



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
BACHARELADO INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE**

JULIEN THALITA ROCHA DOS SANTOS

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS COMO
TRATAMENTO PARA O DIABETES MELLITUS TIPO 1**

**SANTARÉM-PA
2022**

JULIEN THALITA ROCHA DOS SANTOS

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS COMO
TRATAMENTO PARA O DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Federal do Oeste do Pará, curso Bacharelado Interdisciplinar em Saúde, como requisito para obtenção de título de Bacharel em saúde, sob orientação
Orientadora: Prof^o Dra. Marina Smidt Celere Meschede.

**SANTARÉM-PA
2022**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/ UFOPA

S237t Santos, Julien Thalita Rocha dos
Transplante de células tronco hematopoéticas como tratamento para o Diabetes Mellitus Tipo I./ Julien Thalita Rocha dos Santos. – Santarém, 2022.
49 p.: il.
Inclui bibliografias.

Orientadora: Marina Smidt Celere Meschede.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva, Curso Bacharelado Interdisciplinar em Saúde.

1. Imunossupressão. 2. Patogênese da Diabetes. 3. Transplante de células tronco he- matopoéticas.
I. Meschede, Marina Smidt Celere, *orient.* II. Título.

CDD: 23 ed. 616.462 2

JULIEN THALITA ROCHA DOS SANTOS

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTIICAS COMO
TRATAMENTO PARA O DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Oeste do Pará, curso
Bacharelado Interdisciplinar em Saúde, como requisito
para obtenção de título de Bacharel em saúde, sob
orientação:
Prof^o Dra. Marina Smidt Celere Meschede.

Aprovado em: 15 de julho de 2022

BANCA EXAMINADORA

Elaine Cristiny Evangelista

Prof. Dra. Elaine Cristiny Evangelista - Membro
Universidade Federal do Oeste Do Pará

Mirna B. M. Pedrosa

Prof. Me. Mirna Brito Malcher Pedrosa - Membro
Instituto Esperança de Ensino Superior

Melere

Prof. Dra. Marina Smidt Celere Meschede - Orientadora
Universidade Federal do Oeste Do Pará

*Dedico este trabalho a todos os portadores de
Diabetes Mellitus e a toda comunidade
científica.*

Julien Thalita

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder o dom da vida;

Aos meus pais, as minhas irmãs, cunhados, sobrinhos, ao meu namorado, aos meus amigos.

A minha orientadora pelo acompanhamento do estudo;

Aos professores do Instituto de Saúde Coletiva pelo incentivo na minha formação profissional;

Aos meus colegas de classe pelo apoio ao longo de todos esses anos;

Aos profissionais da secretaria acadêmica e administrativa do ISCO pelo apoio na conclusão do Bacharelado Interdisciplinar em Saúde;

Todos aqueles que tiveram paciência comigo em momentos de tensão e empenho e que a todo momento me apoiaram e incentivaram a buscar os meus objetivos.

*“O sucesso é a soma de pequenos esforços
repetidos dia após dia”*

(Robert Collier)

RESUMO

Esse trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de avaliar as evidências disponíveis na literatura nacional e internacional sobre o uso do Transplante das Células Tronco Hematopoéticas no tratamento para o Diabetes Mellitus do tipo 1. Para a busca dos artigos foi utilizada as bases de dados: Scielo, Lilacs e MedLine/Pubmed sendo critérios de inclusão as evidências publicadas na íntegra e que abordavam assuntos relacionados ao Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e Diabetes Mellitus do tipo 1, e que foram publicados na língua portuguesa e inglesa no período de 1987 a 2022 e que estavam disponíveis para a consulta. Os critérios de exclusão foram todos os outros artigos que estavam fora da busca científica e que não respondiam à pergunta norteadora do estudo bem como os artigos que não se relacionavam com a temática. As evidências foram avaliadas quanto as características gerais, classificação de nível de evidência e categorização dos conteúdos. Foram selecionados como amostra final nove artigos. Em relação ao ano de publicação observou-se que os anos que mais ocorreram publicações foram os anos 2016 e 2017. Das evidências coletadas 22,22% dos artigos foram classificados como nível de evidência I, 22,22% dos artigos foram classificados como nível II, 22,22% classificados como nível III e 33,33% classificados como nível V. Quanto a profissão da primeira autoria do artigo a maioria foi escrita por médicos. Em relação ao país de origem dos autores, a maioria era do Brasil. Foram elencadas 4 categorias de análises para os benefícios do TCTH em pacientes com DM tipo 1 com base nas publicações encontradas, sendo estas (I) aqueles que abordam a temática sobre o DM tipo 1; (II) aqueles que falam das alternativas de tratamento para o DM tipo 1; (III) aqueles que abordam aos cuidados com por portador de DM tipo 1 e (IV) aqueles que discutem a efetividade do TCTH. De modo, geral as evidências coletadas afirmam que o TCTH dispõe de benefícios e é muito promissor, no entanto os autores destacam que encontrar um tratamento para o DM tipo 1 que substitua o uso exógeno e diário da insulina afim de controlar os níveis de glicose sanguínea e que mantenha o paciente seguro e saudável é considerado como um grande desafio.

Palavras-chaves: Imunossupressão. Patogênese do Diabetes. Transplante de Células Tronco Hematopoéticas.

ABSTRACT

This work is an integrative literature review with the objective of evaluating the evidence available in the national and international literature on the use of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the treatment of type 1 Diabetes Mellitus. the databases: Scielo, Lilacs and MedLine/Pubmed, with inclusion criteria being the evidence published in full and addressing issues related to Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Type 1 Diabetes Mellitus, which were published in Portuguese and English in the period from 1987 to 2022 and that were available for consultation. The exclusion criteria were all other articles that were outside the scientific search and that did not answer the guiding question of the study, as well as articles that were not related to the theme. Evidence was evaluated in terms of general characteristics, evidence level classification and content categorization. Nine articles were selected as a final sample. Regarding the year of publication, it was observed that the years with the most publications were the years 2016 and 2017. Of the evidence collected, 22.22% of the articles were classified as level of evidence I, 22.22% of the articles were classified as level II, 22.22% classified as level III and 33.33% classified as level V. As for the profession of the first authorship of the article, most were written by doctors. Regarding the country of origin of the authors, most were from Brazil. Four categories of analysis were listed for the benefits of HSCT in patients with type 1 DM based on the publications found, these being (I) those that address the topic of type 1 DM; (II) those who talk about treatment alternatives for type 1 DM; (III) those that address aspects related to care for patients with type 1 DM and (IV) those that discuss the effectiveness of HSCT. In general, the evidence collected states that HSCT has benefits and is very promising, however the authors emphasize that finding a treatment for type 1 DM that replaces the exogenous and daily use of insulin in order to control blood glucose levels and keeping the patient safe and healthy is considered a major challenge.

Key-words: Immunosuppression. Diabetes Pathogenesis. Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- A – Demonstração das feridas em pé diabético e B- ocorrência de deformidades ósseas.

Quadro 1- Formas de Neuropatia diabética.

Quadro 2- Principais patologias tratadas com Transplante de Células Tronco Hematopoéticas.

Figura 2- Método de coleta de células tronco por punção na região da Crista Ilíaca.

Figura 3- Exemplificação de doação de células tronco com a máquina de aférese.

Figura 4- Fluxograma com a descrição dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Quadro 3- Sistema de classificação hierárquico da qualidade da evidência segundo Melnyk e Fineout-Overholt, 2005.

Gráfico 1- Distribuição dos artigos selecionados segundo o ano de publicação.

Tabela 1- Distribuição do número de artigos selecionados sobre o TCTH como tratamento para o DM do tipo 1, segundo a profissão do primeiro autor.

Gráfico 2- Distribuição dos artigos utilizados, segundo a temática do periódico de publicação.

Quadro 4- Evidências incluídas na revisão integrativa relacionadas ao TCTH no tratamento do DM tipo 1 segundo autor, objetivos, procedimento metodológico e desfecho obtido.

LISTAS DE ABREVIATURAS

BVS – Biblioteca Virtual da Saúde

CTE – Células Tronco Embrionárias

CTH – Células Tronco Hematopoiética

DCNT – Doença Crônico Não Transmissível

DECS – Descritores em Saúde

DM- Diabetes Mellitus

IDF – International Diabetes Federation

LILACS- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE- National Library of Medicine

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan Americana de Saúde

RD – Retinopatia Diabética

REDOME – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea

RIL – Revisão Integrativa da Literatura

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SCIELO – Scientific Electronic Library

TCT – Transplante de Células Tronco

TCTH – Transplante de Células Tronco Hepatopática

TOTG – Teste de Tolerância a Glicose

USP- Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Geral	14
2.2 Específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Epidemiologia, características gerais e diagnóstico do DM tipo 1	15
3.1.1 Complicações do DM tipo 1.....	17
3.2 Células Tronco Hematopoiéticas.....	19
3.2.2 O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no DM tipo 1.....	22
4 METODOLOGIA.....	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A - ROTEIRO PARA COLETA DE DADOS NAS EVIDÊNCIAS ..	50

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes apresenta-se em quatro formas clínicas segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), sendo o Diabetes *Insípidus*, Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) e o Diabetes Gestacional (SBD, 2022).

O Diabetes *Insípidus* trata-se de uma condição clínica em que o organismo do indivíduo passa a eliminar quantidades excessivas de urina e também apresenta sede demasiada (polidipsia), porém mantém os níveis glicêmicos dentro dos padrões de normalidade, sua causa se dá em ocorrência da disfunção da hipófise (SBEM, 2022). O Diabetes Mellitus (DM) diz respeito sobre a deficiência na produção e no uso da insulina no organismo, o que resulta na elevação da glicose no sangue, sua ocorrência e complicações são divididas em três grupos: DM1, DM2 e Diabetes Gestacional (SBD, 2022).

O Diabetes Gestacional pode ocorrer somente no período da gestação, mas também pode ser adquirido após esse período se não tratado da maneira correta, seu diagnóstico é realizado a partir do terceiro trimestre de gravidez e a sua causa está relacionada a instabilidade hormonal do organismo feminino durante o período gestacional (SBD, 2022). O DM tipo 2, por sua vez, é atualmente a manifestação mais comum das variações do diabetes mellitus a qual associa-se a síndrome metabólica e apresenta resistência à insulina (ARAUJO et al., 2000). Esta manifesta defeitos na ação e secreção da insulina e para sua causa envolvem-se componentes genéticos e ambientais (BARBALHO et al., 2007).

O DM tipo 1, foco principal dessa pesquisa, trata-se de um distúrbio metabólico autoimune onde o organismo perde a capacidade de secretar insulina, pois, os anticorpos destroem as células beta pancreáticas (OKIDO et al., 2017). As células betas pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, que por sua vez é um hormônio que tem a função de controlar e regular a quantidade de glicose no sangue, a fim de evitar hipoglicemia e/ou hiperglicemia, sintomas principais dessa patologia (SBD, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existam atualmente cerca de 382 milhões de pessoas no mundo com Diabetes Mellitus (DM) e em 2025 esse número poderá chegar a mais de 500 milhões (OMS, 2021). Dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) nas Américas, mostram que mais de 60 milhões de pessoas vivem com DM, principalmente a do tipo 2, estimando que haverá mais de 100 milhões de adultos com a doença em 2040 (OPAS, 2020). Além disso, a cada ano mais de 340 mil pessoas no continente

americano morrem de complicações relacionadas à DM (OPAS, 2020). No Brasil, o DM apresenta-se como a 4^o doença crônica mais prevalente com um índice de diagnóstico 7,7%, ficando atrás apenas da hipertensão arterial (23,9%), da depressão (10,2%) e do colesterol alto (14,6%) (IBGE, 2019). O Ministério da Saúde apontou que do total de casos do DM cerca de 5 a 10% das pessoas apresentam o tipo 1 (BRASIL, 2018).

Para o tratamento da DM tipo 1 a literatura científica vem apontando que o uso do Transplante de Células Troncos Hematopoiéticas (TCTH) poderá ser uma alternativa (PENAFORTE-SABOIA et al., 2017; DE OLIVEIRA et al., 2012). O Transplante de Células Tronco (TCT), consiste no processo de eliminação das células deficientes pelo procedimento quimioterápico e a substituição destas por células tronco saudáveis, estas que podem advir do próprio paciente, de um doador aparentado ou de um doador sem vínculos familiares. No caso do diabetes mellitus, a principal abordagem se dá com o material originário do próprio paciente. Em que nesse processo são coletadas as células tronco do paciente e estas são acondicionadas, antes das sessões de quimioterapia, a fim de proteger esse material para que ao fim das sessões sejam injetadas no indivíduo (HERTL, 2020).

