
Tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 com uso de células-tronco

Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus with stem cell use

Fabiana Ribeiro Luz¹, Luiz Fernando Moreira²

¹Acadêmica do curso de biomedicina da Universidade São Francisco

²Farmacêutico, Docente da Universidade São Francisco.Email:luiz.moreira@usf.edu.br

RESUMO

O diabetes mellitus do tipo 1 tem sido considerado uma doença auto-imune órgão-específica, decorrente da destruição seletiva das células betapancreáticas. É caracterizado pelo quadro de hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção de insulina. Sendo este o fator primário para o desencadeamento de complicações do diabetes. O aumento da expectativa de vida da população, diminuição da atividade física e aumento da ingesta calórica exercem importante papel no aparecimento do diabetes na população. Dentre as estratégias de tratamento para o diabetes tipo 1, está a terapia medicamentosa, o transplante de pâncreas, o transplante de ilhotas pancreáticas e, mais recentemente, a terapia celular com a utilização de células-tronco. As células-tronco são células indiferenciadas, apresentam uma série de características que as tornam candidatas à utilização terapêutica. As principais características das células-tronco são a capacidade de autorrenovação e de diferenciação em diversos tipos celulares. O uso de células-tronco em medicina regenerativa é uma grande promessa para a cura de muitas doenças, incluindo o diabetes mellitus. Cerca de 6% da população mundial é afetada pela doença e a regeneração das células beta pancreáticas abriu várias oportunidades para o desenvolvimento de novos tratamentos. Neste estudo, a revisão de literatura descreve a importância dessa nova terapia para a melhoria de vida dos diabéticos, ajudando a compreender a patogênese das alterações fisiológicas e metabólicas decorrentes da doença assim como os mecanismos que afetam a qualidade de vida do diabético.

Palavras-chave: diabetes mellitus, células-tronco, tratamento do diabetes.

Introdução:

Este trabalho é uma revisão de literatura sobre o **Tratamento de Diabetes Mellitus 1 com Células Tronco**, que consiste em auxiliar pacientes diabéticos a terem uma melhora na qualidade de vida através das células-tronco, principalmente em Diabetes do tipo 1. Esse tipo de Diabetes está presente em 5 a 10% dos casos dessa doença, sendo resultado da destruição de células beta pancreáticas e tendo como consequência a deficiência de insulina. Os principais marcadores imunológicos do comprometimento pancreático são os anticorpos anti-ilhota, anti-insulina e antidescarboxilase do ácido glutâmico e estão presentes em 90% dos pacientes (FRAGUAS *et al.*, 2009). É uma doença auto-imune órgão específica, resulta da destruição seletiva de células beta pancreáticas, produtoras de insulina, pela infiltração progressiva de células inflamatórias, particularmente os linfócitos T auto-reativos. As manifestações clínicas surgem quando cerca de 80% das células beta já tenham sido destruídas (LIU *et al.*, 2002).

Essa doença é causada por hiperglicemia crônica decorrentes dos defeitos da ação da insulina no organismo, resultando em resistência insulínica. As altas concentrações de glicose podem acarretar degenerações de diversos órgãos principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos (BARBOSA *et al.*, 2009).

O dano celular ocorre por modificações das estruturas intracelulares envolvidas com a transcrição gênica, alteração da sinalização entre as moléculas da matriz extracelular e a célula e também por mudanças das proteínas ou lipídeos plasmáticos (BARBOSA *et al.*, 2009). Em suma, a persistência do estado hiperglicêmico é o fator primário desencadeador de complicações macrovasculares, microvasculares e dos distúrbios metabólicos no indivíduo diabético.

Tipos de diabetes:

O diabetes tipo 1 ocorre geralmente em crianças e adolescentes, entretanto, pode manifestar-se também em adultos. Os pacientes com esse tipo de diabetes

necessariamente dependem da administração de insulina (OLIVEIRA *et al.*, 2014). O estilo de vida é um importante determinante do controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 1 e 2. O tratamento do Diabetes 1 interfere no estilo de vida, é complicado, doloroso, depende de autodisciplina e é essencial à sobrevivência do paciente (GOES *et al.*, 2007).

