

TRANSPLANTE DE ILHOTAS DE LANGERHANS COMO TRATAMENTO PARA DIABETES MELLITUS TIPO I

TRANSPLANTATION OF ISLETS OF LANGERHANS AS TREATMENT FOR TYPE I DIABETES MELLITUS

GONÇALVES, Maisa de Cassia¹; MANTOVANI, Stephanie Cristina²; FRÓES, Bárbara Milani³;

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ²Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ³Professora do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco)

maisa2256@gmail.com; stephanie_mantovani@hotmail.com

RESUMO. Com relatos desde 1500 a.C, a diabetes tem sido uma doença que se populariza pelo aumento de casos identificados no decorrer dos anos e que, atualmente, atinge cerca de 88 mil brasileiros. O Diabetes Mellitus é caracterizado pela regulação indefinida do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, em consequência à deficiência na produção de insulina, hormônio esse produzido pelas células β produzidas no pâncreas. O tratamento dessa patologia se dá pela injeção de insulina e medicamentos para o controle da homeostasia do organismo, porém com a grande demanda dos mesmos, parte dos portadores não tem acesso aos tratamentos pelo alto custo e escassez na rede pública de saúde. Estudos avaliam o uso do transplante de ilhotas de Langerhans como terapia de tratamento para Diabetes Mellitus tipo I, sendo essa opção uma alternativa promissora, diante desse contexto o objetivo desse estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica avaliando o transplante de ilhotas de Langerhans como tratamento para diabetes mellitus tipo I. Observou-se que o transplante de ilhotas pancreáticas é uma alternativa que tem alcançado sucesso em seus testes, e mostrou ser uma ótima solução para a restauração da independência de insulina e está sendo estudado para que seja o melhor tratamento contra diabetes.

Palavras-chave: diabetes, transplantes, pâncreas, ilhotas de Langerhans e ilhotas pancreáticas.

ABSTRACT. With reports since 1500 BC, diabetes has been a disease that has become popular due to the increase in cases identified over the years and that currently affects around 88,000 Brazilians. Diabetes Mellitus is characterized by the indefinite regulation of the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, as a result of a deficiency in the production of insulin, a hormone produced by the β cells produced in the pancreas. The treatment of this pathology is given by the injection of insulin and medicines to control the body's homeostasis, but with the great demand for them, part of the patients does not have access to treatments due to the high cost and scarcity in the public health network. Studies evaluate the use of transplantation of islets of Langerhans as a treatment therapy for Diabetes Mellitus type I, this option being a promising alternative, in this context the objective of this study was to carry out a bibliographical research evaluating the transplantation of islets of Langerhans as a treatment for diabetes type I mellitus. It was observed that the transplantation of pancreatic islets is an alternative that has achieved success in its tests, and has shown to be a great solution for the restoration of insulin independence and is being studied to be the best treatment against diabetes.

Keywords: diabetes, transplantation, pancreas, islets of Langerhans and pancreatic islets.

INTRODUÇÃO

Diabetes

A mais antiga definição de Diabetes foi encontrada em 1500 a.C. nos Papirus de Erbs, no Egito, onde se falava de um problema de eliminação frequente e abundante de urina, na Índia já era relatado que a urina de pacientes atraía moscas e insetos, supostamente pela sua doçura. O termo diabetes foi designado por Araeteu no século II d.C., pela associação feita a uma drenagem de água através de um sifão, e o mellitus inserido no século XVIII por Cullen, depois de Willis ter de fato experimentado e comprovado a doce da urina (OLIVEIRA, 2004). Segundo a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) “O diabetes é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não é capaz de produzir insulina, a sua produção é insuficiente ou quando o corpo não é capaz de fazer bom uso da insulina que produz.”

O Diabetes Mellitus pertence ao grupo de doenças heterogêneas de distúrbios do metabolismo que tem a hiperglicemia em comum, que é causada por problemas na ação da insulina ou em sua secreção. A Sociedade Brasileira de Diabetes diz que “Uma epidemia de diabetes mellitus (DM) está em curso”, pelo aumento significativo de indivíduos diagnosticados e de mortes pós-diagnósticos (MANSANO, 2013).