O TCTH é uma proposta terapêutica nova, iniciada pelo pesquisador e Professor da Universidade de São Paulo Dr. Júlio Voltarelli, que iniciou suas pesquisas pelo Hemocentro de Ribeirão Preto. A partir do ano de 2000, após esse período um número maior de estudos foram surgindo. Assim, a escolha pela temática foi motivada pela proximidade com o Hemocentro de Santarém e em conhecer durante a graduação os principais pontos que estão envolvidos no processo de doação de células tronco.

Desta forma, este trabalho justifica-se por se propor a reunir dados da literatura nacional e internacional sobre a temática, a fim de que este estudo possa contribuir com mais pesquisas a respeito desse assunto, frente a escassez de estudos consistentes e atualizados a respeito do tema, bem como a busca por alternativas que fossem eficientes no tratamento e cura dessa patologia, haja vista que os dados referentes ao diagnóstico dessa doença crescem exponencialmente a cada dia. Assim elaborou-se a pergunta norteadora “Quais os benefícios que o transplante de células tronco hematopoiéticas apresenta para paciente portador de DM tipo 1?”.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar as evidências disponíveis na literatura nacional sobre o uso do transplante de células-tronco como tratamento para o Diabetes Mellitus tipo 1.

2.2 Específicos

- Caracterizar os artigos disponíveis na literatura quanto ao ano de publicação, local, profissão do primeiro autor e periódico;
- Classificar os resultados obtidos em níveis de evidências segundo os critérios estabelecidos por Melnyk e Fineout-Overholt (2005);
- Elencar as categorias de análises para os benefícios do transplante de células tronco hematopoéticas em pacientes com DM tipo 1 com base nas publicações encontradas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia, características gerais e diagnóstico do DM tipo 1

O DM é classificado como a 4^o Doença Crônica Degenerativa Não Transmissível (DCNT) mais prevalente no território brasileiro e que possui diferentes etiologias as quais apresentam a hiperglicemia como sintoma comum, devido ocorrer uma deficiência no processo de secreção/ação da insulina para os tecidos do organismo. Sua prevalência é crescente e demonstra uma elevada taxa de morbidade o que a torna um problema de saúde pública (CARVALHO et al., 2017).

O indivíduo quando portador de DM tipo 1 perde a capacidade de produção de insulina em seu organismo resultando na ineficácia da utilização da glicose, ocasionando um desequilíbrio dos níveis de glicose tornando-os elevados (SBD, 2019). O DM tipo 1 poderá desencadear a hipoglicemia, que pode resultar em danos aos órgãos, nervos e vasos sanguíneos, sendo que a falta de um diagnóstico precoce ou a não adesão ao tratamento pode ocasionar em complicações agudas ou crônicas ao indivíduo e assim interferir negativamente na sua qualidade de vida (SBD, 2019).

Embora ainda não existam comprovações diretas sobre a etiologia do DM tipo 1, alguns fatores são apontados como facilitadores para o seu surgimento como a alimentação rica em alimentos ultra processados e em carboidratos simples, obesidade, uso excessivos de alguns medicamentos, sedentarismo, estresse, dentre outros fatores ambientais/comportamentais (ZAGURY; ZAGURY, 2000). Os fatores genéticos são considerado relevantes na ocorrência e determinação do DM tipo 1, haja vista que quando ocorre o processo de destruição das células beta pancreáticas ocorre uma formação de anticorpos que reagem a existência dessas células e assim desencadeiam o risco da transmissão genética familiar (GONÇALVES, 2007).

O DM tipo 1, é considerado uma doença autoimune, ou seja, o organismo do indivíduo diagnosticado, passa a não tolerar os antígenos do seu próprio sistema imunológico e passa identificar as células do pâncreas como estranhas, desencadeando assim uma resposta agressiva a si próprio (SBD, 2016). O ataque do sistema imunológico ocorre nas células beta pancreáticas ocasionando assim a destruição total ou parcial desta, resultando na deficiência no processo de produção/secreção da insulina (SBD, 2016).

As evidências científicas (SESTERHEIM, SAITOVITCH, STAUB, 2007, SBD 2015-2016) relatam que o DM tipo 1 é uma patologia comum no público de crianças e adolescentes, sendo diagnosticada em 1 a cada 350 indivíduos de até 18 anos de idade, podendo ocorrer em

qualquer faixa etária, sua causa tem fortes indícios hereditários, com uma incidência geral de 4% a 8% em famílias que há um parente próximo diagnosticado com DM tipo 1. Dados epidemiológicos do Atlas de Diabetes 2021 International Diabetes Federation (IDF) destacam que em 2019 cerca de 95.500 indivíduos com menos de 20 anos de idade foram diagnosticados com DM tipo 1 no mundo.

Dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) indicam que há três principais formas de diagnosticar o DM tipo 1, sendo todos os testes baseados no quantitativo glicêmico presente no sangue do paciente, este são: glicemia em jejum, hemoglobina glicada e o teste de tolerância à glicose.

O exame de glicemia em jejum é o mais simples e o mais utilizado, isso se dá pela praticidade, e o baixo custo para a sua realização, para tal basta o indivíduo fazer um jejum de no mínimo 8 horas antes da realização do exame, nesse processo é coletado algumas gotas de sangue do paciente e após três minutos já se tem o resultado, caso a glicemia do paciente esteja menor que 99mg/dL considera-se normal, se o resultado for superior a 126 mg/dL já se indica a realização de exames complementares para a investigação da patologia (SDB, 2022).

Como exame complementar e de diagnóstico tem o teste de hemoglobina glicada ou hemoglobina glicosada, sua coleta também é realizada em jejum e o seu resultado indica a quantidade de glicose dos últimos três meses antes da coleta do exame, a fim de que se chegue a um parâmetro conclusivo a respeito do diagnóstico. Esse método de diagnóstico também é utilizado como forma de acompanhamento e avaliação do paciente portador de diabetes (NETTO et al., 2009).

O teste de tolerância à glicose (TOTG) ou exame da curva glicêmica, é um dos mais solicitados a indivíduos adultos e gestantes e menos utilizado com crianças e adolescentes, o objetivo desse exame é descobrir como o organismo do indivíduo se manifesta frente a exposição de diferentes concentrações de glicose, assim a sua realização se dá em três etapas, a cada etapa coleta-se uma amostra de sangue do paciente em um intervalo de tempo este que pode variar de 30, 60, 90 e 120 minutos, durante esse intervalo o paciente deve ingerir um líquido açucarado. Há casos em que pode haver uma quarta etapa, até que tenha se passado 2 horas da ingestão da bebida. O resultado desse exame é apresentado em forma de gráfico e possibilita uma maior precisão no diagnóstico (SBD, 2022).

3.1.1 Complicações do DM tipo 1

O DM tipo 1 é uma patologia a qual apresenta algumas complicações, estas que podem ser agudas ou crônicas e afetar a qualidade de vida do indivíduo, as complicações agudas são decorrentes de déficits no tratamento terapêutico, tais como a hipoglicemia, cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. Já as complicações crônicas, são resultantes de fatores genéticos, ausência no controle da DM tipo 1 e tempo de evolução da patologia, assim pode ocorrer 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 e CALDEIRA, 2007; TSCHIEDEL, 2014).

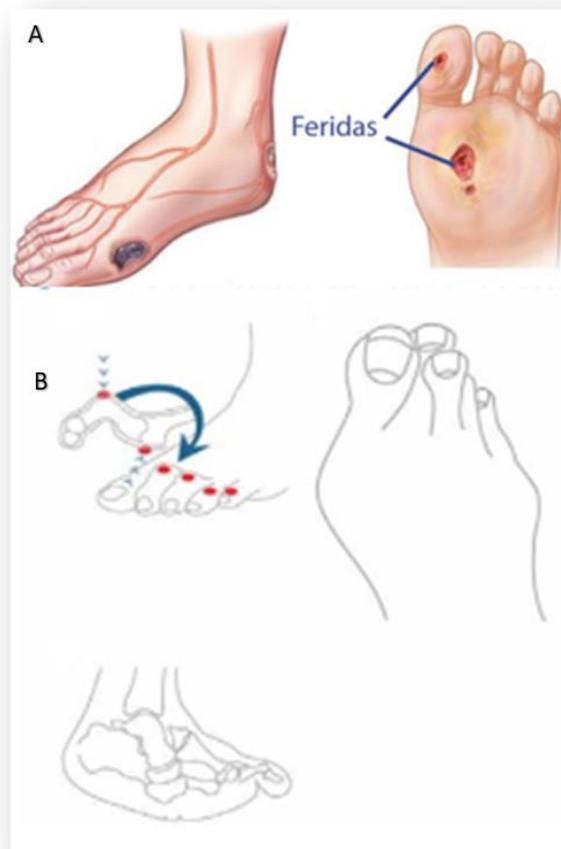
Uma das complicações agudas mais comuns é a hipoglicemia, que se configura como sendo baixos níveis de açúcar na corrente sanguínea do indivíduo (ROPELLE e ROCHETE; 2013). A causa da hipoglicemia pode estar relacionada ao uso exagerado de medicamentos utilizados para o controle da DM tipo 1, bem como, a realização de jejum por grandes períodos de tempo e a prática intensa de exercícios físicos, sem o acompanhamento de um profissional qualificado. Tal condição pode resultar no surgimento de alguns sintomas como a fadiga, sudorese intensa, tremores, fome excessiva, visão turva, confusão mental, lentidão de pensamentos e raciocínio lógico (FONSECA e ABI RACHED, 2019).

As complicações do DM tipo 1, em geral, levam meses a anos para surgirem os primeiros sinais e sintomas, devido ao DM tipo 1 se tratar de uma patologia silenciosa e que nos anos iniciais da doença não manifesta sintomas expressivos, portanto comumente associada a eventos adversos crônicos. A complicação crônica mais prevalente nos portadores de DM tipo 1 é a Retinopatia Diabética (RD) que acomete cerca de 90% dos indivíduos com idade superior a 20 anos, em algum estágio da doença irá manifestar algum grau de retinopatia, sendo prevalente também a ocorrência de cegueira em indivíduos na faixa etária de 20 a 74 anos (FONSECA e ABI RACHED, 2019; SBD 2015-2016).

A RD tem a sua causa associada ao descontrole glicêmico e está presente em 25% dos indivíduos após 5 anos diagnosticados com DM tipo 1, no entanto esse quantitativo aumenta de 25% para 90% de chances, conforme o passar do tempo de diagnóstico. Sendo rara apenas a sua ocorrência em pessoas que ainda não passaram pela puberdade independentemente do tempo que ele já seja portador de DM tipo 1 (TSCHIEDEL, 2014).

Outra complicação que chama atenção pela frequência em que ocorre é o que se refere ao “pé diabético” ou ferida diabética. O “pé diabético” é resultante das múltiplas alterações que ocorrem no organismo do portador de DM tipo 1, decorrente da alta suscetibilidade a infecções, alterações vasculares periféricas, que podem originar a formação de úlceras ou feridas que não cicatrizam e que estão localizadas na região do pé, tornando-se assim uma porta de entrada para infecção que se não tratada adequadamente pode resultar na amputação do membro. O fator principal da ocorrência do “pé diabético” é a neuropatia diabética que desencadeia a diminuição da sensibilidade dos membros inferiores além de predispor o surgimento de feridas nas áreas de pressão e aumento das possibilidades da ocorrência de deformidades no pé, como representado da Figura 1 (BRASIL, 2016).

Figura 1- A – Demonstração das feridas em pé diabético e B- ocorrência de deformidades ósseas



Fonte: BRASIL (2016) - adaptado

A neuropatia diabética por sua vez, também é denominada de neuropatia autonômica diabética e está inserida no âmbito das complicações crônicas, sua incidência é de 40% da população de indivíduos portadores de DM tipo 1 é um tipo de complicação bastante expressiva e colabora para a incapacitação dos pacientes, pois exerce influência sobre os sistemas digestivo, cardiovascular, urogenital e até mesmo o sistema glandular. Portadores de neuropatia autônoma diabética em grande parte dos casos também podem apresentar retinopatia diabética (FONSECA e ABI RACHED, 2019).

