

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ALANA FEILSTRECKER RIETH

ENTEROVIRUS COMO PROVÁVEL ETIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS
TIPO 1

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo como requisito à formação em bacharel em biomedicina, sob orientação da Prof. Dra. Maria Creuza do Espírito Santo Barros.

BRASÍLIA,

2016

Enterovirus Como Provável Etiologia do Diabetes Mellitus Tipo 1

Alana Feilstrecker Rieth¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

Resumo

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma enfermidade que destrói as células produtoras de insulina no pâncreas. Sua incidência tem previsão de aumento para 3% e esse aumento não pode ser explicado apenas por mudanças genéticas. Há um fator ambiental contribuindo para esse aumento de casos. O presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura e tem como objetivo apresentar evidências prováveis dos Enterovirus como causadores do Diabetes Mellitus Tipo 1, já que, desde 1969 com Glambe, são publicados estudos descrevendo os EV como possível causa da doença, atuando na destruição das células β e com participação de várias células do sistema imune. Descobrimos a etiologia, seria mais fácil encontrar uma forma de prevenção, diminuir a incidência de casos e diminuir os gastos públicos com insumos e complicações decorrentes do descontrole da doença.

Palavras-chave: Diabetes; Enterovirus; célula beta; pâncreas; etiologia.

Enterovirus as Probable Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) is a disease that destroys insulin-producing cells in the pancreas. Its incidence is forecast to increase to 3% and this increase can not be explained only by genetic changes. There is an environmental factor contributing to this increase in cases. The present work is a narrative review of the literature and aims to present probable evidences of Enteroviruses as causes of Type 1 Diabetes Mellitus, since, since 1969 with Glambe, studies have been published describing the EV as a possible cause of the disease, acting in the destruction of the Cells with the participation of several cells of the immune system. By discovering the etiology, it would be easier to find a form of prevention, to reduce the incidence of cases and to reduce public expenditures with inputs and complications resulting from the lack of control of the disease.

Palavras-chave: Diabetes; enterovirus; beta cell; pancreas; etiology.

¹ Estudante de biomedicina do UniCEUB;

² Professora do curso de biomedicina do UniCEUB.

1.Introdução

Diabetes Mellitus é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas para de produzir insulina ou a insulina tem uma ação deficiente no corpo. A insulina é um hormônio que promove a entrada da glicose nas células do corpo que, a partir dela, produzirão energia para todas as atividades. A glicose é proveniente dos carboidratos ingeridos na dieta. Sem a insulina a glicose não entra na célula e não há produção de energia suficiente para a realização das atividades cotidianas (IDF, 2015). Assim, os sintomas característicos da doença e que são decorrentes das hiperglicemias são: poliúria (eliminação de grande volume de urina), glicosúria (presença de glicose na urina), polidipsia (sede excessiva), polifagia (fome excessiva), fraqueza, fadiga, visão escurecida, perda de peso inexplicada e letargia. A longo prazo, esse alto índice glicêmico pode causar lesões vasculares que afetarão órgãos como rins, olhos, nervos e coração (PRECECHTELOVA et al., 2014).

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2015, 14,3 milhões de pessoas possuíam diabetes no Brasil, sendo assim 9,4% da população, e a quantidade de crianças (0-14 anos) com diabetes mellitus tipo 1 foi de 30.900. Nesse mesmo ano, foi registrada uma mortalidade de 130.700 pessoas devido ao diabetes (IDF, 2015).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2013/2014) existem os seguintes tipos de diabetes: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional (DMG) e outros tipos, como o Diabetes Juvenil de Início Tardio (Maturity-onset diabetes of the Young - MODY), diabetes mellitus neonatal (NDM) e síndrome genética, que estão relacionados a alterações nas funções das células β pancreáticas, patologias no pâncreas e induzida por drogas (SBD, 2014).

A DM 2 é determinado pela resistência a insulina ou má produção desta. Geralmente, ocorre em pessoas com idade adulta, mas pode ocorrer em qualquer idade. Pode estar relacionada com obesidade, sedentarismo e má alimentação. Seu tratamento é dieta, exercícios e medicamentos orais que melhorem a ação do hormônio. Por vezes, podem fazer uso de insulina. É cerca de 90% dos casos diagnosticados de diabetes mellitus (IDF, 2015).

O DMG é caracterizado por níveis de glicemia alterados durante a gravidez. Geralmente, esses níveis se normalizam com o final da gravidez, mas pode indicar um risco aumentado para mãe e o bebê de desenvolver DM 2 posteriormente. Não se sabe ao certo a causa do DMG, mas sabe-se que hormônios produzidos pela placenta e que são importantes para o desenvolvimento do bebê, são responsáveis pela resistência a insulina no corpo da mãe (ADA, 2014).