A classificação recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) é com base na etiopatogenia do diabetes, em que os tipos mais conhecidos são: diabetes tipo 1 (DM1); o diabetes tipo 2 (DM2); e o diabetes gestacional (DMG) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES).

O DM1 durante as últimas décadas mudou opiniões quando deixou de ser considerado um transtorno em crianças e adolescentes, mostrando que a idade do início dos sintomas não é um fator influente, o DM1 é responsável por cerca de 5% a 10% do total de casos de DM (ATKINSON *et al.*, 2013).

Diabetes Mellitus tipo 1

A DM1 é considerada uma doença autoimune, caracterizada por uma desordem heterogênea, onde as células beta pancreáticas são destruídas, resultando na deficiência completa de insulina, uma vez que essas são as responsáveis pela produção desse hormônio (MAAHS *et al.*, 2010). Segundo a 10ª edição do Atlas de Diabetes da IDF (Federação Internacional de Diabetes) publicado em 2021, cerca de 537 milhões de pessoas no mundo convivem com a diabetes, dos quais 74 milhões de casos foram descobertos entre 2019 e 2021. A maioria dos casos tem como fator principal a destruição das células beta, mediada por autoimunidade, tipo 1a, onde a minoria dos casos é caracterizada pela destruição idiopática ou falha das células beta, tipo 1b (MAAHS *et al.*, 2011).

Existem específicos fatores de riscos que influenciam no desenvolvimento do DM1, como sexo, idade, localização geográfica e sazonalidade. Historicamente as doenças autoimunes afetam desproporcionalmente o sexo feminino, na DM1 os gêneros são igualmente afetados na população jovem, diferente da população adulta, que vem indicando excesso de casos no sexo masculino, após a puberdade. Através do estudo SEARCH observou-se que existe um padrão sazonal ligado ao DM1 e o mês de nascimento, com o aumento de casos durante o outono e inverno, em que o risco aumenta quando existe uma variação nos níveis de vitamina

D, em épocas com baixa energia solar e a redução do risco é observada quando a suplementação de vitamina D é feita durante a infância. Os fatores ambientais do início da vida, podem desencadear processos imunomediados em indivíduos que já são geneticamente suscetíveis (MAAHS *et al.*, 2011).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes os sintomas da DM1 manifestam-se no decorrer da doença, pois estão relacionados com o aumento da glicemia. A DM1 manifesta-se de várias formas, como hiperglicemia, polidipsia crônica (excesso de sede), poliúria (excesso de urina), perda de peso, cetonúria, cetoacidose diabética e sabe-se que principalmente nos estágios iniciais pode ser silenciosa e assintomática (SANTOS, 2013).

O tratamento mais comum da DM1 consiste no controle do nível glicêmico por meio da injeção de insulina, podendo ou não ser associada com remédios orais perante avaliação médica (SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, 2018). Nas últimas décadas o transplante de pâncreas está sendo utilizado para o controle ou reversão total de casos de diabetes (MARCHÃO, 2021). Trata-se de uma opção renovadora, porém é importante conhecer de forma aprofundada esse tratamento.

Pâncreas e Ilhotas Pancreáticas

Comumente confundido com um órgão, o pâncreas é uma glândula retroperitoneal que integra o sistema digestivo e endócrino, produzindo suco pancreático e hormônios para auxiliar na digestão e no metabolismo (EHRHARDT, 2022; GOMES, 2022). Vascularizado por meio de duas ramificações da aorta abdominal, as artérias celíaca e mesentérica superior, o pâncreas tem de 14 a 18cm de comprimento, 2 a 9cm de largura e 2 a 3cm de espessura (DOLENSEK *et al.*, 2015). Macroscopicamente o pâncreas é dividido em 5 partes principais: Cabeça, processo uncinado, pescoço, corpo e cauda, a figura 1 apresenta a anatomia do pâncreas.

