

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES  
– UNIPTAN**

**CURSO DE MEDICINA**

Danielly Gomes

Júlia Enes Medeiros Silva

**TERAPIA COM CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS  
COLHIDAS DO CORDÃO UMBILICAL EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

**SÃO JOÃO DEL REI**

**2024**

Danielly Gomes  
Júlia Enes Medeiros Silva

**TERAPIA COM CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS  
COLHIDAS DO CORDÃO UMBILICAL EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Projeto de pesquisa apresentado para  
obtenção do grau de médico no curso de  
Medicina do Centro Universitário Presidente  
Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Luiz Eduardo Canton Santos  
Coorientador: Daniel Riani Gotardelo

**SÃO JOÃO DEL REI**

**2024**

Danielly Gomes  
Júlia Enes Medeiros Silva

**TERAPIA COM CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS  
COLHIDAS DO CORDÃO UMBILICAL EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Projeto de pesquisa apresentado para  
obtenção do grau de médico no Curso de  
Medicina do Centro Universitário Presidente  
Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Luiz Eduardo Canton Santos  
Coorientador: Daniel Riani Gotardelo

São João del Rei,.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Luiz Eduardo Canton Santos – Doutor (UNIPTAN) - Orientador

---

Daniel Riani Gotardelo – Doutor (UNIPTAN) – Co-orientador

---

Douglas Roberto Guimarães Silva – Doutor (UNIPTAN)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** As doenças neurológicas representam um grande desafio para a medicina, pois muitas delas ainda não têm cura e a sua progressão pode levar à incapacidade funcional e à perda da qualidade de vida do paciente. Dentre as diversas estratégias terapêuticas estudadas para o tratamento de doenças neurológicas, a terapia com células-tronco vem ganhando destaque. Apesar do crescente interesse na terapia com células-tronco para doenças neurológicas, ainda há uma escassez de trabalhos que explorem especificamente o potencial terapêutico das células-tronco hematopoiéticas (CTH) do cordão umbilical nesse contexto. **OBJETIVO:** avaliar a eficácia e a segurança da terapia com células-tronco hematopoiéticas colhidas do cordão umbilical em doenças neurológicas, incluindo doenças cerebrais, medulares e ganglionares. **METODOLOGIA:** foi realizado um extenso levantamento bibliográfico e a revisão integrativa buscou examinar as opções terapêuticas disponíveis, bem como analisar a efetividade dessas abordagens no que se refere à melhoria dos sintomas neurológicos, regeneração do tecido afetado, controle da progressão da doença e prevenção de complicações adicionais. Os trabalhos selecionados foram publicados no período de 2018 a 2023 a partir de pesquisa realizada nas bases de dados Medline, Pubmed, Portal Regional da BVS e Lilacs. **RESULTADOS:** Embora o tratamento de condições neurológicas com células-tronco hematopoiéticas do cordão umbilical ainda seja experimental, resultados positivos têm sido relatados em crianças com paralisia cerebral e encefalopatia hipóxica isquêmica, incluindo melhora da função cognitiva e motora. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Apesar dos avanços alcançados até o momento, ainda há muito a ser descoberto sobre o uso terapêutico das CTH. É necessário compreender melhor os mecanismos de diferenciação e a interação das CTH com o ambiente microcelular para otimizar as estratégias de transplante e melhorar os resultados clínicos. Além disso, a identificação de marcadores específicos que permitam a seleção e a expansão das CTH de forma mais eficiente é um campo de pesquisa em constante evolução.

**Palavras-chave:** Células-tronco hematopoiéticas. Doenças neurológicas. Cordão umbilical. Eficácia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Neurological diseases represent a major challenge for medicine, as many of them still have no cure and their progression can lead to functional disability and loss of the patient's quality of life. Among the various therapeutic strategies studied for the treatment of neurological diseases, stem cell therapy has been gaining prominence. Despite the growing interest in stem cell therapy for neurological diseases, there is still a lack of work that specifically explores the therapeutic potential of umbilical cord hematopoietic stem cells (HSC) in this context. **OBJECTIVE:** to evaluate the efficacy and safety of therapy with hematopoietic stem cells harvested from the umbilical cord in neurological diseases, including brain, spinal cord and lymph node diseases. **METHODOLOGY:** an extensive bibliographic survey was carried out and the integrative review sought to examine the available therapeutic options, as well as analyze the effectiveness of these approaches with regard to improving neurological symptoms, regeneration of affected tissue, control of disease progression and prevention of complications additional. The selected works were published between 2018 and 2023 based on research carried out in the Medline, Pubmed, VHL Regional Portal and Lilacs databases. **RESULTS:** Although treatment of neurological conditions with umbilical cord hematopoietic stem cells is still experimental, positive results have been reported in children with cerebral palsy and hypoxic ischemic encephalopathy, including improved cognitive and motor function. **FINAL CONSIDERATIONS:** Despite the advances achieved to date, there is still much to be discovered about the therapeutic use of HSC. It is necessary to better understand the mechanisms of differentiation and the interaction of HSCs with the microcellular environment to optimize transplantation strategies and improve clinical results. Furthermore, the identification of specific markers that allow the selection and expansion of HSCs more efficiently is a constantly evolving field of research.

