

USO DA TERAPIA CELULAR PARA TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

USE OF CELLULAR THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Nicolly Santos de Paula¹

Valéria de Oliveira Mendes Zanon²

RESUMO: A crescente incidência e prevalência do Diabetes Mellitus traz consigo uma grande preocupação a respeito da saúde pública global. O objetivo do presente estudo foi, por meio de uma revisão da literatura, analisar o potencial terapêutico das células-tronco para tratar o diabetes. Os dados levantados mostraram a aptidão das células-tronco em se diferenciar em diversos tipos de células, o que as torna promissoras para a formação de novas células beta pancreáticas e aptas para auxiliar na regulação imunológica. O Brasil está no ranking dos países com maior incidência de diabetes no mundo, com quase 20 milhões de brasileiros com a doença. Os riscos de complicações vasculares, síndrome metabólica e outras patologias são preocupações constantes para diabéticos, pois nem sempre os pacientes mantêm o controle glicêmico adequado. O uso das células-tronco surge como um novo recurso terapêutico, apresentando-se como uma alternativa auspiciosa.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Diagnóstico. Terapia Celular. Medicina Regenerativa.

ABSTRACT: The increase in the incidence and prevalence of Diabetes Mellitus brings constant concern regarding global public health. Brazil ranks among the countries with the highest incidence of diabetes worldwide, with nearly 20 million Brazilians affected by the disease. The risks of vascular complications, metabolic syndrome, and other pathologies are a persistent concern for diabetic patients, as they do not always maintain adequate glycemic control. The use of stem cells emerges as a new therapeutic resource, presenting itself as a promising alternative. The objective of this study was to analyze, through a literature review, the therapeutic potential of stem cells in treating diabetes. The collected data demonstrated the ability of stem cells to differentiate into various types of cells, making them promising for the formation of new pancreatic beta cells and capable of aiding in immune regulation.

Keywords: Diabetes Mellitus. Diagnosis. Cellular Therapy. Regenerative Medicine.

¹ Graduanda do 9 período do curso de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Brasil.

² Biomédica, Mestre e Especialista em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública IPTSP-UFG. Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Brasil.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) já se configurou como epidemia em todo o mundo, estimase que 438 milhões de pessoas no mundo vivem com a patologia. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) constataram que nos anos de 1990 a 2022 o número de casos da doença em adultos dobrou, subindo de 7% para 14% respectivamente. Nesse mesmo estudo, a OMS constatou que nas Américas 13% da população vive com diabetes (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2024). Segundo estimativas da sociedade Brasileira de Diabetes 6,9% dos brasileiros adultos são diabéticos, colocando o país na 5ª posição entre os países com maior incidência de diabetes no mundo, somando mais de 16,8 milhões de diabéticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025).

É sabido que a principal característica do DM é a hiperglicemia sérica, observa-se que a deficiência na produção de insulina por intermédio das células beta pancreáticas ou a resistência à ação da insulina elevam os índices da glicose sistêmica, englobando uma grande cadeia de distúrbios metabólicos (ABDALLA, 2024). Apesar da causa exata ainda não ser conhecida, a carência endógena ou resistência insulínica impede que a glicose seja captada e armazenada adequadamente pelas células, podendo resultar em lesões vasculares e complicações consideráveis ao indivíduo (ARROYAVE *et al*, 2020).

O Diabetes Mellitus é uma enfermidade com duas classificações principais: o DM tipo 1, uma condição autoimune que leva à destruição das células β , comprometendo a produção de insulina; e o DM tipo 2, confere cerca de 90% dos casos, é multifatorial, frequentemente associado a maus hábitos alimentares, obesidade, sedentarismo, fatores genéticos e ambientais (ZEINHOM *et al*, 2024).

O paciente diabético pode apresentar uma diversidade de manifestações clínicas, diante dessa sintomatologia vem a necessidade dos exames laboratoriais afins de diagnóstico. É recomendável usar como critério de diagnóstico para DM, a dosagem da glicemia plasmática de jejum (GJ), a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) e o teste de tolerância a glicose por via oral (TTGO), pois, guiando-se por esses exames a hiperglicemia pode ser detectada (RODAKI *et al*, 2024).