A neuropatia diabética ocorre geralmente em indivíduos com mais de 5 anos de diagnóstico e possui uma prevalência relativamente alta (DIAS e CARNEIRO, 2000) a ocorrência desta não se limita apenas aos sistemas citados, esta também pode apresentar seus efeitos diretamente nos nervos. A seguir no Quadro 1 será retratado as formas da neuropatia diabética distribuição dos nervos atingidos.

Quadro 1- Formas de Neuropatia diabética

Neuropatia diabética	
Tipos	Subtipos
Monoreupatias múltiplas	Proximal dos membros inferiores Neuropatia troncular Polirradiculopatia
Monoreupatias	Monoreupatias cranianas Síndromes de aprisionamento

Fonte: DIAS e CARNEIRO (2000)

3.2 Células Tronco Hematopoiéticas

As Células Tronco são células provenientes de células embrionárias, fetais, estas que possuem potencial ilimitado para replicação. Independentemente da sua origem as células tronco dispõem de três principais características que as tornam diferente das demais células: *(i)* são células não especializadas e indiferenciadas; *(ii)* possuem alto potencial de divisão e auto renovação e *(iii)* quando submetidas a determinadas condições físicas ou experimentais são capazes de se diferenciar em células especializadas (JUNIOR et al., 2009).

A classificação das Células Tronco está relacionada a sua capacidade de renovação ou sua origem, estas que podem ser: embrionárias e não-embrionárias e totipotentes, pluripotentes

e multipotentes. As células totipotentes são capazes de originar qualquer tipo de tecido ou célula e é originária da divisão celular do óvulo fertilizado (JUNIOR et al., 2009). A divisão das células totipotentes origina as células pluripotentes que são capazes de se diferenciar em quase todos os tipos celulares (PORTO, 2012).

As células multipotentes, também são denominadas de células tronco adultas, onde a sua função é manter e reparar os tecidos. A sua origem ocorre no momento em que as células pluripotentes se especializam e conseqüentemente estas passam a constituir os tecidos específicos e assim passam a ser mais restritas, ou seja apresentam um potencial de diferenciação menor se comparado às outras células. No entanto, é o tipo de célula que é mais facilmente encontrado no organismo humano. Um exemplo que esse tipo de célula origina é a medula óssea (JUNIOR et al., 2009).

As Células Tronco Hematopoéticas (CTH) são células que dispõem da capacidade de se diferenciar e se auto renovar em células especializadas do sistema imune e do tecido sanguíneo. São constituídas por células tronco adultas que são as células que se apresentam bem mais constituídas, o seu processo de obtenção ocorre por meio da medula óssea, seja do placentário, do cordão umbilical e até mesmo do sangue periférico, é um tipo de célula que atualmente vem sendo amplamente explorada para o uso em procedimentos de transplantes e que a medida que esses procedimentos aumentam as utilidades tornam-se ainda mais evidentes (JOMAR, 2016).

As CTH são células que possuem algumas peculiaridades relevantes mesmo que estas estejam em estágios diferentes do seu desenvolvimento, pois, se comparado às células tronco embrionárias, as CTH não possuem tanta capacidade de renovação quanto as demais células, enquanto as células tronco embrionárias já são as mais indiferenciadas o que as possibilitam dar origem a qualquer tipo de tecido (JUNIOR et al., 2009).

Ao que se refere a terapia celular as CTH são as precursoras nesse processo e são as que mais apresentam eficácia no tratamento a longo prazo, tanto para patologias benignas e malignas, sejam em adultos ou em crianças. O transplante de medula óssea é o tipo de transplante mais indicado no tratamento de uma variedade de doenças. O Quadro 2 apresenta algumas patologias as quais podem ser tratadas através do uso da terapia celular com CTH.

Quadro 2 - Principais patologias tratadas com Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

Patologias	Definição
Leucemia Mielóide Aguda	Tipo de câncer que leva a produção descontrolada de glóbulos brancos imaturos na corrente sanguínea.
Linfoma não Hodgkin	Trata-se de um tipo de câncer cuja sua origem ocorre nas células do sistema linfático e se espalha de forma desordenada. Existem mais de 20 tipos de linfomas não Hodgkin.
Linfoma Hodgkin	Câncer originário no sistema linfático, cuja as células são responsáveis pela imunidade e os vasos conduzem as células para o corpo. Conforme o câncer progride limita a capacidade do corpo em acabar com a infecção.
Adenocarcinoma renal	Trata-se de um câncer localizado nos rins, dentre os sintomas, estão: dor na região lombar, massa palpável, febre. Corresponde a 90% dos tumores renais malignos.
Anemia aplástica grave	É a patologia onde não ocorre a formação adequada das células sanguíneas normais, pois, acontece a substituição tecido modular normal por tecido gorduroso.
Síndromes mielodisplásticas	Grupo de distúrbios ocasionados em decorrência da interrupção da produção de células sanguíneas.
Tumores de células germinativas	Tratam-se de neoplasias benignas e malignas, provenientes de células germinativas que originam os espermatozoides e os óvulos.

Fonte: INCA, 2021 - adaptado

O uso da terapia celular como forma de tratamento de doenças é uma área na qual ainda está sendo explorada e muito ainda tem que ser estudado, no entanto já é algo muito promissor e que apresenta benefícios, sejam estes a curto ou longo prazo. Uma perspectiva futura para essa área é a busca por métodos que sejam menos tóxicos e mais eficientes no processo de destruição das células na fase que antecede o transplante (JUNIOR et al., 2009).

No entanto, apesar de os dados referente as utilidades das células tronco serem claros quanto aos benefícios em que estas apresentam, também é relevante mencionar que há uns embates frente às questões éticas mediante ao uso das Células Tronco Embrionárias (CTE), devido principalmente em alguns métodos de análise haver a destruição de embriões, o que é ponto que dificulta as pesquisas com esse tipo de célula e inviabiliza a possibilidade alguns tratamentos para certas patologias, assim, há no Brasil, a Lei N° 11.105 de 24 de março de 2005, intitulada Lei de Biossegurança que no seu Art. 5 dispõe que:

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, dispor de consentimento dos genitores. Pesquisas que utilizam essas células deverão submeter seus projetos a comissões de ética em pesquisa (BRASIL, 2005).

3.2.2 O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no DM tipo 1

Entende-se por transplante a extração de células, órgãos ou tecidos de uma pessoa e a colocação em outro indivíduo ou nele próprio, assim os tecidos, células e órgãos dentro desse processo passam a denominar-se enxertos e o indivíduo no qual cede seus enxertos é chamado de doador e o indivíduo que recebe é denominado receptor (ARANTES, 2011; ABBAS, LICHTMAN; PILLAI, 2008).

O Transplante de medula óssea, atualmente em decorrência dos avanços de pesquisas científicas passou então a ser denominado Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH), devido ao processo de transplante abranger outras abordagens como transplante de sangue periférico, coleta de cordão umbilical e outras (INCA, 2019).

O TCTH, consiste no processo de eliminação das células anômalas pelo procedimento quimioterápico e substituição destas por células saudáveis a fim de se restabelecer a hematopoese (produção de células sanguíneas), estas que podem advir do próprio paciente, de um doador aparentado ou de um doador sem vínculos familiares (HOFFBRAND, 2008).

Essa abordagem clínica é indicada para tratar patologias benignas e malignas, de caráter hematológico, hereditário, imunológico e/ou oncológico. Dentre as patologias com progressão que podem evoluir para um caso de transplante estão: leucemias, linfomas, anemias graves, mielomas, distúrbios autoimunes, dentre outros (MAZZA et al., 2016).

Cada patologia possui suas especificidades bem como possuem também uma indicação específica de transplante, assim, existem os transplante autólogo que é realizado quando as células utilizadas são provenientes do próprio indivíduo, o transplante alogênico pode ocorrer quando o doador compatível ao receptor possui vínculos familiares ou apenas possui histocompatibilidade e não possui laços familiares e o transplante singênico ou haploidêntico, esse ocorre quando o irmão gêmeo do paciente é o doador (INCA, 2019).

Até o mês de fevereiro de 2022 havia 5.491.852 doadores cadastrados no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea e um total de 1559 transplantes alogênicos realizados até o ano de 2022, sendo que 459 desses indivíduos possuíam menos de 18 anos de idade (AMEO, 2022). Dados referentes ao transplante e singênico não foram encontrados, haja vista que há uma grande dificuldade para a realização desse tipo de transplante, pois as chances de se encontrar um doador aparentado compatível é de 1 em 100 (INCA, 2022).

O processo de TCTH é realizado por etapas e a primeira é a realização do cadastro do indivíduo no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), para posterior seleção. Após o cadastro do doador no REDOME, é realizado o processamento e armazenamento das informações coletadas, caso venha a encontrar um doador compatível, o mesmo será comunicado para a doação de células tronco. A doação inclui várias etapas, desde a preparação do doador para tal procedimento até a coleta de sua medula (INCA, 2019).

Posteriormente a convocação do doador compatível, este é orientado a comparecer a um hemocentro de referência para a realização de novos testes e exames laboratoriais para que seja verificada a atual condição de saúde desse indivíduo e verificar se este apresenta-se apto para a realização do transplante (INCA, 2019).

Em seguida a realização desses processos é consultado a equipe multiprofissional a qual é responsável pelo receptor para saber qual o transplante recomendado, seja por punções ou coleta por aférese. No caso de transplante por punções este é realizado no centro cirúrgico, tem a duração em torno de 90 minutos, o paciente é anestesiado e recomenda-se a internação do mesmo por 24 horas, essas punções são realizadas no interior dos ossos localizados na região da cintura pélvica, como ilustrado abaixo na figura 2 (INCA, 2019).

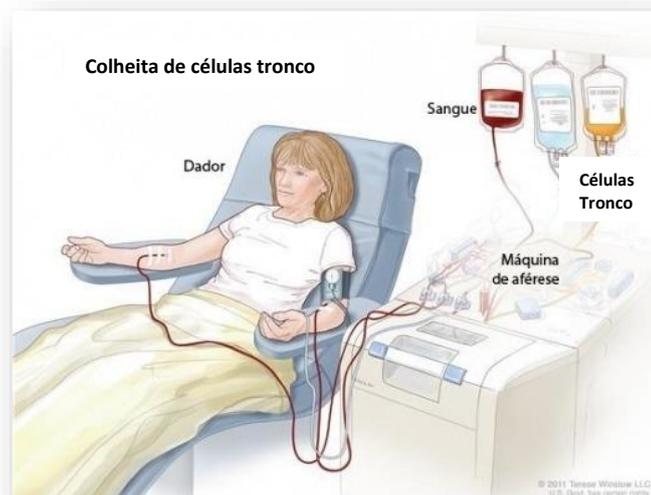
Figura 2- Método de coleta de células tronco por punção na região da Crista Ilíaca



Fonte: Centro de Hematologia de São Paulo (2022)

Quando a recomendação de doação dá-se pela coleta por aférese, o procedimento é realizado com a máquina de aférese, a qual coleta o sangue da veia do doador, o separa e devolve ao doador os componentes que não são necessários para o receptor, para a realização desse procedimento é prescrito ao doador o uso de medicações por um período de 5 a 7 dias para que na corrente sanguínea desse indivíduo seja aumentado a produção de células tronco. A seguir a figura 3 ilustra o método de doação de células tronco por máquina de aférese (INCA, 2019).

Figura 3- Exemplificação de doação de células tronco com a máquina de aférese



Fonte: APCL (2022) -adaptado

As células tronco são uma estratégia de uso na terapia celular devido estas apresentarem potencial ilimitado de replicação, sendo capaz de se diferenciar de qualquer tipo de célula, utilizado certas técnicas de cultivo e tratamento podem até mesmo dar origem a células beta pancreáticas as quais são responsáveis pela produção de insulina (ANDRADE et al., 2012).

O que possibilitou a investigação de novos métodos que alcançassem novas formas de tratamentos para o DM tipo 1, assim, as principais células que se mostraram potencialmente benéficas para o uso na terapia celular foram as células tronco embrionárias e as células tronco pluripotentes induzidas, as quais podem ser usadas também para estimulação da proliferação de células-beta e reprogramação genética (ANDRADE et al., 2012).