No diabetes tipo 2 o principal fenômeno fisiopatológico é a resistência a insulina, diminuindo a captação de glicose em tecidos que precisam de glicose. Em resposta a este evento ocorre a hiperinsulinemia compensatória. Com a disfunção e redução de células Beta pancreática, ocorre o comprometimento da síntese e secreção de insulina e nesses casos é necessário a insulino terapia (MATTHAEI *et al.*, 2000; MCIELLAN *et al.*, 2007).

A diabetes gestacional é determinada pela diminuição da tolerância a glicose. Pode persistir ou não após o parto, no período pós-gestacional ocorre a redução da concentração plasmática de hormônios contrainsulínicos, fazendo com que a insulina e a glicose voltem ao normal. No entanto, quem teve diabetes gestacional corre o risco de desenvolver o diabetes 2 futuramente (SCHAEFER *et al.*, 2002; American Diabetes Association, 2007).

Fisiopatologia do diabetes mellitus 1:

O DM1 é uma doença auto-imune multifatorial na qual a susceptibilidade é determinada por fatores genéticos, ambientais e imunológicos. São propostos dois mecanismos para o desencadeamento da doença. O primeiro mecanismo sugere que fatores ambientais desencadeiam o processo auto-imune, na maioria das vezes na infância e antes dos 10 anos de idade (TISCH *et al.*, 1996). O segundo mecanismo sugere que uma reação de superantígenos resulte em rápida destruição das células beta pancreáticas em poucas semanas, levando ao aparecimento da doença clínica (TRUCCO, 1995).

Epidemiologia:

A urbanização e o novo estilo de vida tiveram consequências para população proporcionando um aumento de doenças crônicas como a diabetes, que além de ser um

alto custo, tornou-se também um desafio para os sistemas de saúde do Brasil e do mundo. A prevalência do diabetes vem crescendo mundialmente, resultando em uma epidemia devido ao envelhecimento da população. Contudo, o sedentarismo, a alimentação inadequada e o aumento da obesidade são fatores que foram responsáveis pela expansão global da diabetes. As hospitalizações atribuídas ao diabetes representam 9% dos gastos hospitalares do Sistema Único de Saúde (ROSA *et al.*, 2008).

Com base nesses dados estimou-se que no ano de 2000 seriam cerca de 4,6 milhões de diabéticos e a previsão para 2030 é de 11,3 milhões (WILD *et al.*, 2004). A Organização Mundial da Saúde estima que no mundo há 15,7 milhões de pessoas com diabetes tipo 1, sendo que um terço desconhece a doença e a cada ano 798 mil novos casos são diagnosticados. A projeção é de que esse número aumente devido ao crescimento e envelhecimento da população, a obesidade e sedentarismo. No Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde, existem aproximadamente 5 milhões de diabéticos, sendo 90% do tipo 2 e de 5-10% do tipo 1 (LOJUDICE *et al.*, 2008).

Tratamento convencional:

O maior desafio no tratamento de diabetes é prover aos pacientes insulina que regule constantemente os níveis de glicose no sangue. Os atuais métodos que buscam alcançar essa meta, consistem em restaurar uma fonte autóloga de insulina. Por décadas, pesquisas tem sido feitas para buscar meios que vão repor as células beta pancreáticas que foram destruídas pelo sistema imune do próprio paciente. Porém, não existe tratamento totalmente eficaz que não traga consequências, como no caso de transplantes de pâncreas e ilhotas (LOJUDICE *et al.*, 2008) .

Em relação ao seguimento da terapêutica medicamentosa, as principais dificuldades se relacionam ao número de medicamentos utilizados pelos pacientes diabéticos, que geralmente apresentam co-morbidades, aos efeitos adversos, ao alto custo, aos mitos e crenças construídos, ao grau de instrução dos pacientes, que limita o acesso a informações e à compreensão; e o caráter assintomático da doença, que faz com que os pacientes, na maioria das vezes, não reconheçam a importância do tratamento medicamentoso (ZANETTI *et al.*, 2006).