O DM 1 é definido pela destruição das células β pancreáticas mediada pela ação de linfócitos T com grupamento de diferenciação 4 (linfócitos TCD4), linfócitos T com grupamento de diferenciação 8 (linfócitos TCD8), linfócitos B, células *Natural Killer* (células NK), macrófagos e células dendríticas. Inicialmente, macrófagos e células dendríticas apresentam autoantígenos das células β pancreáticas por meio da molécula de MHC II (Complexo Maior de Histocompatibilidade Classe II) para os linfócitos TCD4. Esses agem promovendo liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferon γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), e promovendo a proliferação e a diferenciação de macrófagos, linfócitos TCD8 e linfócitos B (padrão Th1). Macrófagos produzem as citocinas TNF- α e interleucina 1 beta (IL-1 β), que agem juntamente com os linfócitos TCD8 na destruição de células β . Os linfócitos B agem produzindo autoanticorpos que são apresentados aos TCD4 por meio da MHC II intensificando o processo de inflamação. Todo esse processo é denominado de insulite (CARVALHO, 2015; COSTA, 2012).

Sabe-se que o DM 1 é uma doença multifatorial, ou seja, dependente de fatores genéticos e ambientais para o seu desenvolvimento. É uma doença que ocorre, geralmente, em pessoas com idades menores que 30 anos, mais comum entre crianças, com dois picos de idade: dos 4 aos 6 anos e dos 10 aos 14 anos (PRECECHTELOVA et al., 2014; SANCHEZ et al., 2015).

Dentre vários fatores ambientais relacionados com o aparecimento do DM1 que têm sido estudados, como nutricionais, imunológicos, climatológicos e agentes tóxicos, estão os agentes biológicos. Dentre os agentes biológicos, os vírus são os mais estudados como etiologia da doença. A relação vírus e o DM1 tem sido estabelecida com base em estudos epidemiológicos, exames sorológicos, achados histológicos e experimentos *in vivo* e *in vitro* (BERGAMIN; DIB, 2015). Esses estudos indicam que deveria haver inicialmente um processo de lise nas células produtoras de insulina que fizesse com que fosse exposto epítomos das células β por meio da molécula de MHC I (Complexo Maior de Histocompatibilidade Classe I) das células dendríticas que, então, apresentariam para as células TCD4 e começasse todo o processo de insulite (COSTA, 2012). As infecções por Enterovirus (EV) são associadas como causadores do DM1 desde 1969, ao ser descrito por Glambe et al. (1969), uma variação sazonal no número de novos casos do DM1 após infecção por EV. Outra associação é a de que em estudos sorológicos foram encontrados mais anticorpos para EV em pacientes diabéticos do que em pessoas saudáveis. Outra evidência dessa relação entre EV e DM1 é a possível reação imunológica cruzada entre uma proteína não estrutural de um tipo de

EV (Coxsackievirus B 2C) com a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), molécula essa presente em células β , pois possuem uma homologia na sequência gênica (BARREIRO et al., 2015; PRECECHTELOVA et al., 2014; YEUNG, 2011).

Este trabalho tem como objetivo apresentar prováveis evidências dos Enterovirus como causadores do Diabetes Mellitus Tipo 1.

2. Metodologia

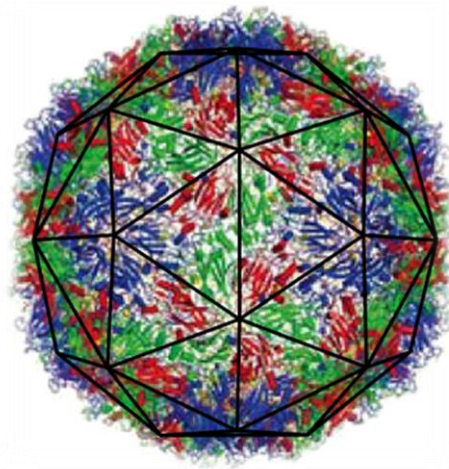
Este trabalho apresenta uma revisão narrativa da literatura acerca da relação entre os Enterovirus (EV) e o Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Foram utilizados trabalhos e artigos que apresentam os EV como possível causa do DM1 ou descrevem os dois separadamente. Para isso, foram utilizados os termos “Enterovirus”, “Diabetes Mellitus Tipo 1”, “Enterovirus e Diabetes” e “Enterovirus etiology diabetes”. As referências foram buscadas nas bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Bireme (Biblioteca Nacional de Medicina) e NCBI (National Center for Biotechnology Information). O estudo teve como limite publicações dos anos 2000 até 2016, porém não foram excluídos trabalhos anteriores a esse período e que foram considerados importantes para fundamentar o tema.