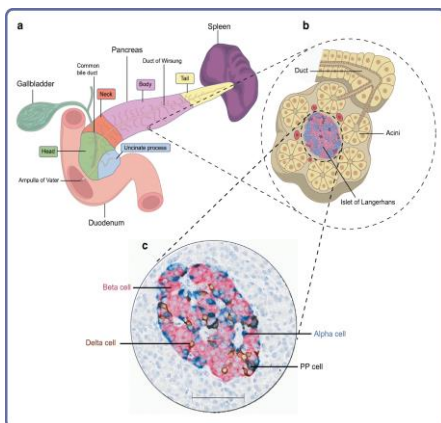


Figura 1: Anatomia do pâncreas humano, (a) diagrama do pâncreas e órgãos adjacentes, (b) representação esquemática da organização do pâncreas endócrino e exócrino no nível celular, (c) ilhota pancreática humana mostrando os quatro tipos de células endócrinas (Fonte: ATKINSON *et al.*, 2020).

Cerca de 85% da glândula é destinada a sua atividade exócrina sendo formado pelas células acinares que estão dispostas em formato parecido a cacho de uvas e secretam enzimas digestivas, como tripsina, lipase e amilase (ATKINSON *et al.*, 2020). Sua função endócrina é constituída pelas ilhotas pancreáticas que coordena a homeostase da glicose no organismo composta sobretudo pelas células α , β , δ , γ e ϵ (WALKER *et al.*, 2021).

As ilhotas pancreáticas foram descobertas em 1869 por Paul Langerhans, sendo um aglomerado de células com funções endócrinas (MONTENEGRO JR *et al.*, 2016). Enquanto o

pâncreas é responsável pelas reações bioquímicas que transformam os alimentos em ATP (energia para o organismo), as células β são responsáveis pela produção da insulina que, por sua vez, controla a homeostasia metabólica e os níveis de glicose no sangue (KOSHEEKA, 2019). A figura 2 apresenta células endócrinas, hormônios produzidos e seus receptores.

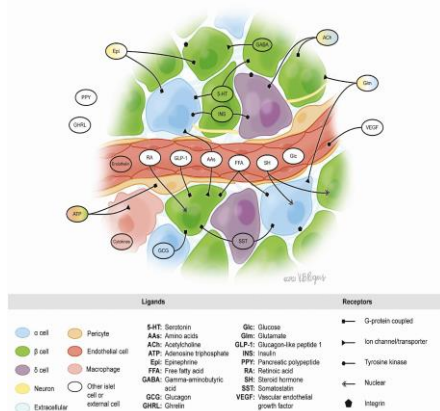


Figura 2: Representação esquemática das células endócrinas, hormônios produzidos e seus receptores (Fonte: WALKER *et al.*, 2021).

As células β constituem a maior parte das ilhotas pancreáticas, sendo de 65 a 80% do total das células, em seguida são as células α sendo de 15 a 20%, as células δ sendo de 3 a 10%, as células γ sendo de 3 a 5% e as células ϵ totalizando menos de 1% do total de células (RÖDER *et al.*, 2016). Cada uma dessas células sintetizam e secretam hormônios essenciais para o organismo, as células β são responsáveis pela insulina, as células α pelo glucagon, as células δ sintetizam e secretam somatostatina, enquanto as células γ e ϵ são responsáveis pelo polipeptídeo pancreático e pela grelina, respectivamente (ZHOU, 2018; MELTON, 2018).

A terapia com injeção de insulina atualmente é o tratamento mais comum para diabetes tipo 1, porém trata-se de um fardo crônico para os pacientes, além de os riscos de complicações relacionadas à diabetes não serem eliminados (CAYABYAB *et al.*, 2021). Uma outra opção de tratamento para a diabetes é o transplante de ilhotas pancreáticas, onde as ilhotas pancreáticas são isoladas e inseridas no fígado pela veia porta, tal tratamento já obteve sucesso em pacientes com DM1, e o mesmo é capaz proporcionar a independência de insulina exógena por anos (RICKELS *et al.*, 2018).