O transplante vascularizado de pâncreas é o único tratamento que estabelece a glicemia em pacientes diabéticos tipo 1 (SUTHERLAND *et al.*, 2014). O transplante de ilhotas pancreáticas também é uma alternativa de tratamento para o diabetes tipo 1 (PEPPER *et al.*, 2013). A evolução do transplante de pâncreas, foi determinada pelo avanço da tecnologia dos transplantes devido à técnica cirúrgica, à preservação de órgãos e à imunossupressão (KANDASWAMY *et al.*, 2013; MCLAREN *et al.*, 2003). Até a década de 1980, os transplantes de pâncreas eram restritos a países desenvolvidos como os Estados Unidos e Europa. A introdução dos imunossupressores tacrolimo e micofenolato mofetila, a partir de 1994, bem como a evolução da técnica cirúrgica e o uso rotineiro da solução de preservação, culminou com uma melhora significativa dos resultados e com o aumento da realização de transplantes em vários países (GRUESSNER *et al.*, 2005). Os objetivos principais do transplante de pâncreas são a melhora na qualidade de vida do diabético tipo 1, evitando a aplicação de insulina pelo paciente, e ajudando a prevenir complicações secundárias desse tipo de diabetes (retinopatia, neuropatia, nefropatia e doença vascular (MAUER *et al.*, 2013).

Existem critérios para pacientes que irão receber o pâncreas, como a faixa etária que deve ser entre 18 e 55 anos; ausência de complicações secundárias ao diabetes; insuficiência orgânica não renal; ausência de doença maligna; ausência de contraindicação à imunossupressão; estabilidade emocional e social (para entender os riscos e benefícios da cirurgia e da necessidade da imunossupressão e de seus efeitos colaterais). Constituem critérios de exclusão relativos aos pacientes com doença irreversível ou grave (coração, pulmão e fígado); sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência adquirida; prova cruzada positiva (células T); e diabetes tipo 2 (SILVA *et al.*, 2015).

A seleção de doadores falecidos deve ser a mais próxima possível do doador ideal para se obterem os melhores resultados. Além da compatibilidade sanguínea no sistema ABO e da prova cruzada negativa, a faixa etária para a doação de pâncreas tem sido considerada entre 5 e 50 anos de idade. O peso do doador deve ser entre 30 a 50kg (KRIEGE *et al.*, 2003).

Atualmente, os esquemas de imunossupressão mais frequentemente utilizados incluem o uso de indução e manutenção. Os medicamentos utilizados para indução são

soros antilinfocitários, como anticorpos anticélulas T policlonais, ou com anticorpos monoclonais antirreceptores de interleucina. A manutenção baseia-se na utilização de inibidor de calcineurina (tacrolimo) associado a um antimetabólito (micofenolato mofetil) e corticoide (prednisona) (SILVA *et al.*, 2015).

De maneira geral, a principal complicação relacionada à perda de enxerto pancreático é falha técnica, seguida de rejeição aguda ou crônica. Entende-se por falha técnica a perda do enxerto nos primeiros 3 meses de transplante devido a trombose vascular (50%), pancreatite (20%), infecção (18%) e hemorragia (2,4%). Entretanto, a rejeição como a principal complicação está relacionada à perda do enxerto pancreático. Outras complicações são a infecção e a abertura da sutura da parede abdominal (HUMAR *et al.*, 2004).

Materiais e métodos:

A metodologia empregada, foi baseada em uma revisão bibliográfica no sentido de se apurar o que já foi produzido com relação ao tema. Em seguida foi feita uma seleção de obras, leitura e análises, fichamento de citações e referências, Posteriormente, os dados obtidos foram analisados, sintetizados e confrontados com as hipóteses levantadas, dando origem as conclusões, foram consultados os sites da *Scielo*, *Medline* e google acadêmico. Além de livros e periódicos especializados e atualizados para a confecção dessa revisão.