3. Desenvolvimento

3.1 Os Enterovirus

Os Enterovirus pertencem à família *Picornaviridae* com 12 espécies diferentes, sendo que apenas 7 infectam humanos, os *rinovirus*, vírus associados a infecções das vias respiratórias, e os *enterovirus* humanos A, B, C e D, que causam normalmente infecções leves no trato gastrointestinal, podendo se espalhar para outros órgãos, como coração e sistema nervoso central, e causar infecção grave (ICTV, 2015; TAPPAREL, 2013). Possuem forma esférica, com diâmetro, medindo de 25 a 30 nanômetros, e o material genético é composto de Ácido Ribonucleico (RNA) de filamento simples (7500 bases) com polaridade positiva, o que permite funcionar diretamente como RNA mensageiro (mRNA) ao entrar na célula hospedeira. Não possuem envelope e seu capsídeo tem simetria icosaédrica (HOBBER; SANE, 2010). A figura a seguir apresenta um EV exemplificando sua forma esférica sem envelope:

Figura 1. Enterovirus.



Fonte: WAGNER; ZANDI, 2015.

As infecções causadas por EV são transmitidas de pessoa para pessoa por via respiratória e fecal-oral, acometendo, principalmente, crianças menores de 10 anos de idade. Estima-se que nos Estados Unidos, de 10 a 15 milhões de pessoas são infectadas por algum tipo de EV por ano (RHOADES, 2011). O diagnóstico pode ser feito a partir do isolamento do vírus, imunofluorescência, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e teste sorológico para Imunoglobulina M (IgM), porém o melhor método é o PCR por ser mais rápido, específico e sensível (MUEHLENBACHS, 2015). A replicação ocorre na mucosa respiratória/gastrointestinal, podendo propagar-se pelo sistema linfático para outros locais. A maioria das infecções é assintomática ou com sintomas brandos, como febre, dor muscular, dor de garganta, desconforto gastrointestinal e abdominal, e dor de cabeça (BERGAMIN; DIB, 2015). Também pode ocorrer doenças graves: miocardite, miosite, encefalite, meningite e paralisia. O tipo de infecção que o vírus irá causar depende do seu tropismo por determinada célula do hospedeiro. Esse tropismo é explicado pela disponibilidade de receptores dos tipos CD55 (proteína membro da cascata do complemento) ou CAR (*Coxsackie-Adenovirus Receptor*) na membrana das células e outros fatores que regulam a replicação do vírus (NURMINEN; OIKARINEN; HYOTY, 2012). O período de incubação varia de 2 a 30 dias, podendo ser detectados em diversos tipos de amostra biológica humana, mais facilmente nas fezes por até 3 ou 4 semanas (BERGAMIN; DIB, 2015).

A influência dos fatores genéticos na suscetibilidade ao DM1 não pode ser o único fator que explica o rápido aumento das taxas de incidência da doença. Um fator ambiental tem que esclarecer essa alta (JAIDANE; HOBBER, 2008). O grande número de estudos e as várias,

ainda que não suficientes, evidências acerca dos EV como gatilho para o desenvolvimento do DM1, faz desses vírus um forte candidato para explicar as incidências crescentes dessa doença autoimune (HOBBER; SAUTER, 2010). As evidências serão explicitadas a seguir:

3.2 Relação das infecções por EV com aumento da incidência do DM1

Analogamente ao vírus causador da poliomielite, espécie também do gênero *Enterovirus*, que possui taxas de incidências diferentes entre os países, se apresentando mais alta em países com elevado padrão de higiene, os EV diabetogênicos também poderiam seguir esse padrão (MUELLER; WIMMER; CELLO, 2005). Países com elevado padrão de higiene possuem uma baixa circulação do poliovírus. Assim, as crianças entram em contato com o vírus em idades mais avançadas quando já não possuem mais os anticorpos oriundos da mãe. Logo, acabam desenvolvendo uma infecção mais grave por serem vírus mais raros (VISKARI et al., 2000). Pesquisas têm sugerido que as infecções por EV são menores naqueles locais onde as incidências de DM1 são mais altas. Um exemplo disso é o que ocorre na Finlândia, país com a maior taxa de incidência de DM1, e baixa taxa de infecções por EV (VISKARI et al., 2000; VISKARI et al., 2004; VISKARI et al., 2005).