No ano de 2003, a universidade de medicina de Ribeirão Preto, com o pesquisador Dr. Júlio Voltarelli deu início a uma pesquisa clínica inédita a qual utilizava o método de imunossupressão severa para posteriormente realizar o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em portadores de DM tipo 1 que possuíam diagnóstico recente. A abordagem clínica nesse tratamento trata-se de uma combinação de estratégias (VOLTARELLI et al., 2009).

Assim, o estudo realizado pelo pesquisador Dr. Júlio Voltarelli demandou de uma ordem para sua realização, onde inicialmente o paciente após ser diagnosticado é encaminhado para coleta de células tronco hematopoiéticas por meio do sangue periférico, sendo estas congeladas por um período de duas semanas após a realização da coleta, feito isso o paciente é submetido a sessões de quimioterapia, por um período aproximado de 5 dias com objetivo de eliminar as células “falhas” do sistema imune, após essas etapas o paciente entra em estado severo de imunossupressão para então logo ser encaminhado para a realização do transplante autólogo CTH as quais foram previamente retiradas do paciente (COURI, 2016).

A técnica é experimental por se tratar de uma abordagem recente e só pode ser realizada em pessoas que tenham sido diagnosticadas em um período menor que seis semanas, pois, quanto mais rápida for a ação, menor serão os danos causados no organismo e assim mais células beta pancreáticas serão preservadas (VOLTARELLI et al., 2009).

Estudos mostraram (CAMPOS, DAMASCENO, SINZATO, 2016) que essa abordagem é funcional e apresenta boa resposta possibilitando até mesmo a suspensão do uso exógeno e diário de insulina por esses pacientes, mesmo que de forma temporária.

Por se tratar de uma abordagem nova, há certas limitações e desafios que podem ocorrer no processo da terapia celular, uma delas relatadas por Santos et al., (2012) é a insegurança por

parte dos pacientes, sobre as etapas do tratamento e a escassez de informações literária pertinentes e seguras que abordem os efeitos do transplante a longo prazo.

Muitos desses pacientes também desconhecem as complicações a longo prazo que o DM tipo 1 pode causar, haja vista que se encontram no estágio inicial da doença, frente a diagnóstico recente, tal questão faz com eles não demonstrem um interesse eminente em aceitar o tratamento, o que desencadeia certo estado de estresse nesses indivíduos pois as suas opções são enfrentar um tratamento recém descoberto ou se adaptar às restrições que o DM tipo 1 impõe (SANTOS et al., 2012).

Outro ponto trata sobre o estado clínico do paciente, pois antes do procedimento de transplante ocorrer o paciente é submetido a sessões de quimioterapia com o objetivo de destruir total ou parcialmente as células do sistema hematopoiético do paciente e assim reiniciar seu sistema imunológico, porém, tal processo acaba por colocar o indivíduo em estado severo de imunossupressão (CARDOSO e SANTOS, 2013).

Esse processo acaba por debilitar física e emocionalmente o paciente, pois nessa fase que antecede o transplante, pode haver queda de cabelos, vômitos, náuseas e pode desencadear também a infertilidade. Ademais, o estado de imunossupressão predispõe o paciente a um maior risco de infecções e pode apresentar mesmo que baixo o risco de efeitos secundários, tardios e morte (BATISTA, 2017).

De acordo com Curcioli e Carvalho (2010), o processo de infusão das células tronco hematopoiéticas no sangue periférico ou medula óssea pode ocasionar certas complicações estas que pode ser: reações alérgicas, náuseas, dispneia, alterações cardíacas, tremores, hipotensão, febre, hipertensão, dores na região do tórax, cólica abdominal, dentre outros sintomas, ainda segundo os autores 80% dos indivíduos que realizaram o processo de infusão apresentaram os sintomas acima citados ou algum tipo de reação adversa.

Outro obstáculo relatado pela literatura (PENAFORTE-SABOIA et al., 2017) diz respeito sobre o uso exógeno da insulina, este que se trata uma das maiores promessas do TCTH, no entanto estudos feitos por Voltarelli et al., (2004) mostraram que após o período médio de 6 a 100 meses após o procedimento alguns pacientes transplantados voltaram a fazer uso da insulino terapia, haja vista que o transplante apresentou efeito limitado a reversão do déficit no processo de produção/ação da insulina no organismo dos pacientes. No entanto, mesmo que haja algumas dificuldades no processo seu uso ainda é amplamente recomendado e promissor.

4 METODOLOGIA

Este estudo tem como método a Revisão Integrativa de Literatura (RIL), haja vista que o objetivo principal foi agrupar e sintetizar as informações relevantes para o tema proposto. A RIL apresenta uma abordagem descritiva, em que os dados são coletados de maneira secundária através da revisão bibliográfica.

A RIL consiste em um método de pesquisa o qual está sendo utilizado desde 1980. É uma ferramenta que proporciona a síntese do conhecimento a compactação e aplicabilidade de resultado dos estudos de relevância e suas perspectivas sínteses, sendo este seu principal objetivo (SOUZA et al., 2010). A RIL, diz respeito ao tipo de estudo que surgiu como alternativa para revisar, analisar rigorosamente e combinar estudos com diversas metodologias e autores, permite assim, a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionados à definição de conceitos, identificação de lacunas nas áreas de estudos, revisão de teorias e análises metodológicas das pesquisas sobre um determinado tópico e também amplia as possibilidades de análise da literatura (DOMINGUES, 2015).

O processo para a utilização desta ferramenta organiza-se em etapas, que totalizam seis fases diferentes as quais são descritas nos estudos elaborados por Ganong (1987), Broome (1993), Beyea e Nicoll (1998) e Silveira Galvão (2005).

Na primeira etapa é o momento de realizar a identificação do tema e das informações a serem coletadas, nessa etapa define-se o questionamento que irá nortear a revisão, este que deve ser elaborado de forma clara e objetiva. Ganong (1987) afirma que esse questionamento deve dispor de um raciocínio teórico que se relacione a questionamentos previamente aprendidos pelo autor do estudo. Nessa pesquisa o tema definido foi “O transplante de células-tronco como alternativa de tratamento para o Diabetes Mellitus do tipo 1” e a pergunta norteadora “Quais os benefícios que o transplante de células tronco hematopoiéticas apresenta para paciente portador de diabetes mellitus do tipo 1?”

A segunda etapa trata-se da busca ou amostragem na literatura, ou seja, deve estar relacionada à fase anterior e deve ser realizada em periódicos, base de dados eletrônicos e manuscritos, onde após o processo de busca e seleção dos materiais faz-se uma amostragem dos periódicos que forem relevantes para a temática explorada. Para essa pesquisa as fontes utilizadas para os levantamentos das evidências a serem utilizadas ocorreram através de base de dados eletrônicos. Os arquivos foram bibliografados na plataforma virtual da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), com base nos descritores selecionados nos descritores em saúde (DECS) e direcionaram artigos para o banco de dados da *Scientific Eletronic Library Online*

(SCIELO); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (MEDLINE).

Por seguinte, a terceira etapa é denominada categorização dos estudos e é o espaço onde define-se quais os dados do artigo serão utilizados para o embasamento da pesquisa. É importante que nessa etapa haja um instrumento previamente elaborado que seja capaz de assegurar que as informações coletadas sejam extraídas com qualidade e que os erros de transcrição sejam minimizados (BEYEA e NICOLL, 1998). Para essa etapa foi elaborado um roteiro de coleta de dados (APÊNDICE A).

A quarta etapa é a avaliação dos estudos, para tal realiza-se uma análise minuciosa dos materiais selecionados e demanda de experiência por parte do pesquisador, haja vista que seu olhar crítico contribui fortemente para verificação da veracidade dos resultados e métodos dispostos nos artigos (SILVEIRA, 2005).

A quinta etapa, por sua vez, trata-se da interpretação dos dados e é o espaço onde os dados coletados dos artigos selecionados serão discutidos, a fim de que seja feita uma comparação com o referencial teórico visando assim validar a revisão, o autor também deve apontar seus achados e propor inferências mediante ao que foi explorado (GANONG, 1987).

Por fim, a sexta etapa é a apresentação da revisão integrativa, esta que deve ser integral, objetiva, coesa e clara e que permita o leitor compreender e avaliar de forma crítica os resultados encontrados (GANONG, 1987).

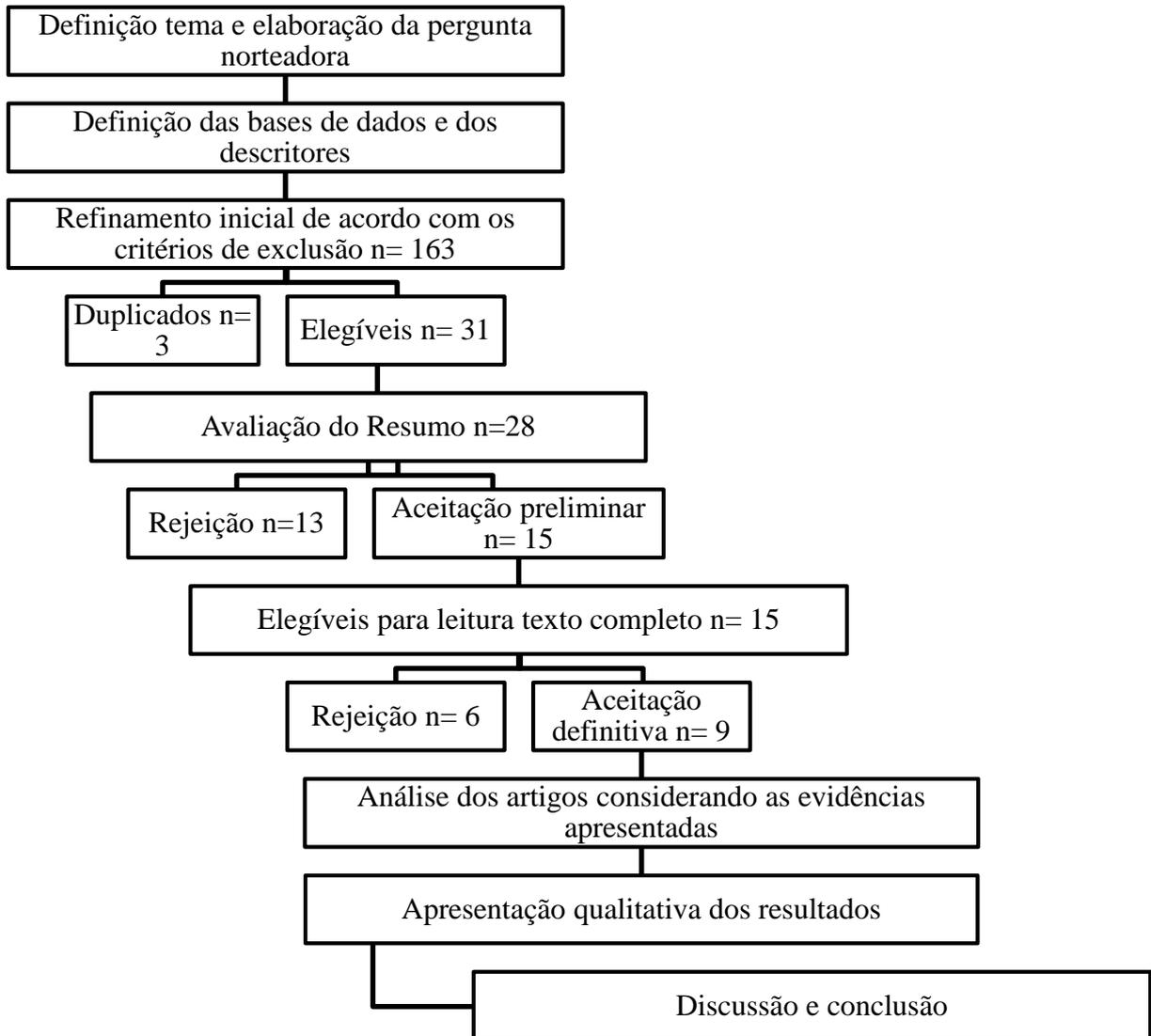
Para melhor organização da pesquisa, foram elaborados critérios de inclusão, para tal foram considerados artigos publicados na íntegra e que abordavam assuntos relacionados ao Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e Diabetes Mellitus do tipo 1, e que foram publicados na língua portuguesa e inglesa no período de 1987 a 2022 e que estavam disponíveis para a consulta. Os critérios de exclusão foram todos os outros artigos que estavam fora da busca científica e que não respondiam à pergunta norteadora do estudo bem como os artigos que não se relacionavam com a temática.