**Keywords:** Hematopoietic stem cells. Neurological diseases. The umbilical cord. Efficiency.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas representam um grande desafio para a medicina, pois muitas delas ainda não têm cura e a sua progressão pode levar à incapacidade funcional e à perda da qualidade de vida do paciente. Dentre as diversas estratégias terapêuticas estudadas para o tratamento de doenças neurológicas, a terapia com células-tronco vem ganhando destaque<sup>1</sup>.

As células tronco hematopoiéticas (CTH) colhidas do cordão umbilical (CCU) têm sido objeto de crescente interesse científico e médico, em virtude de seu potencial terapêutico em diversas doenças hematológicas, imunológicas e genéticas. A terapia com CTH do CCU tem várias vantagens em relação à terapia com CTH da medula óssea ou do sangue periférico, como maior facilidade de obtenção, menor risco de rejeição e menor ocorrência de doenças infecciosas pós-transplante<sup>1</sup>.

O processo de diferenciação celular a partir das CTH é regulado por modificações epigenéticas, que incluem alterações na estrutura da cromatina e na expressão gênica<sup>2</sup>. A modulação epigenética tem sido amplamente estudada como uma estratégia para o redirecionamento das CTH para diferentes linhagens celulares, com o objetivo de produzir células especializadas que possam ser utilizadas em terapias regenerativas<sup>3</sup>.

No entanto, antes de serem utilizadas em terapias clínicas, as CTH precisam ser caracterizadas e diferenciadas das células não-tronco presentes no CCU. A diferenciação das CTH pode ser realizada por meio de análises morfológicas, imunofenotípicas e moleculares, que permitem identificar as células progenitoras hematopoiéticas e sua capacidade de diferenciação<sup>4</sup>.

Além disso, é importante considerar questões legais, éticas e de segurança no uso de CTH do CCU em terapias clínicas. Em vários países, existem normas e regulamentações específicas para a coleta, processamento e armazenamento de CCU, a fim de garantir a segurança e a qualidade das CTH para uso terapêutico<sup>5</sup>. Além disso, é necessário avaliar cuidadosamente o risco-benefício do uso de CTH do CCU em diferentes condições clínicas, levando em consideração fatores como a idade do paciente, o estágio da doença e as características das CTH<sup>6</sup>.

Diante dos desafios e potencialidades da terapia com células-tronco hematopoiéticas do cordão umbilical (CTHCU) em doenças neurológicas, é necessário investigar de forma mais aprofundada a segurança, eficácia e mecanismos de ação das

células-tronco em diferentes modelos de doenças neurológicas, como doença de Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, entre outras.

Dessa forma, esse projeto pretendeu apresentar uma abordagem abrangente para o estudo e aplicação das CTHCU no tratamento de doenças neurológicas. Foram realizadas pesquisas bibliográficas para investigar a segurança e eficácia das CTHCU no contexto de diversas doenças neurológicas.

## **2 METODOLOGIA**

O estudo foi realizado por meio de um extenso levantamento bibliográfico com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da terapia com células-tronco hematopoiéticas derivadas do cordão umbilical no tratamento de doenças neurológicas, abrangendo tanto doenças cerebrais, medulares quanto ganglionares. A revisão integrativa buscou examinar as opções terapêuticas disponíveis, bem como analisar a efetividade dessas abordagens no que se refere à melhoria dos sintomas neurológicos, regeneração do tecido afetado, controle da progressão da doença e prevenção de complicações adicionais. Foram utilizadas palavras-chave específicas para realizar pesquisas em bases de dados nacionais e internacionais, com o objetivo de identificar estudos relevantes. Os artigos selecionados foram criteriosamente analisados e resumidos, com o intuito de identificar as principais evidências científicas disponíveis sobre a terapia com células-tronco hematopoiéticas do cordão umbilical em doenças neurológicas, fornecendo assim subsídios para as próximas etapas da pesquisa.

No processo de seleção da literatura científica utilizada como base para este estudo, foram consultadas as bases de dados Medline, Pubmed, Portal Regional da BVS e Lilacs. A estratégia de busca adotada envolveu o uso de palavras-chave relevantes, tais como "células-tronco hematopoiéticas", "doenças neurológicas", "cordão umbilical" e "eficácia", combinadas pelo operador booleano AND. Os artigos foram avaliados com base no título e resumo, a fim de verificar a adequação da população estudada e dos métodos utilizados, sendo posteriormente incluídos na discussão.