Resultados:

Tendo como suporte o campo da biotecnologia, este trabalho consiste em mostrar aspectos relevantes da relação do tratamento com uso de células tronco. O termo célula- tronco se refere a células precursoras que tem a capacidade de diferenciação e auto-renovação ilimitadas, podendo dar origem a diversos tecidos (WATT *et al.*, 200; BERNÁ *et al* 2001; ODORICO *et al.*, 2001; GRITTI *et al.*, 2002). As células-tronco que são encontradas no embrião são chamadas de embrionárias, as de tecido adulto são chamadas de célula tronco adultas (VOGEL, 2000). As células-tronco totipotentes podem originar qualquer tipo de célula (GAGE, 2000). Correspondem as células do embrião recém-formado, porém essas células desaparecem poucos dias após

a fertilização. As células pluripotentes são aquelas capazes de originar qualquer tipo de tecido, sem necessariamente originar um organismo (ROBEY, 2000). As multipotentes estão presentes no indivíduo adulto, são restritas a formar apenas células iguais ao tecido de origem, possibilitando o processo de regeneração (GAGE, 2000).

As células-tronco podem ser encontradas em vários tecidos e órgãos do indivíduo adulto, sendo responsáveis por renovação celular (BJORNSEN *et al.*, 1999; CLARKE *et al.*, 2000). As células-tronco adultas com caráter de pluripotencialidade, são derivadas da célula-tronco hematopoiética (LIANG *et al.*, 2002). Pesquisas recentes vem mostrando que o sangue do cordão umbilical e da placenta são ricos em células-tronco, se esse estudo proporcionar os resultados esperados, seria um grande avanço pois não haveria questões éticas envolvidas. O único problema a ser resolvido seria a compatibilidade entre célula-tronco do cordão umbilical do doador e o receptor diabético. Sendo necessário criar banco de dados de cordão, para ver a compatibilidade e evitar rejeição (MAYANA, 2004). O tratamento usando células-tronco embrionárias mostra o potencial ilimitado de células produtoras de insulina. A utilização terapêutica de células-tronco adultas é mais segura, tornando-se uma área muito atrativa de investigação pelos pesquisadores. É uma grande promessa para cura de muitas doenças, havendo uma grande quantidade de dados sobre a função das células tronco adulta *in vitro* e *in vivo*, os resultados promissores vem encorajando vários ensaios clínicos (ANDRADE *et al.*, 2012). O potencial terapêutico é duplo, pois estas células fornecem fatores de crescimento essenciais para a regeneração do tecido (ZHANG *et al.*, 2004). Em segundo lugar, essas células possuem propriedades imunomoduladoras que suprem a rejeição após o transplante autólogo (VIJA *et al.*, 2009).

Essas evidências sugerem que a imunossupressão em altas doses, associada à infusão de células tronco hematopoiéticas, tem o potencial de impedir a destruição total das células pancreáticas produtoras de insulina e induzir respostas clínicas significativas e prolongadas no diabetes mellitus-1. Os protocolos iniciais deverão empregar células tronco hematopoiéticas autólogas, como na maioria das outras doenças auto-imunes, mas, ao contrário dessas, dirigir-se-ão a pacientes com diagnóstico recente e, portanto, ainda com adequada reserva celular de células beta pancreáticas (VOLTARELLI, 2004).

Discussão:

O tratamento proporciona o uso de células-tronco como fonte inesgotável de células beta para transplante. A descoberta de métodos para isolar e cultivar células-tronco embrionárias revolucionou a ciência, essas células são cultivadas para serem diferenciadas em qualquer tecido ou célula do corpo, até mesmo em células beta pancreáticas produtoras de insulina. Estas células podem ser manipuladas para evitar rejeição imunológica, evitando o uso de drogas imunossupressoras. Este tratamento evitaria os transplantes de pâncreas/ilhotas e também eliminaria o uso de injeções de insulina. Já as células-tronco adultas apresentam certa plasticidade, porém podem contribuir para produzir novas células positivas para insulina. A reprogramação de monócitos e a exposição subsequente a fatores de crescimento e nicotinamida permitiram obter células que expressavam insulina. O principal desafio é obter um produto celular capaz de mimetizar as características da célula beta pancreática. Dessa forma, afirma-se que essa pesquisa trará benefícios a saúde, sendo uma forma de a médio ou a longo prazo de melhoria da qualidade de vida (LOJUDICE *et al.*, 2008).