Foram excluídos: trabalhos de revisão da literatura, relato de caso, comunicações, monografias, resumos, *baselines* e artigos que abordavam quanto ao uso TCTH em outras modalidades terapêuticas que não fosse o DM tipo 1. As etapas da pesquisa na base de dados até a seleção final dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores, sendo consultado um terceiro pesquisador nos casos de divergência sobre a inclusão de um estudo.

De acordo com o fluxograma, Figura 1, foram encontrados 163 artigos, desses, 3 estavam em duplicidade sendo descartados, restando 160 artigos elegíveis. Após a leitura do

título e dos resumos, 15 artigos foram analisados na íntegra. Destes, foram selecionados 9 artigos que foram analisados neste estudo como amostra final.

Figura 4- Fluxograma com a descrição dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Arquivo pessoal (2022).

Para a classificação das evidências quanto ao seu nível segundo a escala hierárquica proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2005) seguiu-se as orientações do Quadro 3, a seguir.

Quadro 3- Sistema de classificação hierárquico da qualidade da evidência segundo Melnyk e Fineout-Overholt, 2005.

Nível de evidência	Tipo de estudo
Nível I	Evidência proveniente de revisões sistemáticas ou meta-análise relevantes ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC) ou de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ECRC
Nível II	Evidência obtida de pelo menos um ECRC bem delineado
Nível III	Evidência obtida de ensaios clínicos bem delineados sem randomização
Nível IV	Evidência proveniente de estudos de caso-controle ou corte bem delineados
Nível V	Evidência obtida de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos
Nível VI	Evidência de um único estudo descritivo ou qualitativo
Nível VII	Evidência provenientes de opiniões de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas

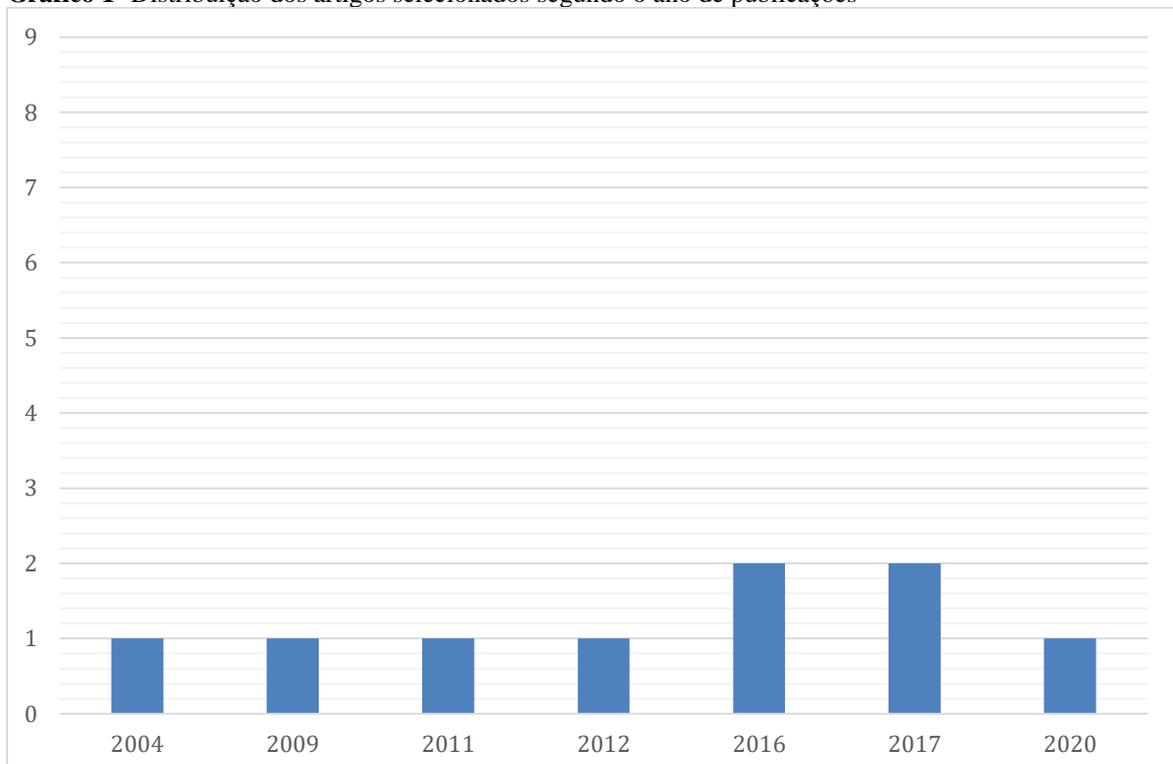
Fonte: Melnyk e Fineout-Overholt (2005).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão apresentados conforme os objetivos específicos propostos para esse estudo. Ao total foram incluídos nesse estudo 09 evidências.

Quanto ao ano de publicação dos artigos selecionados, observa-se que estes não estão distribuídos de forma homogênea ao longo dos anos avaliados. De 2004 a 2009 (período de 05 anos) houveram somente duas evidências (n=2; 22,2%) voltadas para a temática, fato que pode estar relacionado ao ano dos estudos iniciados pelo pesquisador Dr. Júlio Voltarelli. Nos anos de 2011 e 2012, houve a publicação de apenas um (n=1; 11,1 %) estudo em cada ano. Por outro lado, a partir de 2016 houve um aumento das evidências, neste ano foram publicados dois (n=2; 22,2 %) estudos. Seguido pelo ano de 2017 que apresentou o mesmo percentual (n=2; 22,2%) de publicações. Tal questão pode estar relacionada com os avanços da técnica do transplante de células tronco para tratamento do DM tipo 1. Em 2020 foi o último ano com evidências (n=1;11,1 %) publicadas que apresentavam informações relevantes para a temática, o que pode estar relacionado aos filtros aplicados na busca dos artigos. A seguir no Gráfico 1, será apresentado a distribuição das evidências utilizadas nesse estudo, segundo o ano de publicação.

Gráfico 1- Distribuição dos artigos selecionados segundo o ano de publicações



Fonte: Arquivo pessoal (2022).

Ao realizar a caracterização dos artigos quanto ao país de publicação, observou-se que há certa variedade, havendo assim estudos nacionais e internacionais. A respeito dos países um (n= 1; 11,1%) estudo foi realizado no Egito, com o mesmo percentual (n= 1; 11,1%) um estudo foi publicado no Japão, seguido por um (n=1;11,11%) estudo realizado na China. Com um percentual maior quatro (n= 4; 66,6%) estudos foram realizados no Brasil.

Da caracterização das regiões do Brasil, os artigos incluídos na amostra final do estudo revelaram que todos (n= 04; 100%) foram realizados no estado de São Paulo, capital e na cidade de Ribeirão Preto. Tal fato relaciona-se devido o estado de São Paulo ser considerado o principal centro para tratamento por transplantes em DM tipo 1, além de ser considerado um dos principais centros universitários com grandes faculdades de referência, como a Universidade São Paulo (USP) que é considerada a maior em termos voltados para pesquisa e possuir o Hemocentro de Ribeirão Preto que dispõe de uma enfermaria especializada para a realização de transplantes.

Referente a identificação profissional dos autores dos artigos selecionados, nota-se que cinco (n=5; 55,5%) foram publicados por médicos, fato este que pode ser justificado por ser um tratamento que necessita de prescrição médica para realização, o que torna o médico o profissional que está no centro do cuidado desses indivíduos. Dos demais artigos publicados, dois (n=2; 44,4%) foram por enfermeiros, um (n=01; 11,1%) por biomédico e um (n=1; 11,1%) por psicólogo. No entanto, ressalta-se que mesmo havendo uma prevalência na área médica, também é válido destacar a parceria da medicina e outros profissionais, haja vista que é um tema transdisciplinar e que a presença de outros profissionais frente a essa linha de pesquisa só tende a somar e assim melhorar os achados referente ao assunto (SILVEIRA, 2005). É válido destacar que outras categorias profissionais como nutricionistas e enfermeiros devem ser encorajados a fazerem mais publicações, haja vista que são profissionais importantes no cuidado em saúde e que possuem maior contato com esses pacientes ao longo do tratamento.

A seguir a Tabela 1, será apresentado a distribuição do número de artigos selecionados sobre o TCTH como tratamento para o Diabetes Mellitus do tipo 1, segundo a profissão do primeiro autor.

Tabela 1- Distribuição do número de artigos selecionados sobre o TCTH como tratamento para o DM tipo 1, segundo a profissão do primeiro autor.

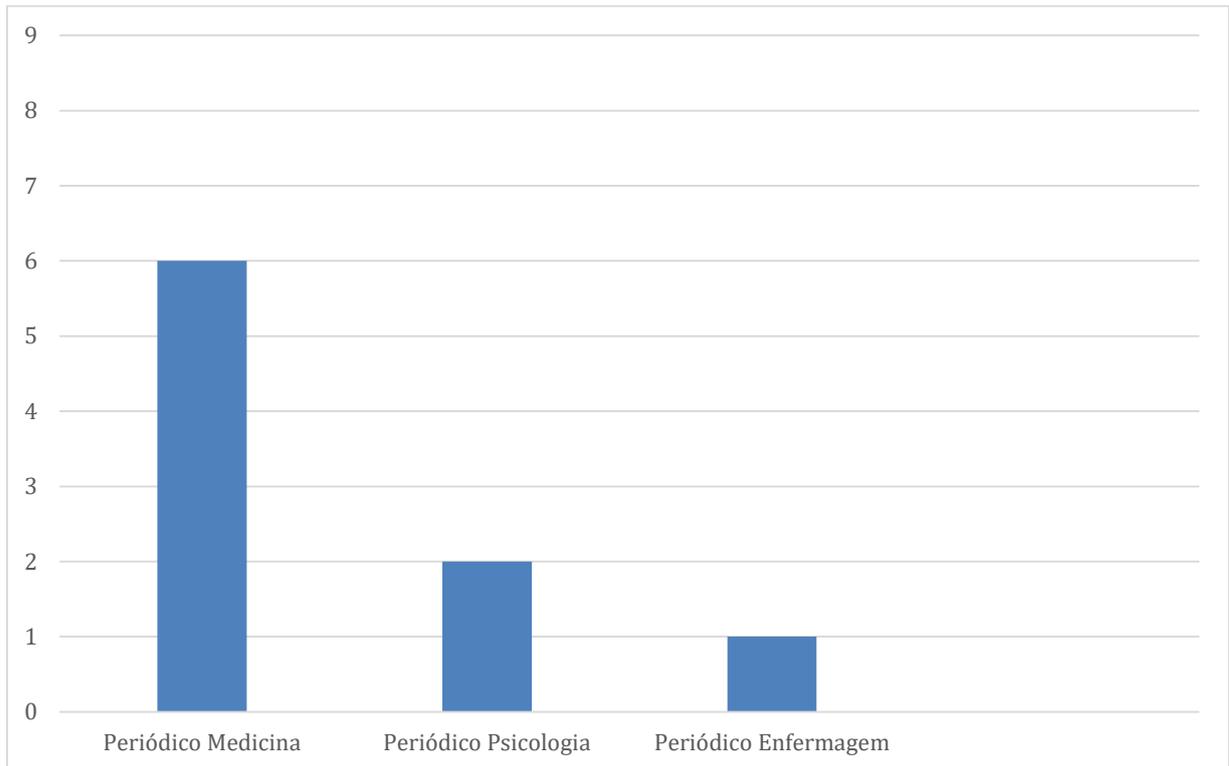
Profissão	Número de artigos
Médico	5
Enfermeiro	2
Biomédico	1
Psicólogo	1

Fonte: Fonte: Arquivo pessoal (2022).

Quanto aos periódicos, nota-se que a maioria dos artigos são provenientes de periódicos de medicina (n=6; 66,6%) seguidos por periódicos de psicologia (n=2; 22,2%) e de enfermagem (n=1;11,1%). Dos artigos publicados em periódicos de medicina a maioria desses contemplam a área de hematologia, hemoterapia e endocrinologia, tal questão justifica-se por serem as áreas que majoritariamente exploram os aspectos relacionados à temática deste estudo, no entanto, estes periódicos também abrangem outras áreas das ciências da saúde, bem como também possuem publicações de cunho interdisciplinar.

