requerem terapia imunossupressora por toda vida, que consiste em medicações para a sobrevivência do enxerto. Relatos também indicam que após cinco anos do procedimento, poucos pacientes ficaram livres das insulinas exógenas, por este motivo não se deve titular como um modo seguro de atingir o controle glicêmico (POSSELT et al., 2010).

15

Transplante de Células Tronco

As células tronco estudadas na terapia de diabetes *mellitus* tipo 1 são as hematopoéticas que se encontram na medula óssea e sangue periférico do adulto, ou no cordão umbilical e fígado fetal (INCA, 2010). Os estudos de células tronco afirmam que essas células, são capazes de diferenciação em mais de uma linhagem celular, para produzir células filhas maduras e autorrenovação (ABDELHAY et al., 2009).

O transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) busca reprogramação imunológica na doença (RUIZ et al., 2009). Em estudos acredita-se que existem dois tipos de células tronco hematopoéticas (CTH), as de longo prazo (CTH-LP), sua capacidade de autorrenovação é baixa, já as CTH de curto prazo (CTH-CP) geram progenitores multipotentes (SILVA- JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

A obtenção das CTH para o transplante pode ser de três formas, destas, alogênico, vindo de familiares ou não familiares, mas que sejam compatíveis. Singênico nos casos de quando se tem irmão gêmeo, ou autólogo quando se obtém do próprio corpo do indivíduo insulino dependente, este último com maior aceitação, nas doenças autoimune

R
E
V
I
S
T
A

(SILVA-JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009). Autólogo também obtém uma grande quantidade de células satisfatórias para o transplante (SENEGAGLIA et al, 2009). De acordo com Ruiz et al. (2009) o TCTH autólogo ou autogênico é sugerido por apresentar menor toxicidade e mortalidade do transplante.

A indicação do TCTH autólogo para tratamento do *Diabetes Mellitus* tipo 1, são para pacientes com diagnóstico com a menos de seis semanas, por neste período ainda possuírem uma boa parte das células betas pancreáticas (VOLTARELLI; COURI, 2009). Esses pacientes normalmente apresentam casos de DM na família ou possuem informação anteriores sobre os sintomas, sendo o diagnóstico a confirmação de uma suspeita prévia (SANTOS et al., 2012).

Dos procedimentos, a medula óssea é retirada durante o processo de remissão da doença, após preservada para mais tarde a infusão (VOLTARELLI et al., 2010). As células tronco hematopoéticas são congeladas, e posteriormente, após duas semanas são ligada na infusão, com imunossupressão, em altas doses diárias. “É como se fosse um desligamento do sistema imunológico, com quimioterapia, em ambiente hospitalar, usando drogas como ciclofosfamida e globulina antitumoral endovenosa, durante cinco dias” (MORAES, 2015).

A possibilidade de impedir a destruição em massa das células betas pancreáticas, produtoras de insulina, promovendo sua conservação e regeneração, desse modo elas voltariam a produzir insulina (SANTOS et al., 2012).

Uma das pesquisas, afirmam que a maioria dos pacientes ficaram livres da insulino terapia por períodos que variaram de 6 meses a 8 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). Este tipo de tratamento não provoca a cura da doença, mas sim estabiliza o quadro desta, já que TCTH é indicado para pacientes que tiveram diagnósticos recentes, pois o restante das células betas, que ainda não foram destruídas, passam a produzir insulina de forma adequada novamente (RUIZ et al., 2009).