Em 1980 houve um avanço histórico na medicina, a insulina foi sintetizada por intermédio de técnicas de DNA recombinante, possibilitando que versões mais próximas da

insulina humana fossem geradas (ANVISA, 2019). Todavia o diabetes permanece como uma doença crônica, a insulina ou os hipoglicemiantes orais não oferecem cura definitiva, ademais, dispõe de riscos como: hipoglicemia, complicações gastrointestinais e problemas cardiovasculares. Diante disso, o uso da terapia celular surge com uma inovação, despertado interesse por seu potencial para tratar o DM de maneira mais eficaz, prevenindo, reduzindo, ou até mesmo revertendo as complicações secundárias da doença (RODAKI *et al*, 2024).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo analisar o uso das células-tronco como um recurso da terapia celular para o tratamento do Diabetes Mellitus, com o propósito de entender sobre o potencial regenerativo das células-tronco, considerando suas características e potencial terapêutico.

2. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando como descritores: Diabetes Mellitus, Diagnóstico, Terapia Celular, Medicina Regenerativa, nos indexadores: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico.

Os critérios de seleção foram definidos para incluir apenas artigos que abordaram o uso das células-tronco para o tratamento do Diabetes Mellitus, com resultados embasados em testes laboratoriais, publicados entre os anos de 2020 a 2025. Foram encontrados 110 artigos, dos quais 75 foram eliminados por não atenderem aos critérios determinados, sobejando 35 artigos que trouxeram dados consistentes para o trabalho, dos quais 20 foram usados.

Artigos que fizeram estudos em animais não foram incluídos, também foram excluídos artigos que não estivessem disponíveis em língua português e inglesa. Foram incluídos artigos de pesquisa/ ensaios clínicos que trouxessem dados relevantes, meta-análises e relatos de caso, para que diferentes perspectivas do tratamento fossem analisadas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DIABETES

O DM é uma condição crônica, sua letalidade fez com que se tornasse a sétima principal causa de morte no mundo. Níveis elevados de glicemia sérica, ao longo do tempo, desencadeiam alterações vasculares irreversíveis que comprometem principalmente os tecidos periféricos. Perda da visão, neuropatia diabética, doença renal, doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral e pé diabético, são algumas das principais doenças secundárias ao Diabetes Mellitus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; CASTRO *et al*, 2021).

A classificação proposta pela OMS, também reconhece outros tipos de DM, como por exemplo, o diabetes gestacional. Existem ainda condições que configuram risco elevado para o desenvolvimento de DM, como o pré-diabetes (CASTRO *et al*, 2021). O DM 1 e 2 correspondem por volta de 95% dos casos, e possuem diferenças distintas (tabela 1), antigamente o diabetes tipo 1 era conhecido como diabetes juvenil, por sua incidência em adultos ser menor (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE RIBEIRÃO PRETO, 2021).

Tabela 1. Diferenças entre DM1 e DM2

	TIPO 1	TIPO 2
Idade mais frequente	Crianças	Adultos
Excesso de peso	Raro	Comum
Níveis de insulina	Baixo	Alto, baixo ou normal
Anticorpo anti células betas	Frequente	Incomum
Tendência a cetose	Mais frequente	Menos frequente
Necessidade de insulina exógena	Sempre	Cerca de 30%
Resistência periférica à insulina	Incomum	Frequente

Fonte: Secretaria Municipal de Ribeirão Preto, 2021

O Diabetes Mellitus tipo 2, ocorre devido à insuficiência da ação da insulina, na falha na produção, ou defeitos na secreção pancreática também estão entre as causas. Os diabéticos

do tipo 1, tem suas células produtoras de insulina destruídas pelo sistema imunológico, motivo de ser incomum em adultos (SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE RIBEIRÃO PRETO, 2021).

As queixas frequentes dos pacientes diabéticos são: poliúria, perda de peso, polifagia, desidratação, polidipsia, noctúria, dentre outros. Quanto mais cedo o paciente for diagnosticado, maiores são as chances de se reduzir as complicações crônicas, mas muitos pacientes podem não apresentar sintomas (SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE RIBEIRÃO PRETO, 2021).