3.3 Evidência sorológica e detecção de RNA viral em crianças diabéticas

Estudos sorológicos descobriram que anticorpos contra EV são mais prevalentes em diabéticos do que em pessoas saudáveis desde 1969 com os estudos de Glambe et al. (1969). Yoon (1979) isolou EV (*Coxsackievirus B – CV-B*) de pâncreas de uma criança com diagnóstico recente e que faleceu após ter tido cetoacidose diabética. Esse mesmo vírus produziu diabetes quando inoculado em ratos susceptíveis (BERGAMIN; DIB, 2015; STENE; REWERS, 2012).

Mais recentemente, foi feito um estudo de caso-controle medindo anticorpos neutralizantes contra CV-B em 249 crianças com diagnóstico recente de DM1 e que foram comparados com 249 controles. As crianças foram recrutadas de vários países como a Finlândia, Suécia, Inglaterra, França e Grécia, entre os anos de 2001 a 2005. A partir desse estudo, obteve-se como resultado um maior número de crianças diabéticas com presença de anticorpos neutralizantes para um tipo de CV-B (CV-B1) do que aquelas do grupo controle,

sugerindo que a infecção pelo CV-B1 possa ter influenciado no desenvolvimento do diabetes (OIKARINEN et al., 2014).

3.4 Relação de infecção por EV e a patologia do DM1

O DM1 é uma doença multifatorial onde, além do indivíduo possuir genes que predispõe a doença, é necessário um fator ambiental para que a doença ocorra. O diagnóstico só é feito quando cerca de 80-90% das células β pancreáticas são destruídas, ou seja, quando quase não há mais a produção de insulina e as hiperglicemias ficam constantes (RAMIREZ et al., 2013).

Não se sabe ao certo como ocorre o processo de autoimunidade que leva à destruição das células, mas no caso dos EV, mais especificamente os CV-B que foi o tipo de EV mais relacionado com DM-1, estudos indicam que ao infectar as células do pâncreas, passem a induzir a produção de citocinas que promovem a chegada de linfócitos autorreativos e a destruição das células β (ASSMANN, 2013; RAMIREZ et al., 2013).

Os EVs possuem tropismo pelas células do pâncreas. Esse processo de tropismo ainda não está muito bem explicado, mas acredita-se que a disponibilidade de receptores do tipo CD 55 (proteína membro da cascata do complemento) ou CAR (Coxsackie-Adenovirus Receptor) na superfície das células β e que é específica para os Coxsackievirus do tipo A e B, seja responsável por esse tropismo (HODIK et al., 2013; PALACIOS; OBERSTE, 2005; TAPPAREL et al., 2012). Além dos tipos de receptores, não foram encontrados genoma dos EV em outros tecidos, que não o pâncreas, nos estudos relacionando infecção por EV e o DM1 (NURMINEN; HYOTY; OIKRINEN, 2012). Admite-se que EVs desencadeiam DM1 a partir de vários mecanismos que podem ocorrer simultaneamente, como lise direta das células β , mimetismo molecular, ativação inespecífica (*bystander activation*) e a persistência do vírus no pâncreas. Quando o vírus persiste no órgão, leva a uma produção continuada de Interferon alfa (INF- α) podendo romper a tolerância imunológica desencadeando respostas autoimunes (KAWAZOE et al., 2013). A ativação inespecífica ou *bystander activation* é a perda de tolerância imunológica causada por algum tipo de infecção onde o dano tecidual e a necrose celular expõe epítopos próprios, que normalmente são isolados para células T e B, causando a perda da tolerância (SOUZA et al., 2011). O mimetismo molecular é o termo utilizado para explicar a semelhança da sequência gênica entre uma proteína não estrutural do CV-B (2C CVB) e uma enzima presente nas células β , a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD).

Estudos indicam que as células imunitárias atacariam células próprias que contenham GAD, por parecerem com a proteína viral (VARELA-CALVINO, 2000).

Várias células imunitárias participam do processo de destruição das células produtoras de insulina no pâncreas. As Células Dendríticas são uma delas que apresentam antígenos especializadas na regulação e ativação das respostas feitas por células T e secretam citocinas, que fazem a diferenciação de células T e promovem inflamação. Elas podem ser maduras ou imaturas. Quando imaturas, tem alta capacidade de captação e interiorização a partir de seus receptores para antígenos (PRRs), como os receptores semelhantes a Toll (TLRs), receptores de Lectina do Tipo C, e de nucleotídeos de domínio de oligomerização intracitoplasmática (NOD) como receptores (NLRs), e outros. As células maduras fazem apresentação de antígenos e estimulam a diferenciação de células T (TISCH; WANG, 2009).