CONCLUSÕES

O diabetes *mellitus* tipo 1 não apresenta possível prevenção, já que vários fatores contribuem para o aparecimento da patologia, mas alternativas foram citadas para diminuição de quadros graves de hiperglicemia. Mesmo que os portadores associem as doses de insulina ao monitoramento da glicose, alimentação equilibrada e atividades físicas, para adequação das insulino terapias, ainda podem ocorrer falhas que ocasionam desvios na glicemia. O transplante de pâncreas e ilhotas de Langerhans mostrou a necessidade de medicamentos para sobrevivência dos enxertos por toda vida que podem desenvolver outras complicações, visto também que são de doadores e não sendo indicados para todos os insulino dependentes. Em comparação aos tratamentos citados, a terapia com células tronco apresentou menor toxicidade, devido a célula vir do próprio portador e melhor controle glicêmico. Apesar de exigir imunossupressão por determinado tempo, seus resultados são animadores, pois evitará as agulhadas diárias, que proporcionam desconforto e preocupação aos insulino dependentes, resultando numa melhor qualidade de vida. Porém estudos mais avançados devem ser realizados para que os portadores possam desfrutar de terapias avançadas, como TCTH e que investimentos sejam feitos para não mais restringir somente alguns casos.

REFERÊNCIAS

- ABDELHAY, E. S. F. W. et al. **Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectiva de uso terapêutico.** Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, p. 2-8, Out. 2009.
- ALVES, C. et al. **Associação do sistema de histocompatibilidade humano (hla) com doenças endócrinas auto-imunes.** Revista Baiana de Saúde Pública, Salvador, p. 105-120, jan./ jun.2005.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION POSITIONAL STATEMENTS. **Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes.** Diabetes Care. 2006;29:935.
- BALTHAZAR, A. P. ; RIGON, F. A. **Avaliação dos diferentes esquemas de insulino terapias prescritos aos pacientes hiperglicêmicos do Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil.** Arq. Catarinenses de Medicina, Florianópolis, p. 34-39, Jan./Mar. 2013. Disponível em : <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/1210.pdf>> . Acesso em : Abr. 2015.
- CALLIARI, L. E. P. **A autoimunidade extra-pancreática no DM1: pesquisando também doença celíaca.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 48, n. 6, p.785- 786, Dez. 2004. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v48n6/a01v48n6.pdf>>. Acesso em : 14 mar. 2015.
- DONADI, E. A. **Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças.** Medicina, Ribeirão Preto, p. 7-18, jan./mar. 2000.
- ELIASCHEWITZ, F. G. et al. **Transplante de ilhotas na prática clínica: estado atual e perspectiva.** Arq. Bras. Endocrinol Metab., São Paulo, p. 15-23, Nov. 2009.
- FERNANDES, A.P.M. et al. **Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas.** Arq. Bras. Endocrinol Metab., Ribeirão Preto, v. 47, n. 5, p. 601-611, Out. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v47n5/a15v47n5.pdf> . Acesso em : 22 Mar. 2015.
- _____. **Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus tipo 1.** Ver Latino-am Enfermagem, São Paulo, p. 743-749, set./out. 2005. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v13n5/v13n5a20.pdf>>. Acesso em : 13 fev. 2015.
- FERREIRA, L. T. et al. **Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações.** Arquivos Brasileiros de Ciências da saúde, Santo André, v. 36, n. 3, p. 182-188, Set./ Dez. 2011. Disponível em : <<http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2011/v36n3/a2664.pdf>>. Acesso em: Abr. 2015.
- FORJAZ, C. L. M. et al. **Exercício físico, resistência á insulina e Diabetes Melito:** efeitos agudos e crônicos, cuidados necessários. Rev. Soc. Cardiol. Estados de São Paulo, São Paulo, Set-Out. 2002.
- GROSS, J. L. et al. **Diabetes melito: diagnostico, classificação e avaliação do controle glicêmico.** Arq. Bras. Endocrinol Metab., Porto Alegre, v. 46, n.1, p. 16-26, Fev. 2002. Disponível em : < <http://www.scielo.br/pdf/abem/v46n1/a04v46n1.pdf>>. Acesso em: Marc. 2014.
- HABER, E. P. et al. **Secreção da Insulina:** Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. Arq. Bras. Endocrinol Metab., São Paulo, v. 45, n. 3, Jun 2001.
- INCA. **Bases da terapia com Células Tronco.** II Congresso em farmácia hospitalar em oncologia do INCA, Rio de Janeiro, Out. 2010.
- JAMESON, J. L. **Endocrinologia de Harrison.** Porto Alegre, RS: Google Books, 2014. Disponível em : < <http://pesquisa.bvsalud.org>