3.2 DIAGNÓSTICO

Os exames laboratoriais são fatores de extrema necessidade, para diagnóstico e controle. Para isso foram estabelecidos fatores de rastreamento da doença, principalmente para o tipo 1, que inclui a detecção de autoanticorpos contra as células produtoras de insulina. A detecção da hiperglicemia traz consigo o diagnóstico do diabetes, onde a identificação precoce é importante para que as intercorrências patológicas sejam evitadas (RODAKCI *et al*, 2024). Pessoas que não preenchem os critérios, porém possuem uma leve hiperglicemia, são classificados como pré-diabéticos de acordo com a federação internacional de diabetes. Para que o perfil glicêmico seja analisado da melhor forma, são usados exames laboratoriais distintos (tabela 2), cada um traz um tipo de informação complementar, seja para diagnóstico ou monitoramento (RODAKCI *et al*, 2024)

Tabela 2. Critérios laboratoriais para diagnosticar DM e pré-diabetes

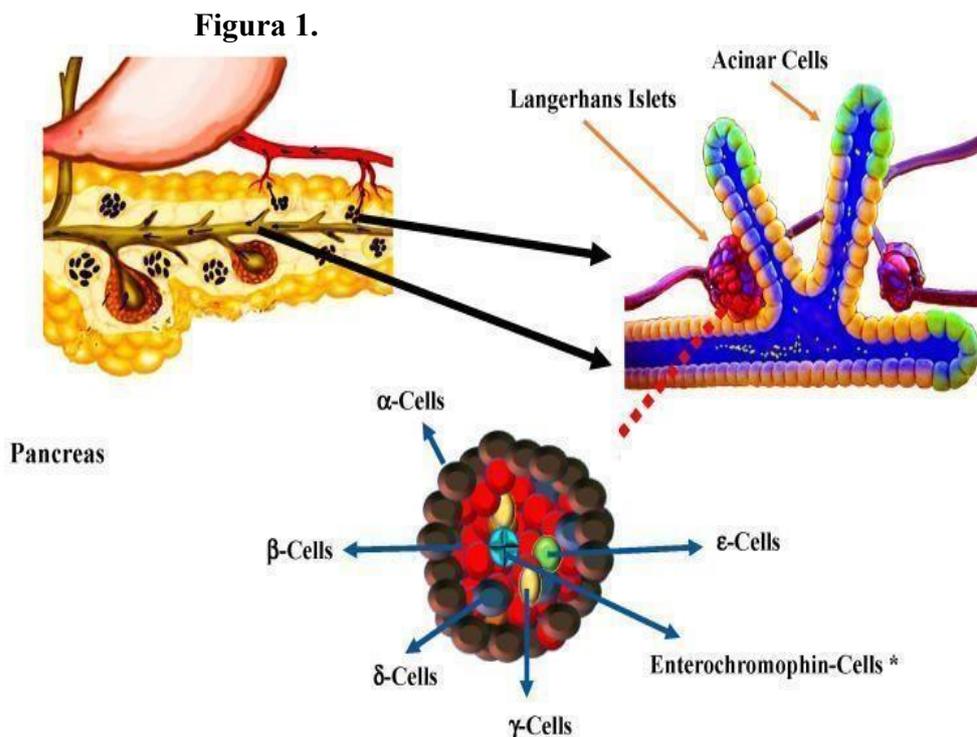
Critérios	Normal	risco aumentado	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dl)	<99	100-115	≥ 126
TTGO 1h (mg/dl)	<155	155-199	≥ 209
Hb A1c (%)	<5,7	5,7-6,4	$\geq 6,5$
TTGO 2h	<140	140-199	≥ 200

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, adultos que apresentaram uma dosagem em jejum da glicemia plasmática maior que 126 mg/dl e HbA1c maior ou igual a 6,5% simultaneamente são considerados diabéticos.