Macrófagos são outro tipo de célula que participam do processo de destruição. Eles são fagócitos teciduais e apresentadores de antígenos que quando ativados por esses podem produzir citocinas, como o Interferon-gama (INF- γ), óxido nítrico e enzimas proteolíticas que contribuem para uma resposta pró-inflamatória (ESPINOZA-JAMENÉZ; PEÓN; TERRAZAS, 2012).

Quando o processo de formação viral no interior das células beta é concluído, os novos vírus são liberados mediante a desintegração celular. Essa desintegração promove a liberação tanto dos próprios vírus como de autoantígenos. Células Dendríticas e macrófagos reconhecem autoantígenos e vírus a partir de seus receptores de superfície (PRRs – *Patterns Recognition Receptors*), apresentam os autoantígenos aos linfócitos T presentes nos linfonodos drenantes e, a partir do reconhecimento de partes do vírus (PAMPs – *Pathogens Associated Molecular Pattern*), produzem citocinas e quimiocinas (TAKEUCHI; AKIRA, 2010).

Outro tipo celular que também acredita-se atuar no processo de destruição das células produtoras de insulina são as células Natural Killer (NK). Elas reconhecem células-alvo por meio de moléculas de MHC na superfície dessas células e produzem granzimas e perforinas que degranulam e promovem a apoptose dessas células. Também produzem IFN- γ , TNF e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) que colaboram para o processo inflamatório e o IFN- γ também estimula macrófagos e linfócitos T (RODACKI et al., 2007; FAURIAT et al., 2010).

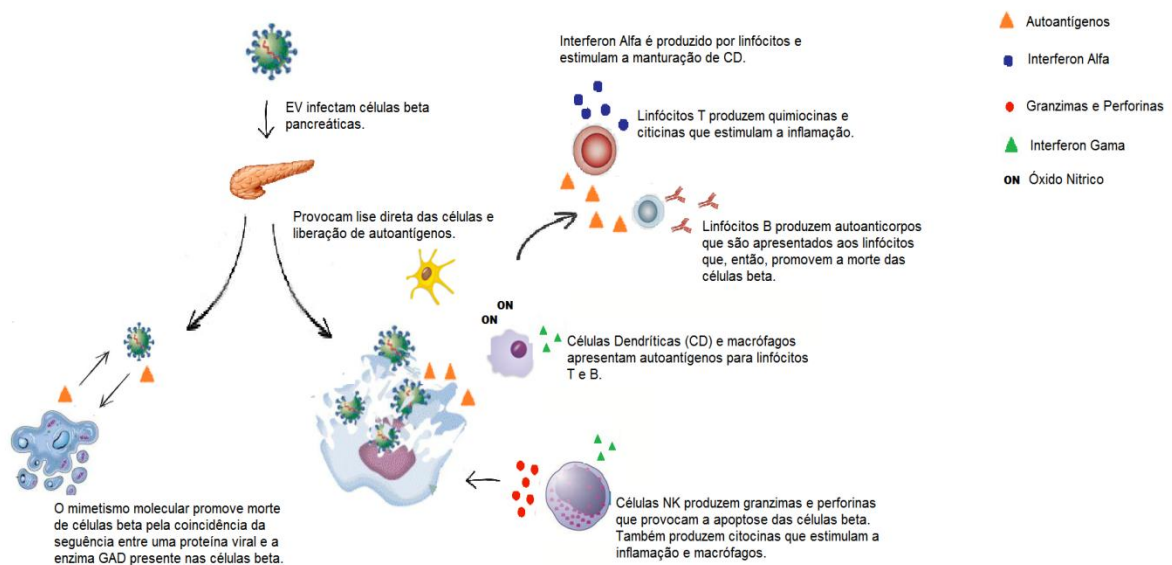
Os linfócitos B também participam da patogênese da doença reconhecendo autoantígenos e produzindo autoanticorpos específicos que marcam células beta para serem

destruídas. Essa produção de autoanticorpos é feita após a apresentação de autoantígenos aos linfócitos T e destruição de células beta por essas (HORIE et al., 2010). Os autoanticorpos podem ativar a via clássica do sistema complemento e contribuir ainda mais para a destruição das células β do pâncreas (WALLBERG; COOKE, 2013).