Com o objetivo de selecionar os artigos relevantes para o presente estudo, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão. Em relação aos critérios de inclusão, foram considerados os artigos que atenderam aos seguintes aspectos: a) identificados como revisões de literatura, relatos de casos, estudos clínicos, observacionais ou estudos

clínicos randomizados; b) estarem disponíveis em inglês; e c) terem sido publicados no período de 2018 a 2023.

Os critérios de exclusão eliminaram os estudos sob as seguintes condições: a) pesquisas conduzidas em animais; b) limitação a uma população específica, como crianças, idosos ou indivíduos em estágios avançados de doença; c) tratamentos não relacionados à terapia com células-tronco hematopoiéticas; d) artigos encontrados em duplicidade; e) artigos com acesso pago.

Os resultados obtidos ao longo das fases do projeto de pesquisa foram minuciosamente examinados e discutidos com base nas evidências científicas existentes, com o propósito de avaliar a eficácia e a segurança da terapia com células-tronco hematopoiéticas colhidas do cordão umbilical no tratamento de doenças neurológicas, abrangendo condições cerebrais, medulares e ganglionares. Foi realizada uma revisão que apresentou as informações convergentes e divergentes encontradas em cada estudo selecionado na literatura, acompanhadas de sugestões para direcionamentos futuros de pesquisa nessa área.

### **3 RESULTADO E DISCUSSÃO**

A consulta às bases científicas utilizadas para execução da pesquisa resultou em mais de 9 mil estudos relacionados à terapia com células tronco hematopoiéticas, sendo que a maior parte dos trabalhos estavam indexados ao Medline. No que concerne à escolha dos estudos utilizados para embasar a presente pesquisa, foram selecionados quinze estudos. Tais pesquisas se mostraram relevantes e pertinentes ao tema, trazendo informações completas e atualizadas, permitindo a discussão e comparação dos dados nelas dispostas.

Conforme apresentado na Tabela 1, é possível perceber que em relação ao número de pesquisas encontradas, o Medline é o que contém maior número de pesquisas sobre o tema, seguido pelo Portal Regional da BVS e por último têm-se a Lilacs.

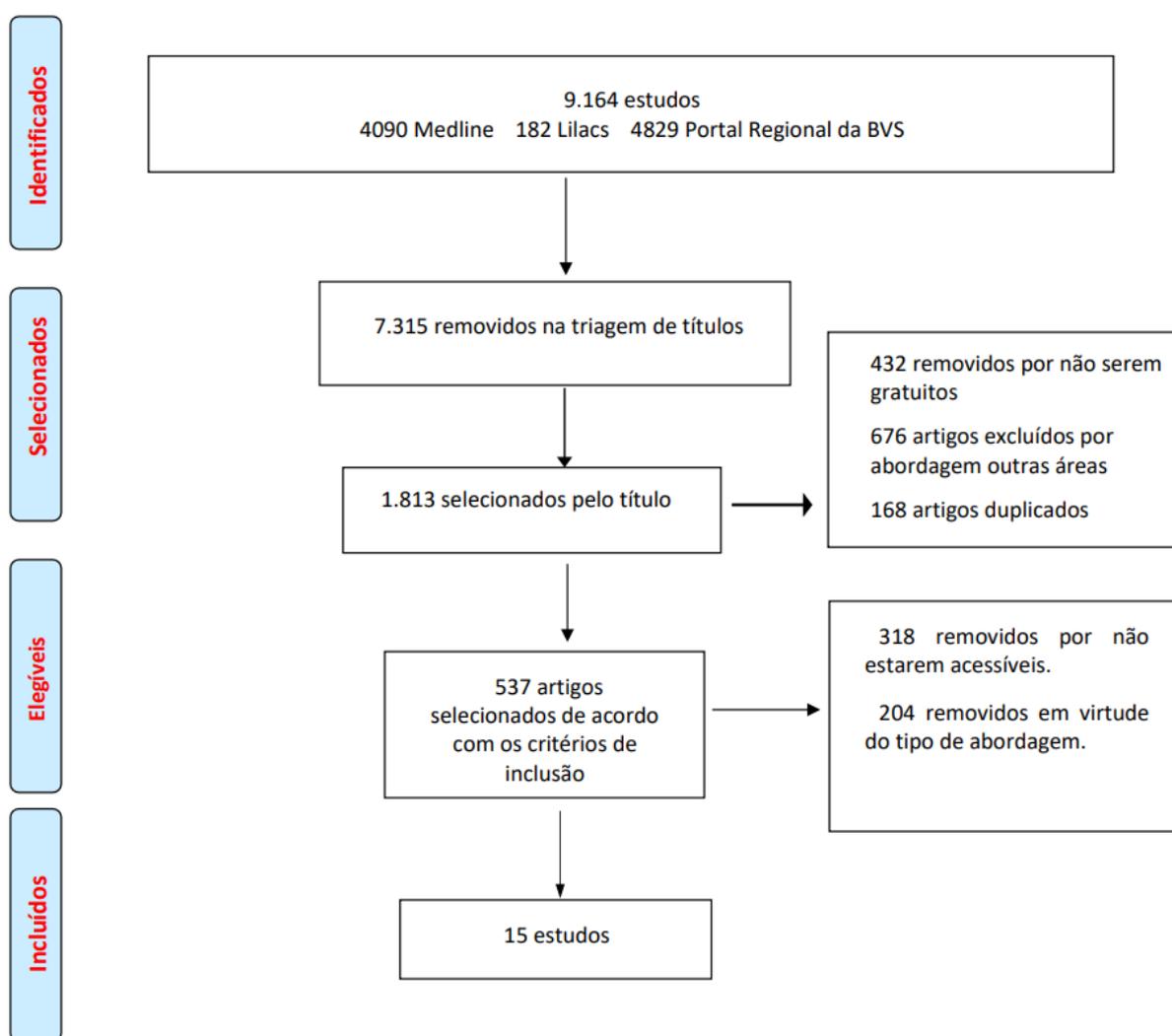
Tabela 1 - Número de estudos publicados, conforme as bases de dados consultadas