3.3 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do diabetes é compreendida a partir do conhecimento das células envolvidas na regulação glicêmica. A parte endócrina do pâncreas é um dos principais órgãos envolvidos, porque sua função endócrina regula o metabolismo das células, controlando o transporte intracelular de glicose. Esse é um dos motivos do diabetes estar frequentemente associado a desregulações metabólicas (ARROANE *et al*, 2020; SCHARFMANN *et al*, 2021). As células do pâncreas endócrino secretam enzimas responsáveis pela digestão de proteínas, carboidratos e gorduras. Elas estão agrupadas nas ilhotas de Langerhans, e consistem em 5 tipos principais (figura 1); células alfas (α), responsáveis pela produção de glucagon; células betas (β), produtoras de insulina, correspondem a cerca de 60% da composição das ilhotas pancreáticas de pessoas adultas; células gama (γ), liberam o polipeptídeo pancreático; células delta (δ), secretoras de somatostatina; células épsilon (ϵ), produtoras de grelina (ARROANE *et al*, 2020).



Fonte: *internacional journal of Molecular Sciences*, 2020

3.4 TRATAMENTO E MEDICINA REGENERATIVA

Quando o organismo se torna ineficiente para fazer a regulação glicêmica, são necessários medicamentos para restabelecer a homeostase. Diabéticos do tipo 1, são insulino dependentes, porém, diabéticos do tipo 2 possuem vastas opções de medicações disponíveis, que são escolhidos conforme a individualidade de cada paciente (tabela 3). Entretanto, essas medicações podem levar a reações adversas graves, o caso mais comum é a hipoglicemia, muito frequente em diabéticos, e pode ser letal (CRF-PR, 2024).

Tabela 3.

Representantes	Ação fisiológica primária	Principais Reações Adversas (RA) e Contraindicações (CI)	Administrado com refeições
Classe: Biguanidas			
Metformina	↓ produção de glicose hepática Melhoram sensibilidade da insulina	RA: anorexia, náuseas, vômitos e diarreia (geralmente no início do tratamento); acidose láctica (raro). CI: gravidez; doença renal; acidose aguda ou crônica.	Sim
Classe: Tiazolidinedionas ou glitazonas			
Pioglitazona	↑ sensibilidade da insulina	RA: dor de cabeça; edema; fraturas; câncer de bexiga. CI: gravidez; insuficiência cardíaca; doença hepática ativa.	Não
Classe: Inibidores da α-glicosidase			
Acarbose	Retardam a absorção de glicose do trato gastrointestinal	RA: dor abdominal; diarreia; flatulência. CI: gravidez; cirrose; doenças intestinais; cetoacidose diabética; insuficiência renal.	Sim (1 minuto antes)
Classe: Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ou gliptinas			
Alogliptina Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina	↑ secreção da insulina (dependente de glicose) ↓ secreção de glucagon	RA: reações anafiláticas; piora de doença renal crônica. CI: hipersensibilidade aos fármacos ou outros componentes	Não
Classe: Inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 ou gliflozinas			
Canagliflozina Empagliflozina Dapagliflozina	Bloqueiam reabsorção de glicose pelos rins, aumentando glicosúria	RA: infecção micótica genital; infecção do trato urinário; cetoacidose diabética. CI: hipersensibilidade aos fármacos ou outros componentes, disfunção renal moderada a grave	Canagliflozina – antes do desjejum. Empagliflozina e Dapagliflozina – não
Classe: Sulfonilureias			
Glibenclamida Gliclazida Glimepirida	↑ secreção da insulina	RA: hipoglicemia* relacionada à dose; aumento de peso. CI: gravidez; insuficiência renal e hepática	Sim, antes do desjejum e ao jantar
Classe: Meglitinidas			
Repaglinida	↑ secreção da insulina	RA: hipoglicemia* ; aumento de peso. CI: gravidez; insuficiência hepática	Sim (15 a 30 minutos antes)

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2024

Historicamente, a primeira terapia celular realizada foi a transfusão de sangue, efetuada com êxito em 1818, pelo ginecologista James Blundell, ao tratar uma hemorragia pós-parto parto. É sabido que, essa transfusão foi bem-sucedida por sorte, pois o sistema ABO e RH foram descobertos apenas em 1869 e 1939 respectivamente. Os transplantes de tecidos vieram em seguida, enxerto de pele em 1869, e em 1905, o transplante de córnea. O rim, foi o primeiro órgão humano completo a ser transplantado, em 1954, na sequência vieram fígado, coração, entre outros (ONODY, 2023).