Dependendo do tipo de célula e do tipo de MHC que ativa os linfócitos T, elas podem se diferenciar em TCD4+ ou TCD8+. Se o receptor da célula T (TCR) se ligar a molécula de MHC I, ocorre diferenciação em TCD8+. Se o TCR se ligar a uma molécula de MHC II, se diferencia em TCD4+. As células TCD8+ liberam granzima e perforina que degranulam as células beta, e as TCD4+ promovem ativação de macrófagos e linfócitos B, que contribuirão para a destruição das células produtoras de insulina (COPPIETERS et al., 2012; WALLBERG; COOKE, 2013).

Todo esse processo é chamado de insulite onde ocorrerá a destruição de praticamente todas as células β , desencadeará hiperglicemias e, então, o diagnóstico pode ser feito (RAMIREZ et al., 2013). A figura abaixo resume todo esse processo de insulite que ocorre no pâncreas, com a participação das células imunitárias e dos EV:

Figura 2. Participação do EV na patogenia do DM1.



Fonte: elaborado pela autora, 2016.

3.5 Prevenção e intervenção

Um estudo transversal realizado em clínicas públicas no Brasil entre os anos de 2008 e 2010 demonstrou que o custo médio por paciente com diabetes mellitus, independente de ser DM1 ou DM2, pelo SUS (Sistema Único de Saúde) foi de R\$ 4.485,15 (COUTINHO; JÚNIOR, 2015). A incidência do diabetes tem estimativa de aumento de 3% para o mundo todo. As estimativas são de que a cada ano 79.000 crianças adquirem o DM1. Esse aumento pode se tornar um problema de saúde ainda maior em nosso país. A distribuição dos insumos de insulina e das fitas reagentes para medir glicemia nem sempre ocorre de maneira eficaz e pode piorar com o passar dos anos e com o aumento de diabéticos. Geralmente são entregues em quantidade insuficiente para os pacientes, promovendo o uso de forma inadequada em menor quantidade ou reutilizando produtos descartáveis. Esse mau monitoramento pode causar, à longo prazo, complicações como pressão alta, doenças renais e cardíacas, problemas vasculares, entre outros, que fazem com o que o gasto do SUS seja ainda maior (PETTERSON, 2014).

Com isso, seria uma saída se houvesse uma forma de prevenção contra o DM1. Porém, para que uma prevenção tenha sucesso é necessário, primeiramente, identificar o grupo de risco e fazer uma intervenção segura (BELLE; COPPIETERS; HERRATH, 2011). Um exemplo de prevenção bem sucedida em outras doenças virais são as vacinas. Já existe uma vacina contra um tipo de EV, os poliovirus, causadores da poliomielite e que possuem tropismo pelos neurônios motores, podendo causar paralisia (NURMINEN; OIKARINEN; HYÖTY, 2012).

Ainda não há vacinas relacionadas com a prevenção do DM1, primeiramente porque o processamento de uma vacina é algo extremamente caro e demorado, depois, há dúvidas de quais são os tipos de EV diabetogênicos e se realmente são responsáveis pela manifestação da doença. Outra questão é que a vacina deve ser segura, já que esta poderia causar danos nas células beta devido ao mimetismo molecular entre uma proteína não estrutural de um tipo de EV (Coxsackievirus B 2C) com a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) presente nas células beta pancreáticas (KOIVISTO et al., 1984; ROTHER et al., 2009 apud NURMINEN; OIKARINEN; HYÖTY, 2012).

Análogo aos processos de prevenção há alguns ensaios de intervenção que visam modular a resposta autoimune das células imunitárias e de citocinas que participam do processo de destruição das células β . Para que esses processos possam ser utilizados é

necessário, quase em todas as técnicas, diagnóstico recente da doença, ou seja, quando ainda não ocorreu a morte da maior parte das células produtoras de insulina (BELLE; COPPIETERS; HERRATH, 2011).

4. Considerações Finais

No presente trabalho a relação dos EV com o DM1 foi demonstrada a partir de dados relacionados à patogênese da doença, epidemiológicos, sorológicos e sobre o mimetismo molecular. Também foi demonstrada a importância de se descobrir novas formas de diagnóstico para doenças assintomáticas e sintomáticas causadas por esses vírus, já que a incidência de diabetes tem aumentado no mundo todo, fazendo crescer o número de complicações decorrentes do diabetes, os gastos de saúde pública e o número de mortes devido a essas complicações.

5. Referências Bibliográficas

ADA (American Diabetes Association). **What is Gestational Diabetes?** 2014. Disponível em: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/what-is-gestational-diabetes.html>. Acesso em: 14 mar. 2016.

ASSMAN, T. S. **Estudo da Associação de Polimorfismos no Gene Receptor do Tipo Toll 3 (TLR3) e o Diabetes Mellitus Tipo 1**. 23 f. Dissertação (Mestrado) apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFGRS) para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia, Porto Alegre, out. 2013.