Conclusão:

Esses aspectos são relevantes, pois sem essa pesquisa os pacientes continuariam restritos aos tratamentos convencionais, não tendo qualidade de vida. Devido ao avanço da ciência será possível reverter essa situação, com um potencial terapêutico promissor os diabéticos do tipo 1 serão poupados de aplicação de insulina e transplantes, evitando também as complicações crônicas da doença.

Justifica o presente estudo pelo fato da diabetes ser uma doença que atinge milhares de pessoas, sendo assim viável uma pesquisada mais aprofundada no assunto. Algumas hipóteses de solução foram levantadas, como o uso de insulina e o transplante de pâncreas e ilhotas. Porém, essas alternativas não deram resultados satisfatórios devido a rejeição, perda do enxerto pancreático, falha técnica ou até mesmo doadores incompatíveis, que torna viável a continuação de pesquisas para o tratamento de

diabetes com célula tronco já que estas possuem um potencial terapêutico capaz de produzir novas células beta pancreáticas responsáveis pela produção

Referências bibliográficas:

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2007. **Diabetes Care**. 2007;30(Supl 1):S4-41.

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

BARBOSA, J.H.P; OLIVEIRA, S.L; SEARA L.T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Rev Nutr**. 2009;22(1):113-24.

BERNÁ, G. et al. Stem cells and diabetes. **Biomed Pharmacother.**, Paris, v.55, p.206-212, 2001. BJORNSON, C. R. R. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. **Science**, Washington, DC, v.283, p.534-537, Jan. 1999.

CLARKE, D. L. Generalized potential of adult neural stem cells. **Science**, Washington, DC, v.288, p.1660-1663, June 2000.

FRAGUAS, R; SOARES, S.M.S, BROSTEIN, M.D.Depressão e diabetes mellitus. **Rev Psiquiatr Clin** 2009; 36(Supl. 3):93-99.

GAGE, F. H. Mammalian neural stem cells. **Science**, Washington, DC, v.287, p.1433-1438, Feb. 2000.

GOES, A.P.P, VIEIRA, M.R.R, LIBERATORE, J.R.R. Diabetes mellitus tipo 1 no contexto familiar e social. **Rev Paul Pediatr** 2007; 25(2):124-128.

GRITTI, A; VESCOVI, A. L.; GALLI, R. Adult neural stem cells plasticity and developmental potential. **J. Physiol.**, Paris, v.96, n.1/2, p.81-89, Jan. 2002.

GRUESSNER, A.C; SUTHERLAND, D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing

(UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. **Clin Transplant.** 2005;19(4):433-55. Review.

HUMAR, A; RAMCHARAN, T; KANDASWAMY, R; GRUESSNER, R.W; SUTHERLAND, D.E. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis. **Transplantation.** 2004;78(8): 1188-92

KANDASWAMY, R; STOCK, P.G; SKEANS, M.A; GUSTAFSON, S.K; SLEEMAN, E.F; WAINRIGHT, J.L, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: pancreas. **Am J Transplant.** 2013;13 Suppl 1:47-72

KRIEGER, N.R; ODORICO, J.S; HEISEY, D.M; D'Alessandro A.M; KNECHTLE, S.J; PIRSCH, J.D, et al. Underutilization of pancreas donors. **Transplantation.** 2003;75(8): 1271-6.

LIANG, L.; BICKENBACH, J. R. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. **Stem Cells, Dayton,** v.20, p.21-31, 2002.