O Brasil ocupa o segundo lugar no ranking dos países que mais realizam transplantes anualmente, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América (EUA). Dentro da medicina regenerativa a terapia celular faz uso de duas ferramentas para recuperação dos tecidos: biomateriais e células-tronco, os biomateriais são comumente usados em feridas crônicas e úlceras (ONODY, 2023). As células-tronco (CT), por outro lado, são células indiferenciadas, que possuem diferentes graus de diferenciação, e potencial de formar tecido, provenientes de um embrião, ou de um tecido extraembrionário. Elas foram descobertas em 1989 pelo biólogo James Thomson, nos EUA, ele e sua equipe isolaram e desenvolveram a primeira linhagem de células-tronco embrionárias humanas (OLIVEIRA, 2023).

A implantação das células-tronco para tratar DM é feita comumente no fígado, onde as células podem se integrar à rede vascular e receber os estímulos essenciais para a secreção de insulina. A camada subcutânea também é um dos locais adequados para a implantação das CT reprogramadas, onde elas ficam encapsuladas e podem ser protegidas de ataques imunológicos enquanto liberam insulina de maneira sistêmica. A maioria das pesquisas ainda estão em fase pré-clínica, desenvolvendo células beta funcionais in vitro, e conduzindo ensaios em animais, para que o tratamento tenha maior adesão e segurança (OLIVEIRA, 2023).

3.5 TERAPIA CELULAR COM CÉLULAS-TRONCO

A classificação mais comum das CT considera sua origem (embrionárias ou adultas), porém, se a plasticidade, ou seja, suas características morfológicas que determinam seu potencial de diferenciação, for considerada, sua divisão será em: totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes. As células-tronco embrionárias (hESCs) são advindas da massa celular interna dos blastócitos (pluripotentes), sua diferenciação abrange diversos tipos celulares (MACHADO, 2022).

Apesar do grande potencial das hESCs, seu uso levanta pautas éticas relevantes, segundo a Lei de Biossegurança (Lei 11.105/2005), o uso de produtos de terapia avançada (CT) são permitidos para fins terapêutico e pesquisa (CANAL *et al*, 2023). As células pluripotentes induzidas (iPSCs), contornam os fatores éticos, pois são células somáticas reprogramadas para que se tornem pluripotentes, podem ser extraídas dos tecidos do próprio, diminuindo riscos de rejeição (ABDALLA, 2024).

Diversas técnicas para diferenciação e reprogramação das iPSCs já foram encontradas, células betas funcionais já foram cultivadas *in vitro*, e os riscos imunológicos são significativamente reduzidos. Somando a sua aptidão para angiogênese o fluxo sanguíneo do local implantado pode ser restaurado, oferecendo um potencial tratamento para as lesões microvasculares causadas pelo DM (ARROYAVE, 2024)

Entretanto, a plasticidade das células CT pluripotentes as torna também difíceis de manipular, muitas células apresentam vias de sinalização desreguladas, e alguns métodos não tem os todos marcadores moleculares identificados. A técnica mais comum requer o uso de vetores de retrovírus, que integram os agentes de reprogramação guiada. Esses fatores, porém, comprometem a segurança, alternativas estão sendo estudadas para que os vírus não sejam um risco à segurança do procedimento. Outro ponto relevante é o risco da tumorigenicidade das alterações genômicas e a deficiência de padronização dos protocolos de edição genética (BENVENISTY *at al*, 2022).

Na Universidade de Pequim, cientistas conseguiram com sucesso reprogramar iPSCs para a formação de ilhotas pancreáticas, a partir de células adiposas de um paciente de 25 anos com DM tipo 1. As células foram implantadas em seu abdômen, e após 75 dias, os níveis de HbA1c e o aumento do peptídeo C foram constatados, e a paciente se tornou completamente independente de insulina exógena (DENG *et al*, 2024).