BARREIRO, S. C. et al. Estudio de estacionalidad em los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 em Aragón. Influência de fatores climatológicos y microbiológicos. **Revista Espanhola Endocrinologia Pediátrica**, Barcelona, v. 6, n. 2, p. 25-38, jul. 2015.

BELLE, T. L. V.; COPPIETERS, K.T.; HERRATH, M. G. H. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology and Therapeutic Strategies. **American Physiological Society**, Norwich, v. 91, n. 1, p. 79-118, jan. 2011.

BERGAMIN, C. S.; DIB, S. A. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? **World Journal of Diabetes**, Pleasanton, v. 6, n. 6, p. 828-839, jun. 2015.

CARVALHO, I. S. V. N. **Associação Do Snp A49g Do Gene Ctla4 À Diabetes Tipo 1 Na População Madeirense**. 101 f. Dissertação (Mestrado) apresentada ao Programa de Biologia Molecular em Saúde da Escola Superior de Saúde Egas Moniz, Almada, 2015.

COPPIETERS, K. T. et al. Demonstration of isletautoreactive CD8 T cells in insulitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 209, n. 1, p. 51-60, jan. 2012.

COUTINHO, W. F.; JÚNIOR, W. S. S. Diabetes Care in Brazil. **Annals of Global Health**, v. 81, n. 6, p. 753-741, dec. 2015.

COSTA, V. S. **Associação do gene IL23A com a proteção ao diabetes mellitus tipo 1 autoimune**. 77 f. Tese (doutorado) apresentada à faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências, São Paulo, 2012.

ESPINOZA-JAMÉNEZ, A.; PÉON, A. N.; TERRAZAS, J. L. Alternatively activated macrophages in types 1 and 2 diabetes. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, n. 2012, p. 1-11, dec. 2012.

FAURIAT, C. et al. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. **Blood Journal**, Washington, v. 115, n. 11, p. 2167-2176, mar. 2010.

GAMBLE, D. R.; TAYLOR, K. W. Seasonal incidence of diabetes mellitus. **British Medical Journal**, Londres, v. 3, n. 5671, p. 631-633, set. 1969.

HOBER, D.; SANE, F. Enteroviral Pathogenesis of Type 1 Diabetes. **Discovery Medicine**, Maryland, v. 10, n. 51, p. 151-160, ago. 2010.

HOBER, D.; SAUTER, P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 6, n. 5, p. 279-289, maio 2010.

HODIK, H. et al. Tropism Analysis of Two Coxsackie B5 Strains Reveals Virus Growth in Human Primary Pancreatic Islets but not in Exocrine Cell Clusters in Vitro. **The Open Virology Journal**, Sharjah, v. 7, n. 7, p. 49-56, abr. 2013.

HORIE, I. et al. Emergence of anti-islet autoantibodies in Japanese patients with type 1 diabetes. **Endocrine Journal**, Kyoto, v. 57, n. 7, p. 623-628, jul. 2010.

ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). **Virus Taxonomy: 2015 Release**. Jul. 2015. Disponível em: http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?msl_id=30. Acesso em: 13 out. 2016.

IDF (International Diabetes Federation). **About Diabetes**. Disponível em: <http://www.idf.org/about-diabetes?language=en>. 2015. Acesso em: 14 mar. 2016.

IDF (International Diabetes Federation). **Atlas do Diabetes 2015 – Atualização**. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/2015/atlas-idf-2015.pdf>. 2015. Acesso em: 14 mar. 2016.

JAIDANE, H.; HOBBER, D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. **Diabetes & Metabolism**, Paris, v. 34, n. 6 pt 1, p. 537-548, dez. 2008.

KAWAZOE T. et al. New-onset type 1 diabetes mellitus and anti-aquaporin-4 antibody positive optic neuritis associated with type 1 interferon therapy for chronic hepatitis C. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 51, n. 18, p. 2625-2629, set. 2012.

KOIVISTO, V. A. et al. Remissions in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetes: influence of interferon as an adjunct to insulin therapy. **Diabetologia, Berlin**, v. 27, n. 2, p. 193-197, ago. 1984.

MUEHLENBACHS, A.; BHATNAGAR, J.; ZAKI, S.R. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. **The Journal of Pathology**, Malden, v. 235, n. 2, p. 217-228, jan. 2015.

MUELLER, S.; WIMMER, E.; CELLO, J. Poliovirus and poliomyelitis: a tale of guts, brains, and an accidental event. **Virus Research**, Amsterdam, v. 111, n. 2, p. 175-193, ago. 2005.