LIU, E; EINSENBARTH, G.S. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2002;31:391-410

LOJUDICE, F.H; SOGAYAR, M.C. Células tronco no tratamento e cura de diabetes mellitus. **Ciência e saúde coletiva**, vol.13, núm. 1, janeiro-fevereiro, 2008, pp.18-22)

MATTHAEI, S; STUMYOLL, M; KELLERER, M; HARING, H.U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. **Endocr Rev.** 2000;21(6):585-618.

MAUER, M; FIORETTO, P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. **Med Clin North Am.** 2013;97(1):109-14.

MAYANA, Z. Clonagem e células-tronco, **estudos avançados** 18(51),2004.

MCLELLAN, K.C.P; BARBALHO, S.M; CATALLINI, M; LERARIO A.C. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Rev Nutr.** 2007;20(5):515-24.

MCLAREN, A.J; FRIEND, P.J. Trends in organ preservation. **Transpl Int.** 2003; 16(10):701-8. Review.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Assistência a Saúde, Departamento de Assistência e Promoção à Saúde. Coordenação de Doenças Crônico-Degenerativas. **Manual de Diabetes. 2ª ed.** Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1993.

OLIVEIRA, J.E.P; VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: **AC Farmacêutica**; 2014.

PEPPER, A.R; GALA, L.B; ZIFF, O; SHAPIRO, A.J. Current status of clinical islet transplantation. **World J Transplant.** 2013;3(4):48-53, 2013.

ROBEY, P. G. Stem cells near the century mark. **J. Clin. Invest., Thorofare**, v.105, n.11, p.1489-1491, June 2000

ROSA, R.S; SCHIMIT, M.I. Diabetes Mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999- 2001. **Epidemiol Serv Saude.** 2008;17(2):131-4.

Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol.** 2002;186(4):751-6.

SILVA, A.P; JÚNIOR, R.F.M; SALVALAGGIO, P. **Transplante de pâncreas: revisão einstein.** 2015;13(2):305-9

SUTHERLAND, D.E; GRUESNER, R.W; DUNN, D.L; MATAS, A.J; HUMAR A; KANDASWAMY, R. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. **Ann Surg.** 2001;233(4):463-501,2014.

TISCH, Roland; M.C DEVITT, Hugh. Insulin dependent diabetes mellitus. **Cell.** Cambridge, v. 85, p. 291-297, 1996.

TRUCCO, M.; LAPORTE, R. Exposure to superantigens as an immunogenetic explanation of type1diabetes miniepidemics. **J Pediatr Endocrinol Metab.** London, v. 8, p. 3-10, 1995.

VIJA, L. et al. Mesenchymal stem cells: stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. **Diabete Metab.**, Paris, v. 35, n.2, p. 85–93, 2009.

VOGEL, G. Can old cells learn new tricks? **Science, Washington, DC**, v.287, p.1418-1419, Feb. 2000.

VOLTARELLI JC, Bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis as potential targets for hematopoietic stem cell transplantation. In Stem cell therapy for autoimmune disease, edited by RK Burt & AM Marmont, **Landes Bioscience**, 2004,

WATT, F. M.; HOGAN, B. L. M. Out of the Eden: stem cells and their niches. **Science**, Washington, DC, v.287, p.1427-1430, Feb. 2000.

WILD, S; ROGLIC, G; GREEN, A; SICREE, R; KING, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**. 2004;27(5):1047- 53. DOI:10.2337/diacare.27.5.1047

ZANETTI ML, OTERO LM, FREITAS MCF, SANTOS MA, GUIMARÃES FPM, COURI CEB, Péres DS, Ferronato AA, Dal Sasso K, Barbieri AS. Atendimento ao paciente diabético utilizando o protocolo Staged Diabetes Management: relato de experiência. **RBPS** 2006; 19(4):253-60.

ZHANG, Y. et al. Human placenta-derived mesenchymal progenitor cells support culture expansion of long-term cultureinitiating cells from cord blood CD34+ cells. **Exp Hematol**, Copenhagen, v. 32, n.7, p. 657–664, 2004.