As células-tronco mesenquimais (hMSCs) têm ações terapêuticas multifacetadas, e não envolvem complicações éticas, pois podem ser extraídos da medula óssea, do tecido adiposo e polpa dentária do próprio paciente, com risco mínimo de carcinogênese. Devido à sua capacidade imunorregulatória, as hMSCs podem regular a proliferação das células T autoreativas, interrompendo a destruição iminente das células β (ZEINHOM *et al*, 2024). Estudos apontam diminuição considerável nos níveis de HbA1c e peptídeo C em pacientes que usaram hMSCs, a partir de 8 a 12 semanas de tratamento, com a demanda de insulina reduzida (LI, 2021).

Existe ainda, a opção de utilizar células-tronco hematopoiéticas (HSCs), derivadas da medula óssea. Estudos já comprovaram que elas não possuem aptidão para restaurar células

beta já degradadas, porém, podem ser usadas para recuperar a independência de insulina exógena por sua capacidade imunorregulatória. Em um estudo brasileiro, pacientes tratados com HSCs tiveram seu quadro de DM1 revertido por até 4 anos, com uma taxa aceitável de reações adversas. Porém a taxa de adesão foi satisfatória, e existe uma heterogeneidade nas pesquisas, que levanta a hipótese de que alguns indivíduos respondem melhor à terapia, mas esse perfil ainda não foi descrito (VASCONCELOS *et al*, 2024).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Diabetes Mellitus é uma doença de alta morbidade e mortalidade, a projeção da Federação Internacional de Diabetes estima que em 2045 cerca de 784 milhões de pessoas sofram com a doença. Sua cronicidade expõe o organismo a diversas alterações metabólicas, causando problemas mais simples como perda de peso, noctúria; mas também tem a capacidade de gerar complicações irreversíveis.

As células-tronco são um potencial recurso para tratar diretamente o problema, embora não existam estudos que comparem diretamente a eficiência entre as células-tronco no tratamento de DM, nota-se que cada tipo de CT apresenta sua individualidade de performance terapêutica. As HSCs podem atuar na prevenção da destruição autoimune das células beta, apesar de sua plasticidade não permitir sua diferenciação em células beta funcionais como as hMSCs e as iPSCs, sua utilidade pode ir além, evitar que as novas células transplantadas sejam destruídas.

Os exames laboratoriais assumem uma função essencial para que o tratamento seja realizado da melhor forma, pois além do monitoramento de progressão e controle da doença, quanto mais cedo o paciente receber o diagnóstico, maior é a probabilidade de sucesso no tratamento. Cada exame tem sua recomendação, testes de sobrecarga glicêmica não são ideais para controle de pacientes já diagnosticados (principalmente os que não apresentam controle ideal), contrário HbA1c, que mostra o índice glicêmico de até 120 dias antecedentes ao exame, mostrando-se ideal para o monitoramento.

Acredita-se que os novos protocolos em estudo possam, futuramente, levar à obtenção de células beta pancreáticas funcionais de maneira segura, capazes de liberar insulina de forma sustentada. Os níveis aumentados de Peptídeo C mostram que a produção de insulina, insulina das iPSCs e hMSCs são promissoras. Contudo, o aprimoramento das técnicas e padronização

dos protocolos para diferenciação e edição genética são necessárias para que a aplicação clínica seja viável e eficaz.