Uma vez que a diabetes é doença crônica é um problema de saúde pública é importante conhecer opções de tratamento que melhorem a condição do paciente e diante desse cenário o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do transplante de ilhotas de Langerhans em pacientes com Diabetes Mellitus tipo I, compreendendo se tal tratamento é capaz de restaurar a produção normal de insulina e melhorar o controle de açúcar no sangue.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada para elaborar este trabalho foi de revisão bibliográfica, com análise bibliográfica discursiva e formal, realizou-se o levantamento de publicações em bases de dados internacionais e nacionais. A presente revisão foi realizada incluindo estudos publicados na base de dados Secretaria de Saúde de Estado, Sociedade Brasileira de Diabetes, Ministério da Saúde, FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz, SCIELO - Scientific Electronic Library Online, PUBMED, BVS - Biblioteca Virtual de Saúde. A busca foi realizada com

palavras-chave que incluem diabetes, diabetes tipo 1, ilhotas pancreáticas e transplante de ilhotas de Langerhans. O ano de publicação não foi um fator limitante para esta busca na literatura. Após a leitura de aproximadamente 120 publicações realizamos a escolha de 30 destes estudos para fundamentar esta revisão.

DESENVOLVIMENTO

Transplante de ilhota pancreática

Procedimentos de transplantes de tecidos são relatados na China desde séculos a.C. e há até citações de possíveis transplantes de membros descritos na Bíblia. Porém o primeiro registro de experimentos cirurgicamente adequados para um transplante eficaz data de 1597, realizado e relatado pelo professor universitário Gaspare Tagliacozzi para enxerto de pele e correção de lesões no nariz, sendo considerada uma técnica de transplante autoplástico (autólogo) (GARCIA et al., 2015). Apenas em 1880 deram início aos transplantes de órgãos, anteriormente uma utopia cirúrgica, onde iniciaram as tentativas com apenas fatias dos mesmos para tratamento, sendo eficiente quando aplicados no sistema endócrino transplantando fatias de testículos, pâncreas e tireóide, e não eficiente em tentativa com rins. Nesses casos foram utilizados transplantes autogênicos, alogênicos e xenogênicos (GARCIA et al., 2015).

Atualmente, após décadas de estudos, já se faz possível diferentes tipos de transplantes: autólogo (autoplástico), onde as células transplantadas são originadas do próprio paciente, homólogo (alogênico e singênico), no qual alogênico é quando o doador é compatível podendo ou não ser aparentado e singênico é quando o doador é irmão gêmeo idêntico (BONASSA, 2012; GATO, 2012) e heterólogo (xenotransplante), que consistem no transplante interespecie de órgãos tecidos e células onde os casos mais eficazes foram com doadores suínos pela semelhança morfológica dos órgãos, em especial, o fígado (GALVÃO, 2020; D'ALBUQUERQUE, 2020).

A maioria dos transplantes de pâncreas são conjugados com o rim, porém a probabilidade do sucesso aumenta em casos de transplante de pâncreas após o renal, pois o organismo já está adaptado com a terapia imunossupressora primeiro transplante (MARCHÃO, 2021). O transplante de pâncreas, conjugado ou não com rins, é regulamentado pela Portaria nº935/GM de 22 de julho de 1999, que estabelece critérios de distribuição de órgãos visando o HLA (antígeno leucocitário humano) nos casos de hajam mais receptores do que doadores disponíveis (Portaria nº935/GM, 1999).

O pâncreas não pode ser transplantado de um doador vivo, por ser um órgão único, o que diminui o número disponível, sendo assim, há apenas um quadro de possíveis doadores: morte encefálica, quando há parada irreversível das funções cerebrais e a circulação e pressão sanguínea se mantém por meio de aparelhos (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA).

A incidência da diabetes é maior em países em desenvolvimento, estando interligada com a escassez de uma boa alimentação e baixa qualidade de vida (PATTERSON et al., 2019). O valor do tratamento medicamentoso para diabetes pode ser um grande problema para o controle da doença e agravamento da mesma, além do desgaste pessoal dos pacientes dependentes da terapia. O transplante intraportal de ilhotas de Langerhans já mostrou-se uma ótima solução para prevenção de hipoglicemia grave e restauração da independência de insulina e os estudos buscam fazer com que seja o melhor tratamento contra a diabetes (GAMBLE et al., 2018).