Quanto aos periódicos de psicologia estes tratam sobre o estado emocional dos pacientes submetidos ao TCT, ademais somente artigos nacionais foram publicados nesse periódico, bem como também nos periódicos de enfermagem. Tal ponto é justificado pelo fato de os artigos internacionais serem publicados em periódicos especializados nas áreas das ciências médicas e haver uma escassez de materiais nacionais que sejam pesquisados por outras áreas de estudo, principalmente a enfermagem. A seguir no Gráfico 2, será apresentado a distribuição dos artigos utilizados neste estudo, segundo a temática do periódico de publicação.

Gráfico 2- Distribuição dos artigos utilizados, segundo a temática do periódico de publicação.



Fonte: Arquivo pessoal (2022).

Quanto aos níveis de evidências encontrados, segundo a classificação proposta por Melnyk Fineout-Overholt (2005) mencionado anteriormente, verificou-se que (n=2; 22,2%) dos artigos selecionados encontram-se no nível 1, que são aqueles estudos provenientes de revisões sistemáticas ou meta-análise relevantes, ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC) ou de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ECRC, que são considerados estudos com alto nível de evidência.

Com o mesmo percentual (n=2; 22,2%) dos artigos apresentam-se no nível 2, que são as evidências obtidas a partir de pelo menos um ECRC bem definido, no nível 3 encontram-se também (n=2; 22,2%) dos estudos que são evidências obtidos de ensaios clínicos bem definidos e sem randomização. No entanto, três desses artigos (n= 3; 33,3%) estão no nível 5 que são aqueles provenientes de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos, estes que apresentam-se nos níveis mais baixos da classificação de Melnyk Fineout-Overholt (2005).

Assim, constatou-se que grande parte dos os artigos utilizados (n=6; 66,6%) apresentam alto nível de evidência, haja vista que são estudos que se encontram presentes no topo da classificação hierárquico da qualidade da evidência segundo Melnyk e Fineout-Overholt, (2005). O que afirma que para esse tipo de terapia é necessário estudos com maior evidência

científica, pois os profissionais necessitam de informações concretas e atestem a qualidade e segurança deste tratamento, para que assim essa terapia passe a ser amplamente utilizada.

No entanto, é válido destacar que de (n=9; 100%) dos estudos (n=3; 33,3%) apresentam baixa força de evidência, o que desencadeia certa insegurança aos profissionais de saúde no momento de indicar essa terapia como tratamento, bem como desencoraja os pacientes no momento de aceitar realizar o procedimento. Grande parte disso dá-se pela dificuldade de diagnosticar precocemente essa patologia, sendo este um ponto fundamental para a realização desse procedimento, pois de acordo com Voltarelli et al. (2009) trata-se de um tratamento que é indicado para pacientes que estejam na fase inicial da doença.

A seguir o quadro 4, será apresentado as evidências incluídas nesse estudo e os principais objetivos, métodos utilizados e desfecho obtido. É válido destacar que as evidências, como forma de melhor compreensão da temática explorada, foram organizadas em quatro categorias analíticas: (I) aqueles que abordam a temática sobre o DM tipo 1; (II) aqueles que falam das alternativas de tratamento para o DM tipo 1; (III) aqueles que abordam aos cuidados com portador de DM tipo 1 e (IV) aqueles que discutem a efetividade do TCTH.

Quadro 4- Evidências incluídas na revisão integrativa relacionadas ao TCTH no tratamento do DM do tipo 1 segundo autor, objetivo, procedimento metodológico e desfecho obtido

N	Autores (Ano) Periódico	Método e objetivo do estudo	Desfecho obtido
Categoria I – Aqueles que abordam a temática sobre o DM tipo 1			
1	VARGAS, D,M; DE ANDRADE, B,B; BORK, A,B. Arquivos catarinenses de medicina. 2016.	Trata-se de um estudo quantitativo observacional de corte transversal. Essa pesquisa foi realizada em Blumenau, Santa Catarina (SC), nos três centros que prestam atendimento pediátrico de nível secundário para pacientes com DM1 pelo Sistema Único de Saúde (SUS).	O artigo apresenta dados epidemiológicos de nível nacional e local acerca da Diabetes Mellitus.

Categoria II– Alternativas de tratamento para o Diabetes Mellitus do tipo 1			
2	VOLTARELLI, J, C; COURI, C, E, B; RODRIGUES, M,C; MORAIS, D,A; STRACIERI,A,B,P,L; NAVARRO, F,P,G;MADEIRA,M,I,A; SIMÕES, B,P. Rev. brasileira de hematologia e hemoterapia. 2009.	O trabalho foi realizado em um grupo de pesquisas utilizando imunossupressão em altas doses combinada com a infusão de células-tronco hematopoéticas autólogas em diabete do tipo 1 recém-diagnosticado.	O estudo discute várias alternativas de regeneração do conjunto de células produtoras de insulina do pâncreas, usando células tronco embrionárias do cordão umbilical e células adultas.
Categoria III – Cuidados com portador de Diabetes Mellitus			
3	OKIDO, A,C,C; VIEIRA A, A,M,M; NEVES, E, T; DE MELLO, D,F; LIMA, R, A, G. Escola Ana Nery. 2017.	Estudo descritivo e exploratório com abordagem qualitativa. Para a produção do material empírico desenvolveu-se entrevista aberta com 13 familiares. A análise ocorreu segundo o processo de análise de conteúdo do tipo temática indutiva	O estudo contextualiza o Diabetes mellitus e relata quais os cuidados as famílias devem ter com as crianças portadoras de Diabetes Mellitus 1.
4	SANTOS, M. A. D., MARQUES, L. A. D. S., OLIVEIRA-CARDOSO, É. A. D., MASTROPIETRO, A. P., TEIXEIRA, C. R. D. S., & ZANETTI, M. L. Psicologia: teoria e pesquisas. 2012.	O presente trabalho pode ser caracterizado como uma pesquisa clínica, uma vez que o problema investigado emerge da experiência prática do pesquisador Brewer & Hunter, 1989.	O artigo apresenta as consequências físicas e psicológicas que o Diabetes Mellitus do tipo 1 pode ocasionar para o paciente e também mostra os pontos fortes e os pontos limitantes que o transplante de células tronco hematopoéticas possui, no entanto reforça que o transplante é uma alternativa benéfica.
Categoria IV- Efetividade do Transplante de Células Tronco Hematopoéticas			
5	El-Badawy, A., & El-Badri, N. PloS one. 2016.	Este estudo apresenta uma meta-análise de	O artigo apresenta resultados sobre a reversão da dependência do uso de insulina em pacientes

		ensaios clínicos relevantes para determinar a eficácia da terapia com células-tronco no DM	submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.
6	Santos, M. A. D., Silva, A. F. S., Oliveira-Cardoso, É. A. D., Mastropietro, A. P., & Voltarelli, J. C. <i>Psicologia: reflexão e crítica</i> . 2011.	O estudo é parte de um protocolo de pesquisa pioneiro no mundo, que testa a aplicabilidade do TCTH como nova abordagem terapêutica no DM1	Os resultados mostraram que 100 dias após o transplante, a qualidade de vida apresentou valores superiores ao pré-TCTH, com diferenças significantes nos aspectos físicos, vitalidade e saúde mental.
7	Wu, Q., Zheng, S., Qin, Y., Zheng, X., Chen, H., Yang, T., & Zhang, M. <i>Endocrine Journal</i> .2020	O estudo descreve o perfil dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 submetidos a o Transplante de Células Tronco, bem como apresenta a média de uso da insulina antes e após o transplante.	O artigo apresenta uma comparação sobre a média do uso de insulina antes e após o transplante de células tronco e relata quais eventos adverso que esse procedimento pode ocasionar.
8	Ye, L., Li, L., Wan, B., Yang, M., Hong, J., Gu, W., ... & Ning, G.. <i>Stem cell research & therapy</i> . 2017.	Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de 18 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 foram coletadas no início do estudo e 12 meses após TACTH ou terapia apenas com insulina.	Este estudo explorou os detalhes da resposta imune após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) no diabetes mellitus tipo 1.
9	VOLTARELLI, Júlio C. <i>Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia</i> . 2004.	Estudo clínico de TACTH para esta DM1 em cooperação com a Universidade Northwestern de Chicago, da Universidade de	O estudo apresenta resultados sobre o uso do Transplante autólogo de células tronco hematopoéticas realizado em 35 pacientes e as respostas sobre a duração da independência do uso de insulina.

		Miami e do National Institutes of Health	
--	--	---	--

Dos artigos selecionados um deles (VARGAS, DE ANDRADE, BORK, 2016) apresenta dados epidemiológicos sobre o DM tipo 1, caracterizando esta como uma patologia de nível mundial que apresenta altas taxa de morbidade e mortalidade e que crescem anualmente em todo o mundo, o que caracteriza-se como um problema de saúde pública, haja vista que além de ser uma patologia que acomete desde crianças a idosos essa traz consigo complicações graves e até mesmo irreversíveis.

Os autores em seu estudo chamam atenção ainda para a adoção de medidas de prevenção e a importância da realização do diagnóstico precoce a fim, de se buscar formas de minimizar as complicações que essa doença pode desencadear. Pois, as altas taxas de morbidade e mortalidade que o DM do tipo 1 apresenta são expressivas, o que preocupa não somente os profissionais da saúde, mas também os indivíduos portadores de DM do tipo 1 e seus familiares (OKIDO et al., 2017). Dessa forma, fica evidente que tal patologia merece uma atenção especial, pois, muitos dos portadores desconhecem os efeitos que essa doença pode ocasionar e por algumas vezes acabam por negligenciar os cuidados.

Dois dos artigos selecionados (SANTOS et al., 2012; OKIDO et al., 2017) destacam a importância dos cuidados a serem tomados pelos indivíduos portadores de DM tipo 1, tanto no período pré quanto no pós transplante, haja vista que para que seja realizado o transplante é necessário que o paciente passe por sessões de quimioterapia para destruição das células danificadas pelo processo autoimune. No entanto, quando submetidos ao procedimento quimioterápico esses pacientes entram em grave estado de imunossupressão o que acaba por debilitar o seu sistema imunológico e conseqüentemente os deixam mais suscetíveis a infecções, além de também resultar em efeitos à saúde psicológica desses pacientes, pois a quimioterapia causa náusea, perda de apetite, perda de peso, tonturas, perda de cabelos, dentre outros efeitos.

Sobre a saúde psicológica dos pacientes, devido ao TCTH se tratar de uma abordagem nova, há certas limitações e desafios que podem ocorrer no processo da terapia celular, uma delas relatadas em alguns artigos científicos é a insegurança por parte dos pacientes, sobre as etapas do tratamento e a escassez de informações literária pertinentes e seguras que abordem os efeitos do transplante a longo prazo, tal questão faz com eles não demonstrem um interesse eminente em aceitar o tratamento, o que desencadeia certo estado de estresse nesses indivíduos

pois as suas opções são enfrentar um tratamento recém descoberto ou se adaptar às restrições que o DM tipo 1 impõe (SANTOS et al., 2012).

No entanto, Santos et al., (2011) relata em seu estudo que mesmo que agressivo o processo de imunossupressão associado TCTH é efetivo como bloqueio da ação de destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina e assim apresentam respostas positivas para o tratamento de DM tipo 1. Haja vista que o processo de destruição das células beta é um processo fisiológico altamente agressivo ao organismo do indivíduo portador de DM tipo 1.

Mediante a necessidade da existência de um tratamento eficaz e seguro, o Dr. Júlio Voltarelli deu início a algumas pesquisas e ensaios clínicos a fim de explorar o potencial das células tronco com o intuito de conhecer os efeitos que estas apresentariam no DM tipo 1, na busca de conhecer um método que pudesse recuperar as células beta pancreáticas danificadas pelo processo de autodestruição. Desse modo, o autor em seu estudo (VOLTARELLI et al., 2004) destaca que mediante aos tipos de célula tronco existente, bem como o processo de diferenciação realizada por cada uma delas a que melhor apresenta respostas frente ao DM tipo 1 são as células tronco hematopoéticas.