NURMINEN, N.; OIKARINEN, S.; HYÖTY, H. Virus Infections as Potential Targets of Preventive Treatments for Type 1 Diabetes. **The Review of Diabetic Studies**, Duisburg, v. 9, n. 4, p. 260–271, fev. 2012.

OIKARINEN, S. et al. Virus Antibody Survey in Different European Populations Indicates Risk Association Between Coxsackievirus B1 and Type 1 Diabetes. **Diabetes**, Alexandria, v. 63, n. 2, p. 655-662, fev. 2014.

PALACIOS, G.; OBERSTE, V. R. Enteroviruses as agents of emerging infectious diseases. **Journal of Neurovirology**, New York, v. 11, n. 5, p. 424 – 433, out. 2005.

PETTERSON, C. et al. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Maryland Heights, v. 103, n. 2, p. 161-175, fev. 2014.

PRECECHTELOVA, J. et al. Type I Diabetes Mellitus: Genetic Factors and Presumptive Enteroviral Etiology or Protection. **Journal of Pathogens**, Eslováquia, v. 2014, n. 2014, p. 1-21, dez. 2014.

RAMÍREZ A. C.; MARIN Y. R.; RIVERO I. B. Interferón alfa y diabetes mellitus tipo 1. **Revista Cubana de Endocrinología**, Havana, v. 24, n. 2, p. 279-296, fev. 2013.

RHOADES, R.E. et al. Enterovirus Infections of the Central Nervous System Review. **Virology**, New York, v. 411, n. 2, p. 288-305, mar. 2011.

RODACKI, M. et al. Altered natural killer cells in type 1 diabetic patients. **Diabetes**, Alexandria, v. 56, n. 1, p. 177- 185, jan. 2007.

ROTHER, K. I. et al. Effect of ingested interferon-alpha on beta-cell function in children with new-onset type 1 diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 32, n. 7, p. 1250-1255, jul. 2009.

SANCHEZ, A. D. et al. Factores que predisponen al debut de la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica. **Revista de Ciencias Médicas de La Habana**, Havana, v. 21, n. especial, p. 187 – 200, 2015.

SBD (Sociedade Brasileira De Diabetes). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/342--diretrizessbd.pdf>. 2014. Acesso em: 28 abr. 2016.

SOUZA, A. W. S. et al. Tolerância ou auto-imunidade? O delicado equilíbrio do sistema imunológico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 679-694, dez. 2010.

STENE, L. C. et al. Enterovirus Infection and Progression From Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes. **Diabetes**, Alexandria, v. 59, n. 12, p. 3174-3180, dez. 2010.

STENE, L. C.; REWERS, H. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 168, n. 1, p. 12-23, abr. 2012.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, Cambridge, V. 140, n. 6, p. 805 – 820, mar. 2010.

TAPPAREL, C. et al. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. **Infection Genetics and Evolution**. Bethesda, v. 14, n. 14, p. 282 – 293, nov. 2013.

TISCH, R.; WANG, B. Role of plasmacytoid dendritic cells in type 1 diabetes: friend or foe? **Diabetes**, Alexandria, v. 58, n. 1, p. 12-13, jan. 2009.

VARELA-CALVINO, R. et al. T-Cell reactivity to the P2C nonstructural protein of a diabetogenic strain of coxsackievirus B4. **Virology**, New York, v. 274, n. 1, p. 56 – 64, ago. 2000.

VISKARI, H. R. et al. Can Enterovirus infecções explain the increasing incidence of type 1 diabetes? **Diabetes Care**, Alexandria, v. 23, n. 3, p. 414-416, mar. 2000.

VISKARI, H. et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: results from the EPIVIR project. **Journal of medical virology**, New York, v. 72, n. 4, p. 610-617. Abr. 2004.

VISKARI, H. et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. **Diabetologia**, Berlim, v. 48, n. 7, p. 1280-1287, jul. 2005.

WAGNER, J.; ZANDI, R. The Robust Assembly of Small Symmetric Nanoshells. **Biophysical journal**, New York, v. 109, n. 5, p. 956-965, set. 2015.

WALLBERG, M.; COOKE, A. Immune mechanisms in type 1 diabetes. **Trends in Immunology**, Oxford. v. 34, n. 12, p. 583-591, dez. 2013.

YEUNG, W. C. G.; RAWLINSON, W. D.; CRAIG, M. E. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. **British Medical Journal**, London, v. 342, n. d35, p. 1-9, fev. 2011.

YOON, J. W. et al. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 300, n. 21, p. 1173-1179, maio 1979.