O transplante de ilhotas pancreáticas é caracterizado pelo isolamento das ilhotas pancreáticas, que são capazes de secretar a insulina, de uma forma autóloga, doadores, ou de forma autônomas. Em consequência de uma combinação de métodos químicos, como digestão com collagenase e protease neutra, as ilhotas pancreáticas são liberadas do pâncreas, após esse processo, as ilhotas são purificadas por centrifugação, para separá-las do tecido pancreático acinar e ductal (CAYABYAB *et al.*, 2021).

São realizados dois tipos de transplantes de ilhotas pancreáticas: transplante alogênico para tratamento específico de diabetes mellitus tipo 1 diminuindo ou anulando a dependência de insulina e o transplante autólogo das células que ocorre após a pancreatectomia total para tratamento para dor de pancreatite crônica (CHUNG *et al.*, 2021).

Atualmente o local de escolha para o transplante autólogo ou alogênico de ilhotas pancreáticas é o fígado, por infusão intraportal, pois é um procedimento não invasivo, de fácil acesso e possui baixa morbidade e baixo nível de sangramento e trombose portal, cerca de 5% e 7,5% (LIJIEBÄCK *et al.*, 2019). Entretanto a perda das ilhotas transplantadas fica entre 50% e 70%, sendo necessário mais de um doador para o paciente conseguir alcançar a independência de insulina (DELAUNE *et al.*, 2017), a falta de resistência das células após o transplante se dá por conta de uma resposta imune aguda, ainda que tomando os cuidados necessários para restabelecer rapidamente o fluxo sanguíneo às ilhotas pancreáticas (KANAK *et al.*, 2014).

Logo após a anestesia para a realização do transplante nota-se um grande aumento de citocinas no organismo do organismo receptor exibindo uma resposta inflamatória aguda no procedimento, sendo maior após o transplante alogênico (CHUNG *et al.*, 2021). Macrófagos, neutrófilos e células de Kupffer presentes dentro das ilhotas pancreáticas secretam interleucina 1 β que induz a apoptose por deficiência da secreção de insulina e ativa a sinalização de NF κ B (fator nuclear kappa B) induzindo uma cascata de eventos inflamatórios que afetam o sucesso do transplante afetando o enxerto de ilhotas de Langerhans (KANAK *et al.*, 2014).

Vários locais estão sendo estudados para suportar o transplante de ilhotas pancreáticas de forma a se tornar cada vez mais eficiente para os pacientes portadores de DM1, um desses locais são os olhos, especificamente a câmara anterior dos olhos (NASTESKA, 2018; HODSON, 2018). A partir de uma pequena perfuração na córnea é introduzido o enxerto na câmara anterior dos olhos (ECA) e a partir da rica vascularização da íris o enxerto poderá possuir a densidade vascular semelhante as ilhotas do pâncreas em cerca de 4 semanas (ILEGEMS, 2021; BERGGREN, 2021). O microambiente da ECA é rico em imunossupressores e seu ambiente aquoso inibe a proliferação de células T e linfócitos, além de possuir outros fatores imunomoduladores possuindo a capacidade de manter a inflamação sob controle mesmo durante o transplante (MOJIBIAN *et al.*, 2013). Outro tecido que está sendo estudado como alternativa ao transplante intraportal é o omento, que se mostra eficiente em um primeiro momento para restaurar a homeostase glicêmica, porém ainda traz um maior risco a saúde do paciente e maior dificuldade de acesso para o procedimento (DAMYAR *et al.*, 2021).

Os estudos para transplantes significativos para a evolução da técnica iniciaram-se em 1972 quando foi obtido sucesso no primeiro procedimento de restauração do controle glicêmico a partir de um transplante de ilhotas de Langerhans que foi realizado por Paul E. Lacy em ratos, seguido de autoenxertos que foram eficazes para atingir a independência de insulina em 3 pacientes após transplantes realizados por David Sutherland e John Najarian em 1980. Lacy continuou com suas tentativas de tornar o transplante de ilhotas uma terapia viável para a diabetes e em 1990, em conjunto com David Sharp e Camillo Ricordi, obteve sucesso em alotransplante em 8% de seus pacientes, cerca de 21 pessoas alcançaram a independência de