As crescentes projeções estatísticas das prevalências e incidência do DM colocam o assunto em um local de destaque, pelo bem da Saúde pública global, melhores formas de controle glicêmico precisam ser desenvolvidas, este trabalho apresentou uma recente abordagem para o tratamento dos pacientes diabéticos. Com o avanço da medicina, uma possível descoberta da cura do Diabetes Mellitus, no futuro pode ser considerada, através da terapia celular com CT.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde. **Casos de diabetes aumentaram quatro vezes nas últimas décadas em todo o mundo; uma ação urgente é necessária.** Washington, DC: Organização Pan-Americana da Saúde, 14 nov. 2024.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Informação para a Saúde.** Biblioteca Virtual em Saúde, IS n. 2, abr./jun. 2025.
3. ABDALLA, M. M. I. **Advancing diabetes management: exploring pancreatic betacellrestoration's potential and challenges.** World Journal of Gastroenterology, v. 30, n. 40, p. 4339-4353, 28 out. 2024. DOI: 10.3748/wjg. v30.i40.4339
4. ARROYAVE, F.; MONTAÑO, D.; LIZCANO, F. **Diabetes mellitus is a chronic disease that can benefit from therapy with induced pluripotent stem cells.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 22, p. 8685, 18 nov. 2020. DOI: 10.3390/ijms21228685.
5. ZEHINHOM, A.; FADALLAH, S. A.; MAHMOUD, M. **Human mesenchymal stem/stromal cell-based therapy in diabetes mellitus: experimental and clinical perspectives.** Stem Cell Research and Therapy, v. 15, n. 1, p. 384, 29 out. 2024. DOI: 10.1186/s13287-024-03974-z.
6. RODACKI, M.; COBAS, R. A.; ZAJDENVERG, L. *et al.* **Diagnóstico de diabetes mellitus.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. DOI: 10.29327/5412848.2024-1. ISBN: 978-65-272-0704-7.
7. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Insulina humana PB011-00.** Biblioteca digital ANVISA, ed. 6, v. 2, 2019

8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de validação de métodos analíticos: bioanalíticos**. Brasília, DF: Anvisa, 2017. Disponível em: <<https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/514>>. Acesso em: 14 maio 2025.
9. CASTRO, R. M. F. de. *et al.* **Diabetes mellitus e suas complicações: uma revisão sistemática e informativa**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 3349-3391, jan./fev. 2021.
10. SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO. **Protocolo Hipertensão e Diabetes – 2021**. Ribeirão Preto: Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto, 2021.
11. SCHARFMANN, R.; RUTTER, G. A. **Nutrientregulation of pancreatic islet β cell secretory capacity and insulin production**. Biomolecules, v. 12, n. 2, p. 335, 2022. DOI: 10.3390/biom12020335.
12. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ (CRF-PR). **Orientação ao farmacêutico – Antidiabéticos orais**. Curitiba: CRF-PR, 2024.
13. ONODY, R. N. **Células-tronco e a medicina regenerativa (Parte I)**. Portal IFSC/USP, São Carlos, 24 mar. 2023. Disponível em: <<https://www.ifsc.usp.br>>. Acesso em: 13 maio 2025.
14. OLIVEIRA, C. de S. *et al.* **Classificação e potencial das células-tronco no contexto da medicina regenerativa**. Fórum: Revista Científica de Educação Física, Fisioterapia, Fonoaudiologia e Nutrição, v. 9, n. 2, p. 1-10, 2023.
15. MACHADO, L. V. **Plasticidade e características gerais das células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo humano coletado por lipoaspiração convencional e lipoaspiração por laser**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2022. (Trabalho acadêmico – Biblioteca Digital USP).
16. CANAL, Raul. **Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório das terapias avançadas**. 2022. 111 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicada à Regeneração Tecidual) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2022
17. BENVENISTIIY, N; LEZMI, E. **The tumorigenic potencial of human pluripotent stem cell**. Steam cells Translation Medicine, v 11, n 8, p. 791– 796. 9 jun. 2022 DOI: 10.1093/stcltm/szac039/
18. DENG, H. *et al.* **Transplantation of chemically induced pluripotent stem cell derived islets for type 1 diabetes**. Cell, v. 193, n. 2, p. 453-467, 25 set. 2024. DOI: 10.1016/j.cell.2024.08.019.

19. LI, Y. et al. **Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation therapy for type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.** Stem Cell Research and Therapy, v. 12, n. 1, p. 273, 6 maio 2021. DOI: 10.1186/s13287-021-02342-5.
20. VASCONCELOS, S. L. et al. **O transplante de células-tronco hematopoéticas como tratamento para diabetes mellitus tipo 1.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 46, supl. 4, p. S1132, out. 2024. DOI:10.1016/j.htct.2024.09.1979.