Para se chegar a tal conclusão o pesquisador realizou um estudo no ano de 2003, em parceria com a unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo onde 25 pacientes foram submetidos ao procedimento de TCTH, desses, 21 pararam de utilizar a insulina por um período de tempo, 18 fizeram uso transitoriamente e somente 3 necessitaram fazer uso contínuo da insulina (VOLTARELLI et al., 2009).

WU et al., 2020 em seu estudo também afirma que a células tronco hematopoéticas podem apresentar grandes benefícios no tratamento de DM tipo 1, este que em seu estudo realizou comparativos entre o potencial de células troncos frente a reversão da necessidade do uso diário de insulina e obteve como resposta a independência de insulina por um período transitório de 15, 6 meses, com baixa taxa de mortalidade (3,4%), concluindo então que trata-se de um método eficaz e seguro para a utilização no tratamento de pacientes portadores de DM tipo 1.

Questão essa também evidenciada nos estudos de El-Badawy, & El-Badri (2016) E YE LI et al., (2017), onde estes também abordam os efeitos do transplante na perspectiva de reversão do uso diário de insulina e afirmaram que essa independência ocorre. No entanto o estudo dos autores El-Badawy, & El-Badri, (2016) detalha que de 524 pacientes incluídos em seu ensaio clínico, do total de 100% dos pacientes receberam infusão de CTH onde 58,9% destes tornaram-se independentes de insulina por um período aproximado de 16 meses.

Dois dos artigos ainda (VOLTARELLI, J, C, 2004; YE LI et al., 2017) apresentam informações comuns a respeito da terapia celular e sobre o TCTH, de modo geral, os artigos afirmam que o uso da terapia celular no processo de transplante é uma abordagem nova mas muito promissora e que deve ser fomentada, porém, ainda exige maiores pesquisas que explorem todo o potencial que as células tronco podem apresentar.

Haja vista, que são células que dispõem de perspectivas futuras que podem ser alcançadas com o avanço de estudos e pesquisas científicas mais minuciosas e tecnológicas, pois somente quando os pesquisadores compreenderem os mecanismos da divisão celular é que eles poderão atuar de forma mais direcionada nos métodos de estímulo à regeneração celular e no equilíbrio entre auto renovação e diferenciação celular e assim estabelecer diretrizes mais objetivas e claras que possam auxiliar a melhoria da qualidade de vida dos portadores dessa patologia, bem como ainda buscar meios que facilitem o acesso dos pacientes a esse tipo de tratamento.

No entanto, um ponto que também necessita de atenção e destaque é sobre os efeitos adversos que terapia celular podem ocasionar após o transplante nos indivíduos, dentre ele WU et al., 2020 destaca sintomas do trato gástrico, leucopenia, erupção cutânea e diarreia. Ademais, o autor também ressalta que frente a questão das complicações, algumas destas que ocorrem ao longo prazo não podem ser completamente evitadas.

El-Badawy E El-Badri (2016) em seu estudo também chamam atenção para os efeitos adversos, este no entanto, destaca a cetoacidose diabética a qual acometeu 79,5% dos pacientes que realizaram o TCTH, dentre a população selecionada em seu ensaio clínico, sendo um importante achado, haja vista que segundo o pesquisador é um efeito que impede a eficácia terapêutica.

De modo, geral as evidências coletadas destacam que encontrar um tratamento para o DM tipo 1 que substitui o uso exógeno e diário da insulina a fim de controlar os níveis de glicose sanguínea e que mantenha o paciente seguro e saudável é considerado como o maior desafio frente a busca por um tratamento para o DM tipo 1. Ponto este que se relaciona diretamente a especificidade e complexidade que a patogênese do DM tipo 1 apresenta, pois mesmo que já haja vários estudos e pesquisas sobre essa patologia há ainda certos pontos destas que ainda não foram totalmente esclarecidos.

6 CONCLUSÃO

A revisão integrativa de literatura foi o método utilizado para a busca das evidências sobre o transplante de células tronco hematopoéticas como tratamento para o diabetes mellitus do tipo 1. Quanto ao ano de publicação, as evidências pertinentes foram publicadas entre os anos de 2004 a 2020. Em relação ao país de origem dos artigos elegíveis, estes foram publicados no Egito, Japão, China e Brasil.

Quanto à identificação da profissão do primeiro autor dos artigos selecionados, observou-se que a maioria foi escrito por médico, seguido por enfermeiro, biomédico e psicólogo. Referente aos periódicos utilizados grande parte são provenientes de periódicos de medicina, seguido por periódicos de psicologia e com baixos quantitativos de artigos elegíveis, o periódico de enfermagem.

Em relação aos níveis de evidência encontrados, de acordo com a classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2005), os artigos apresentam-se distribuídos pelos níveis I, II, III e nível V. Os achados relacionados à temática totalizaram nove e foram divididos em quatro categorias, aqueles que abordavam de modo geral a temática sobre o diabetes mellitus, aqueles que tratam sobre alternativas de tratamento para o DM tipo 1, o cuidado com o portador de DM e por fim os que abordam a efetividade do transplante de células tronco hematopoéticas.

Nesse sentido, observou-se que os estudos acerca do DM tipo 1 são fundamentais para que se explorem ao máximo todos os pontos que envolvem a causa dessa patologia, haja vista que a desregulação da resposta autoimune afeta por completo o sistema imunológico dos pacientes o que não só ocasiona danos às células do pâncreas mas também deixa o indivíduo mais suscetível ao acometimento por outras infecções.

Com esse estudo também foi possível observar que há certa escassez de materiais e pesquisas atualizadas que contenham dados relevantes a respeito dessa abordagem e que discutam todos os aspectos relacionados aos procedimentos que utilizam as células tronco, principalmente no âmbito nacional, ponto este que justificou a ampliação do período de análise das evidências utilizadas para que assim este estudo conseguisse uma quantidade mínima de materiais a para realização das análises dos dados coletados.

Sendo necessário então a realização de mais pesquisas sobre as células tronco, pois nota-se que estas são de grande relevância para a ciência e apresentam grande potencial no tratamento de patologias, não somente o Diabetes Mellitus, porém, ainda há muitos questionamentos a serem respondidos frente a discussão dessa temática.

A literatura apresenta também alguns pontos que mostram que mesmo que promissor, esse processo isolado não dispõe de pleno potencial para a reversão completa de quadros de hipoglicemia em indivíduos portadores do DM tipo 1, ou seja, a suspensão do uso exógeno de insulina pelos pacientes ocorrem em um prazo com duração limitada, onde a insulino-terapia continua sendo a alternativa mais viável e de fácil acesso para que se tenha o controle do DM do tipo 1 e a redução das complicações advindas dessa doença.

Percebe-se portanto, que mesmo que a pesquisa apresente resultados ainda há muito o que se explorar e descobrir frente aos assuntos abordados com a temática, o que faz com que surja a necessidade da realização de pesquisa futuras, para que essa temática seja inserida de forma contínua nos periódicos, fazendo com que a informação torne-se acessível a todos da sociedade e que mais profissionais busquem realizar mais indagações sobre a temática, a fim de que a visibilidade sobre a efetividade desse tratamento seja ampliada e que o seu uso passe a ser amplamente recomendado.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 564 p.

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: <https://www.scielo.br>. Acesso em: 03 mai. 2022.

APCL. Associação Portuguesa Contra Leucemia. **Transplante de medula e células estaminais**. APCL. 2017. Disponível no link: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/transplante-de-medula-e-celulas-estaminais>. Acesso em: 10 jun. 2022.

ARANTES, Anelise Diniz. **Perfis demográficos imunogenéticos dos doadores de Medula Óssea recrutados no centro regional de hemoterapia do hospital das clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**. Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Apoio Médico, 2011.

ARAÚJO, L.U.A.; GAMA, Z.A.S.; NASCIMENTO, F.L.A.; OLIVEIRA, H.F.V.; AZEVEDO, W.M.; JÚNIOR, H.J.B.A. **Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521-3532, 2014.

ARTILHEIRO, MMVSA, Franco SC, Schulz VC; et al. **Quem são e como são tratados os pacientes que internam por diabetes mellitus no SUS?** Saúde Debate. 2014; 38(101):210-224. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/rqNtDHZMW6xTrTbpRWWt4kv/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 15 abr. 2022.

BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, Álvaro. **Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/hHmsBFqrwJFcZ9jzs66MjPD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BARBALHO, Sandra Maria; MCLELLAN, Kátia Cristina Portero; LERARIO, Antonio Carlos. **A síndrome metabólica e sua relação com a resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese**. Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr, p. 89-100, 2007. Disponível no link: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-467467>. Acesso e m: 05 mai. 2022.

BATISTA, Júlia Meira. **O uso de células tronco para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1**/ Júlia Meira Batista. – 2017. MG. Disponível no link: https://bibliotecadigital.uniformg.edu.br:21015/xmlui/bitstream/handle/123456789/547/TCC_J%c3%baliaMeiraBatista.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em março de 2022.

BEYEA, S. C.; NICOLL, L. H. **Writing an integrative review**. AORN J., v. 67, n. 4, p. 877-880, 1998.

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Governo do Estado do Paraná. **Diabetes (Diabetes Mellitus)**. Ministério da Saúde. Brasília. DF. 2018. Disponível no link: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Diabetes-diabetes-mellitus>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual do pé diabético**: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. p 62. Disponível no link: http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual_do_pe_diabetico.pdf . Acesso em: 26 mai. 2022.

BRASIL. Presidência da república. Casa Civil. Subchefia pra assuntos jurídicos. **Lei N° 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. Brasília. DF. 2005. Disponível no link: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111105.htm. Acesso em:24 mai. 2022.

BROOME, M.E. **Integrative literature reviews in the development of concepts**. In: RODGERS, B.L; KNALF, K.A. Concept development in nursing foundations, techniques and applications. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1993. p.193-215.

CARDOSO, Mariana Trés. VIDANE, Atanásio Serafim. MARTINS, Daniele dos Santos. AMBRÓSIO, Carlos Eduardo. **A melhor fonte de células tronco**: O Âmnio do cão e do gato. Anais do VII CONERA, ACTA Veterinária Brasília, v.8, supl.2,p. 269-274, 2013.

CHSP. Centro de Hematologia de São Paulo. **Fontes de células mães**. SP. 2022. Disponível no link: https://www.chsp.org.br/?page_id=26. Acesso em: 16 jun. 2022.

COURI, C, E., **Células Tronco e Diabetes**, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, 2016. Disponível no link: <https://www.endocrino.org.br/diabetes-celulas-tronco-tratamento/>. Acesso em: 03 mai. 2022.

CAMPOS, Ana Paula de; DAMASCENO, Débora Cristina; SINZATO, Yuri Karen. **Tratamento do diabetes mellitus do tipo 1 com células tronco**. Nutrição Brasil, v. 15, n. 3, p. 169-175, 2016. Disponível no link: <https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/nutricaoBrasil/article/view/214>. Acesso em: 15 fev. 2022.

SOUSA, Aucirlei Almeida de; ALBERNAZ, Alessandro Caetano; SOBRINHO, Hermínio Mauricio Rocha. **Diabetes Melito tipo 1 autoimune**: aspectos imunológicos. Universitas: Ciências da Saúde, v. 14, n. 1, p. 53-65, 2016. Disponível no link: <https://www.arqcom.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3406/3070>. Acesso em: 06 abr. 2022.

ANDRADE, Luis Jesuino de Oliveira et al., **Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 11, n. 1, p. 79-85, 2012. Disponível no link: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/5918>. Acesso em: 11 mar. 2022.

DIAS, Rafael José Soares; CARNEIRO, Armando Pereira. **Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia**. Acta Fisiátrica, v. 7, n. 1, p. 35-44, 2000. Disponível no link: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102254>. Acesso em: 06 mai. 2022.

FLOR, Luisa Sorio; CAMPOS, Monica Rodrigues. **Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, p. 16-29, 2017. Disponível no link: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>. Acesso em: 15 fev. 2022.

FONSECA, Kathlem Pereira; ABI RACHED, Chennyfer Dobbins. **Complicações do diabetes mellitus**. International Journal of Health Management Review, v. 5, n. 1, 2019. Disponível no link: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:XCe83qxIj8gJ:scholar.google.com/+complica%C3%A7%C3%B5es+da+diabetes&hl=pt-BR&as_sdt=0,5. Acesso em: 07 abr. 2022.