insulina por mais de um ano. Logo em seguida, em 1999, foi desenvolvido o Protocolo de Edmonton, por Shapiro, que consiste em uma combinação dos imunossuppressores sirolimus e tacrolimus como anticorpo anti-CD25 para proteção contra rejeição e utilizando uma quantidade maior de ilhotas pancreáticas comparadas aos ensaios clínicos anteriores. Todos os 7 pacientes mantiveram a independência de insulina entre 3-5 anos, perdendo-a após esse período, porém mantendo a secreção de peptídeo C, o que protegeu os receptores de eventos hipoglicêmicos graves, protocolo este utilizado até a atualidade (GAMBLE *et al.*, 2018). A figura 3 apresenta o histórico dos protocolos.

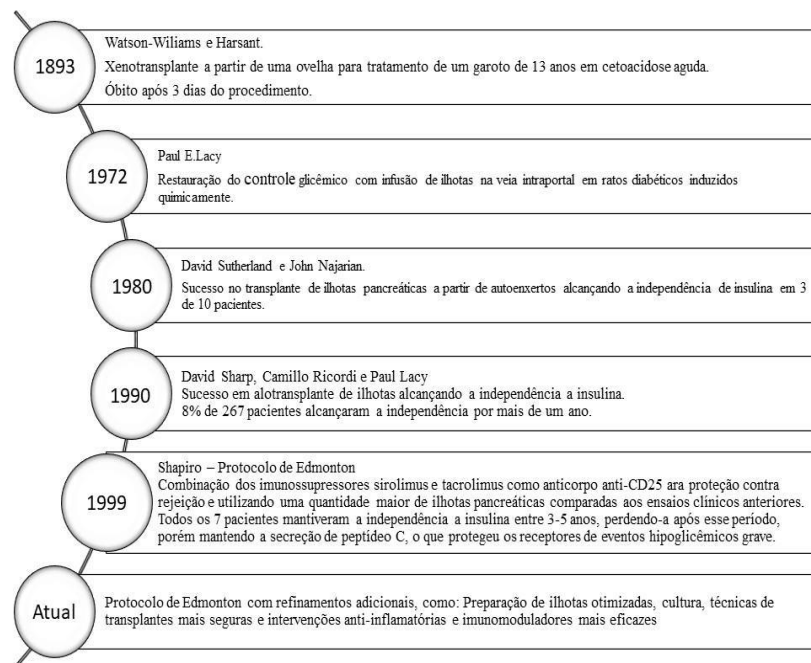


Figura 3: Histórico de transplantes de ilhotas pancreáticas (Fonte: Elaborado pelos autores)

Um estudo promissor para o transplante de ilhotas pancreáticas é a utilização de células derivadas de células-tronco do paciente, apesar de já obter resultados positivos, a maturação das células não é completa *in vitro* e se mantém em maturação após o enxerto *in vivo* em camundongos, ainda é necessário maior aprimoramento na técnica (BALBOA *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Conclui-se que o transplante de ilhotas pancreáticas vem desde seus primeiros estudos mostrando ser uma alternativa notável para o tratamento da DM1, onde a terapia com injeção de insulina não será necessária para pacientes portadores da doença auto-imune. O histórico demonstra que existem pequenas alterações a serem realizadas que podem influenciar no sucesso do transplante, como a multiplicação *in vitro* a partir de células do próprio paciente para diminuir os riscos de rejeição e processo inflamatório, para que o método seja cada vez mais eficiente para o portador de DM1. A perda de ilhotas pancreáticas, durante o processo inflamatório, ainda é o maior empecilho do tratamento, onde o transplante autólogo é a alternativa mais eficiente. Os últimos estudos focam em achar lugares alternativos que suportam o transplante, a fim de se tornar um processo ainda mais viável.

REFERÊNCIAS

- ATKINSON, Mark A.; CAMPBELL-THOMPSON, Martha; KUSMARTSEVA, Irina; KAESTNER, Klaus H. **Organisation of the human pancreas in health and in diabetes**. Diabetologia 63, 1966 - 1973, 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-020-05203-7>>
- ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S.; MICHELS, Aaron W. **Type 1 diabetes**. Lancet. London, England. vol. 383(9911):69-82. 2013 Jul 26. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380133/>>
- BALBOA, Diego; BARSBY, Tom; LITHOVIUS, Vaino; SAARIMAKI-VIRE, Jonna; OMAR-HMEADI, Muhammad; DYACHOK, Oleg; MONTASER, Hossam; LUND, Per-Eric; YANG, Mingyu; LBRAHIM, Hazem; NAATANEN, Anna; VIKASH, Chandra; VIHINEN, Helena; JOKITALO, Eija; KVIST, Jouni; USTINOV, Jarkko; NIEMINEN, Anni I.; KUULUVAINEN, Emilia; HIETAKANGAS, Ville; KATAJISTO, Pekka; LAU, Joey; CARLSSON, Per-Ola; BARG, Sebastian; TENGHOLM, Anders; OTONKOSKI, Timo. **Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells**. Nat Biotechnol, Vol. 40.7,1042-1055, Mar, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9287162/>>
- BONASSA, Edva Moreno A.; GATO, Maria Inês R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4. ed, 650 p., São Paulo, Atheneu, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº935, de 22 de julho de 1999**. Brasília, 1999.
- CAYABYAB, F.; NIH, Lina R.; YOSHIHARA E.; **Advances in Pancreatic Islet Transplantation Sites for the Treatment of Diabetes**. Front Endocrinol (Lausanne). vol 12. 2021 Sep. doi: 10.3389/fendo.2021.732431. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8473744/>>
- CHUNG, Wen Yuan; POLLARD, Cristina A.; KUMAR, Rohan; DROGEMULLER, Christopher j.; NAZIRUDDIN, Basho; STOVER, Cordula; ISSA, Eyad; ISHERWOOD, John; COOKE, Jill; LEVY, Marlon F.; COATES, P. Toby H.; GARCEA, Giuseppe; DENNISON, Ashley R. **A comparison of the inflammatory response following autologous compared with allogenic islet cell transplantation**. Ann Transl Med, Vol. 9, Jan 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867892/>>
- DAMYAR, Kimia; FARAHMAND, Vesta; WHALEY, David; ALEXANDER, Michael; LAKEY, Jonathan R. T. **An overview of current advancements in pancreatic islet transplantation into the omentum**. Islets, vol. 13, 115-120, Aug 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528405/>>
- DELAUNE, Vaihere; BERNEY, Thierry; LACOTTE, Stéphanie; TOSO, Christian. **Intraportal islet transplantation: the impact of the liver microenvironment**. Transplant

International, vol. 30, 227-238, January 2017. Disponível em:
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.12919>>

DOLENSEK, Jurij; RUPNIK, Marjan S; STOZER, Andraz. **Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas**. Islets, vol. 7.1, 2015 Jun 1. doi:10.1080/19382014.2015.1024405. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589993/>>

EHRHARDT, John D.; GOMES, Fernando. **Embryology, Pancreas**. StatPearls. Treasure Island (FL). 2022 Jan. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545243/>>

GALVÃO, Flavio H. F.; D'ALBUQUERQUE, Luiz A. C. **Xenotransplante**. Revista de Medicina, vol.99 n.1, p. 5-9, Fevereiro, 2020. Disponível em:
<<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/167177>>

GAMBLE, Anissa; PEPPER, Andrew R.; BRUNI, Antonio; SHAPIRO, A. M. James. **The journey of islet cell transplantation and future development**. Islets. 2018 Mar 4;10(2):80-94. doi: 10.1080/19382014.2018.1428511. Epub 2018 Feb 5. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895174/>>

GARCIA, Clotilde Druck; PEREIRA, Japão Dröse; GARCIA, Valter Duro. **Doação e transplante de órgãos e tecidos**. Cap.1. P. 1. São Paulo, 2015. Disponível em:
<<https://www.adote.org.br/assets/files/LivroDoacaOrgaosTecidos.pdf>>