GALLEGO, R., CALDEIRA, J., **Complicações agudas do diabetes mellitus**. Revista Portuguesa de Clínica Geral, Santa Maria, v. 23, n. 5, 2007. Disponível no link: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10406/10142>. Acesso em: 09 mai. 2022.

GALVÃO, Cristina Maria. **Níveis de evidencia**. Acta Paulista de Enfermagem, v. 19, n. 2, p. 5-5, 2006. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/ape/a/JXrfXqCfD4vPztQFQBrkB7g/?lang=pt>. Acesso em: 19 mai. 2022.

GANONG, L. **Integrative reviews of nursing research**. Res. Nurs. Health, v. 10, p.1-11, 1987.

GONÇALVES, C. **Imunogenética da Diabetes Tipo 1**. Revista Portuguesa de Diabetes, v. 2, n. 4, p. 14-21, 2007. Disponível no link: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-2-n%C2%BA-4-Dezembro-2007-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-14-21.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2022.

HOFFBRAND, A.V. **Fundamentos em Hematologia**/ A.V. Hoffbrand, P. A. H. Moss, J. E. Pettit; Tradução Renato Failace. – 5.ed.- Porto Alegre : Artemed, 2008. 400 p. : il. ; 25 cm

HERTL, Martin. **Transplante de células tronco**. Manual MDS. Rush University Medical Center. 2020. Disponível no link: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/transplante/transplante-de-c%C3%A9lulas-tronco>. Acesso em: 20 fev. 2022.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde: 2019. **Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões**/ IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Ministério da Saúde. RJ.

2019-2020. Disponível no link: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101764>. Acesso em: 12 mai. 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Tipos de câncer**. DF. 2021. Disponível no link: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil/tumores-de-celulas-germinativas>. Acesso em: 13 mai. 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Doação de Medula Óssea**. 2019. Disponível no link: <http://redome.inca.gov.br/medula-ossea/o-que-e-medula-ossea/>. Acesso em março de 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Transplante de Medula Óssea**. Rj. 2022. Disponível no link: <http://redome.inca.gov.br/paciente/transplante-de-medula-ossea/>. Acesso em: 11 jun. 2022.

JOMAR, Rafael Tavares. **Obtenção de células-tronco hematopoiéticas do sangue de cordão umbilical e placentário**: papel do enfermeiro. *Enfermagem Brasil*, v. 16, n. 2, p. 125-128, 2017. Disponível no link: <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/enfermagembrasil/article/view/1001/2018>. Acesso em: 16 mai. 2022.

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 no link: https://repositorio.usp.br/bitstream/handle/BDPI/8939/art_SILVA_JUNIOR_Celul. Acesso em: 13 jun. 2022.

LEAL, Angela MO; VOLTARELLI, Júlio César. **Perspectivas da terapia com células-tronco para o diabetes mellitus tipo 2**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, p. 329-334, 2010. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/JdCMvdmCTWY3czrntWGtkCw/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 07 abr.2022.

LOJUDICE, Fernando Henrique e Sogayar, Mari Cleide. **Células-tronco no tratamento e cura do diabetes mellitus**. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2008, v. 13, n. 1, pp. 19-21. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/csc/a/R53BDBxsSgzLRQdBW9MGcdK/?lang=pt>. Acesso em: 22 abr.2022.

LUZ, Fabiana Ribeiro; MOREIRA, Luiz Fernando. **Tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 com uso de células-tronco**. Disponível no link: <http://lyceumononline.usf.edu.br/salavirtual/documentos/2766.pdf>. Acesso em março de 2022.

MAGALHÃES, Silvia MM. **Síndromes mielodisplásticas: diagnóstico de exclusão**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, p. 175-177, 2006. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/qd3fY876ZzWJvTJYkBYVSvn/?lang=pt>. Acesso em: 14 mai. 2022.

MELNYK, BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins;2005.p.3-24.

MORAIS et al., Rubiana Joseli da Silva Moraes; Lis Dantas de Castro; Rafael da Silva Lima; Juliana Mendes Correia; Vilma Sobral Bezerra. **Entendimento de pacientes diabéticos atendidos em hospital de Recife-PE sobre a doença.** 2019. Disponível no link: <http://www.redcps.com.br/detalhes/45#:~:text=Um%20estudo%20da%20Sociedade%20Brasileira,as%20complica%C3%A7%C3%B5es%20e%20o%20tratamento>. Acesso em: 17 mar. 2022.

MOURA MAGALHÃES, L. .; TESSARI RAMIRES, N. .; ZUPPA, C. **Aplicação de células tronco no tratamento de diabetes mellitus tipo I.** Revista Multidisciplinar em Saúde, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 38, 2020. Disponível no link: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/s/article/view/212>. Acesso em: 10 fev. 2022.

NASCIMENTO, M. A.; TRINDADE, A. L.; MORAES, J. A.; REZENDE, R. F.; PINHEIRO, F. G. **Evidências no transplante de células tronco para o tratamento da diabetes mellitus tipo I.** Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - SERGIPE, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 275, 2016. Disponível no link: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/3535>. Acesso em: 18 mai. 2022.

NETTO, Augusto Pimazoni et al. **Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes:** aspectos clínicos e laboratoriais. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 45, n. 1, p. 31-48, 2009. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/TGwBvxszsn3FmFRR8PPGSrL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 mar. 2022.

NEVES, C. et al. **Diabetes Mellitus Tipo 1.** Revista Portuguesa de Diabetes, v. 12, n. 4, p. 159-167, 2017. Disponível no link: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2018/02/RPD-Vol-12-n%C2%BA-4-Dezembro-2017-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-159-167.pdf.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2022.

NUNES, J. Silva. **Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.** Portugal P, editor, v. 100, p. 8-12, 2018. Disponível no link: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Silva-Nunes/publication/326190002_Fisiopatologia_da_diabetes_mellitus_tipo_1_e_tipo_2_100_perguntas_chave_na_diabetes/links/5b3cff1daca27207851187a5/Fisiopatologia-da-diabetes-mellitus-tipo-1-e-tipo-2-100-perguntas-chave-na-diabetes.pdf. Acesso em: 13 mar. 2022.

OKIDO, Aline Cristiane Cavicchioli et al. **As demandas de cuidado das crianças com Diabetes Mellitus tipo 1.** Escola Anna Nery, v. 21, 2017. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/ean/a/VjdhWBbJBG444V97mhg3k3v/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 abr. 2022.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **OMS lança o novo pacto global para acelerar ações de combate a diabetes.** 2021. Declaração Universal dos Direitos Humanos. 2021. Disponível no link: <https://brasil.un.org/pt-br/124927-oms-lanca-novo-pacto-global-para-acelerar-acoes-de-combate-diabetes#:~:text=O%20pacto%20tem%20o%20objetivo,quadruplicou%20nos%20%C3%BAltimos%2040%20anos..> Acesso em: 18 mar. 2022.

OPAS. Organização Pan Americana da Saúde. **OPAS pede por melhoria no controle da diabetes.** Organização Mundial da Saúde. 2020. Disponível no link: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-11-2020-opas-pede-por-melhoria-no-controle-da-diabetes-para-evitar-complicacoes-e-covid>. Acesso em: 20 mar. 2022.

PEREIRA, Daniela Aline et al. **Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago.** 2009. Disponível no link: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/120320/274807.pdf?sequence=1>. Acesso em: 22 Abr. 2022.

PENAFORTE-SABOIA, J. G. et al. **Microvascular Complications in Type 1 Diabetes: A Comparative Analysis of Patients Treated with Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem-Cell Transplantation and Conventional Medical Therapy.** Front. Endocrinol. v.8 n.331, EUA, 2017. Disponível no link: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00331/full>. Acesso em: 20 abr. 2022.

PINTO, VDCC. **Perfil dos pacientes adultos portadores de DM tipo 1 atendidos no ambulatório de endocrinologia do HU-UFSC.** Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina Florianópolis, Departamento de Clínica médica; 2010. Disponível no link: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/120901/305176.pdf?sequence=1> . Acesso em: 19 abr. 2022.

PORTO, TATIANE et al. **Células tronco embrionárias.** 10º amostra acadêmica da UNIMEP. 2012. Disponível no link: <http://www.unimep.br/phpg/mostracademica/anais/10mostra/4/60.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2022.

ROSANI, MM. **Fatores associados à adesão ao tratamento em portadores de diabetes mellitus tipo I.** Criciúma – SC: Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. 2012. Disponível no link: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/1565>. Acesso em: 19 abr. 2022.

SANTOS, Manoel Antônio dos et al. **Percepção de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sobre o transplante de células-tronco hematopoéticas.** Psicologia: Teoria e Pesquisa, v. 28, n. 4, p. 425-433, 2012. Disponível no link: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/Gwd4YWSB6Zn5MfbZtkb86Wj/?lang=pt>. Acesso em: 11 mai. 2022.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** Diretrizes, São Paulo, 2015-2016. Disponível no link: <https://profissional.diabetes.org.br/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tipos de diabetes.** SP. 2022. Disponível no link: <https://diabetes.org.br/tipos-de-diabetes/>. Acesso em: 18 fev. 2022.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes,** São Paulo, 2015-2016. Disponível no link: <https://diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf> <https://diabetes.org.br> . Acesso em: 16 mai. 2022.

SESTERHEIM, P.; SAITOVITCH, D.; STAUB, H.L.; **Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogênia auto-imune**. Scientia Medica, Porto Alegre, v. 17, n. 4, out/dez de 2007. Disponível no link:

<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1654/7862>.

Acesso em: 15 abr. 2022.

SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman**: a busca de evidências. Acta Paul. Enferm., v. 18, n. 3, p. 276-84, 2005.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. **Revisão integrativa**: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

SUN, Hong et ai. **Atlas de Diabetes da IDF**: Estimativas de prevalência de diabetes em nível global, regional e nacional para 2021 e projeções para 2045. Pesquisa em diabetes e prática clínica, v. 183, p. 109119, 2022. Disponível no link:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822721004782>. Acesso em: 15 abr. 2022.

TSCHIEDEL, Balduino et al. **Complicações crônicas do diabetes**. Jornal Brasileiro de Medicina , v. 102, n. 5, pág. 7-12, 2014. Disponível no link: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2022.

VARGAS, Deisi Maria; DE ANDRADE, Beatriz Bandeira; BORK, Brenda. **Perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus 1 atendidos na atenção secundária em Blumenau-SC**. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 45, n. 3, p. 58-70, 2016. Disponível no link: <http://acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/111>. Acesso em: 15 abr. 2022.

VOLTARELLI, Julio C. et al. **Terapia celular no diabetes mellitus**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, p. 149-156, 2009. Disponível no link:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/DhLqrSSQDYtgJCNVZwyh5kn/?lang=pt#>. Acesso em: 07 mar. 2022.

VOLTARELLI, J, C; COURI, C, E, B; RODRIGUES, M,C; MORAIS, D,A; STRACIERI,A,B,P,L; NAVARRO, F,P,G;MADEIRA,M,I,A; SIMÕES, B,P. **Células Tronco e Diabetes**. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, 2016.

Disponível no link: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=C%3%A9lulas+Tronco+e+Diabetes+couri&btnG)

[BR&as_sdt=0%2C5&q=C%3%A9lulas+Tronco+e+Diabetes+couri&btnG](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=C%3%A9lulas+Tronco+e+Diabetes+couri&btnG). Acesso em: 10 mar. 2022.

APÊNDICE A - ROTEIRO PARA COLETA DE DADOS NAS EVIDÊNCIAS

1. IDENTIFICAÇÃO:

TÍTULO DO ARTIGO	
TÍTULO DO PERIÓDICO	
AUTORES	NOME: _____ LOCAL DE TRABALHO: _____ GRADUAÇÃO: _____
PAÍS	
IDIOMA	
ANO DE PUBLICAÇÃO	

2. TIPO DE REVISTA CIENTÍFICA

PUBLICAÇÃO MÉDICA OU CLÍNICA	
PUBLICAÇÃO DE SAÚDE COLETIVA OU PÚBLICA	
PUBLICAÇÃO DE ENFERMAGEM	
PUBLICAÇÃO DE PSICOLOGIA	
PUBLICAÇÃO DE OUTRAS ÁREAS DA SAÚDE	