KANAK, Mazhar A.; TAKITA, Morihito; FAISAL, Kunnathodi; LAWRENCE, Michael C.; LEVY, Marlon F.; NAZIRUDDIN, Basho. **Inflammatory response in islet transplantation**. Int J Endocrinol, Apr 2014. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4021753/>>

LILJEBACK, Hanna; ESPES, Daniel; CARLSSON, PerOla; **Unsurpassed Intrahepatic Islet Engraftment - the Quest for New Sites for Beta Cell Replacement**. Cell Med, 11, Jun 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593927/>>

MAAHS, David M.; WEST Nancy A.; LAWRENCE Jean M. **Epidemiology of type 1 diabetes**. Endocrinology and metabolism clinics. of North America. vol. 39,3: 481-97. 2011 Sep 1.doi:10.1016/j.ecl.2010.05.01. Disponível em:
<<https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925303/>>

MANSANO, Rosangela Aparecida Wailemann. **Estudo do papel da proteína HSP27/25 na ação da prolactina humana recombinante em células beta pancreáticas**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-22102013-112950/pt-br.php>>

MARCHÃO, Natália Sofia Rodrigues. **Impacto do transplante simultâneo de pâncreas e rim nas complicações da diabetes tipo I**. Tese (Mestrado integrado em Medicina) – Instituto



<http://ensaios.usf.edu.br>

de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2021. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134640/2/480961.pdf>>

MOJIBIAN, Majid; HARDER, Brigitte; HURLBURT, Andrew; BRUIN, Jennifer E.; ASADI, Ali; KIEFFER, Timothy J. **Implanted islets in the anterior chamber of the eye are prone to autoimmune attack in a mouse model of diabetes.** Diabetologia 56, 2213–2221, 2013 August 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-013-3004-z>>

NASTESKA, Daniela; HODSON, David J. **The role of beta cell heterogeneity in islet function and insulin release.** J Mol Endocrinol, vol. 61.1, R43-R60. Jul 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976077/>>

OLIVEIRA, Elizabeth Maria Costa. **Avaliação funcional, in vitro e in vivo, de ilhotas pancreáticas humanas nuas e microencapsuladas.** Tese (Doutorado em Bioquímica) - Instituto de Química, University of São Paulo, São Paulo, 2004. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-22012015-165806/en.php>>.

PATTERSON, Christopher C.; KARURANGA, Suvi; SALPEA, Paraskevi; DAHLQUIST, Gisela; SOLTESZ, Gyula; OGLE, Graham D. **Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition.** Diabetes Res Clin Pract, vol. 157, 107842, November, 2019. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227\(19\)31233-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227(19)31233-1)>

RICKELS, Michael R.; ROBERTSON, Paul. **Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions.** Endocrine reviews vol. 40.2, 631-668, 2018 Dec 12. doi:10.1210/er.2018-00154. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6424003/>>

RODER, Pia V.; WU, Bingbing; LIU, Yixian; HAN, Weiping. **Pancreatic regulation of glucose homeostasis.** Exp Mol Med, vol. 48.3, e219, Mar, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964835/>>

SANTOS, Jocimara Ribeiro dos; ENUMO, Sônia Regina Fiorim. **Adolescentes com Diabetes mellitus tipo 1: seu cotidiano e enfrentamento da doença.** Psicologia: Reflexão e Crítica. 2003, v. 16, n. 2, pp. 411-425, 27 Janeiro 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-79722003000200021>>.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA. **Processo de Doação/Transplantes.** Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/transplantes/entendendo-a-doacao-de-orgaos-e-tecidos/>>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019 – 2020.** São Paulo. Clannad. 2019.



<http://ensaios.usf.edu.br>

WALKER, John T.; SAUNDERS, Diane C.; Brissova, Marcela; POWERS, Alvin C. **The Human Islet: Mini-Organ With Mega-Impact**, Endocrine Reviews. Vol. 42, Issue 5, Pages 605–657, October 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab010> >

ZHOU, Qiao; MELTON, Douglas A. **Pancreas regeneration**. Nature, vol 557, 7705, 351-358, 2018 May 16. doi: 10.1038/s41586-018-0088-0. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29769672/>>