<b>Fontes da Pesquisa</b>	<b>Número de trabalhos registrados</b>
Medline	4.090
Lilacs	182
PortalRegional da BVS	4.892

Fonte: os autores

Um fluxograma de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1, utilizando o modelo de fluxograma PRISMA. A busca resultou em um total de 9.164 estudos. Foram excluídas 7.315 na triagem do título. Dos 1.813 selecionados, foram ainda excluídos 432 por não serem disponibilizados gratuitamente, 676 por abordarem áreas distintas daquelas de interesse neste estudo, 168 por se encontrarem em duplicidade. Na etapa seguinte 537 foram selecionados pelos critérios de inclusão e, destes, 318 foram removidos por não estarem acessíveis e 204 pelo tipo de abordagem. Por fim, 15 artigos foram considerados adequados para serem discutidos neste estudo, conforme descritos na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo



Fonte: os autores

No que concerne à escolha dos estudos utilizados para embasar a presente pesquisa, foram selecionados quinze estudos. Tais pesquisas se mostraram relevantes e

pertinentes ao tema, trazendo informações completas e atualizadas, permitindo a discussão e comparação dos dados nelas dispostas.

Tabela 2 – Estudos selecionados

<b>Título</b>	<b>Autor e Data</b>	<b>Categoria do estudo</b>	<b>Idioma</b>
Immune Reconstitution Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party	Cencione et al. (2022) <sup>18</sup>	Revisão de literatura	Inglês
Stem Cell Therapy in Neuroimmunological Diseases and Its Potential Neuroimmunological Complications	Konen et al. (2022) <sup>19</sup>	Revisão de literatura	Inglês
Stem Cells in Clinical Trials on Neurological Disorders: Trends in Stem Cells Origins, Indications, and Status of the Clinical Trials	Namiot et al. (2022) <sup>20</sup>	Revisão de literatura	Inglês
Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice	Poliwoda et al. (2022) <sup>30</sup>	Revisão de literatura	Inglês
Umbilical cord blood CD34+ cells administration improved neurobehavioral status and alleviated brain injury in a mouse model of cerebral palsy	Chang et al. (2021) <sup>24</sup>	Estudo experimental	Inglês
Synergistic Effect in Neurological Recovery via Anti-Apoptotic Akt Signaling in Umbilical Cord Blood and Erythropoietin Combination Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury	Choi et al. (2021) <sup>25</sup>	Estudo clínico	Inglês
Advances in intranasal application of stem cells in the treatment of central nervous system diseases	Zhang et al. (2021) <sup>29</sup>	Revisão de literatura	Inglês
Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety	Tsuji et al. (2020) <sup>23</sup>	Estudo clínico	Inglês
Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial	Gu et al. (2020) <sup>27</sup>	Estudo clínico	Inglês
Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives	Cuascut; Hutton (2019) <sup>17</sup>	Revisão de literatura	Inglês

Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis	Bejargafshe et al. (2019) <sup>16</sup>	Revisão de literatura	Inglês
Intrathecal Autologous Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem Cell Therapy in Neurological Diseases	Zakerinia et al. (2018) <sup>21</sup>	Estudo clínico	Inglês
Long-Term Functional Outcomes after Hematopoietic Stem Cell Transplant for Early Infantile Krabbe Disease	Allewelt et al. (2018) <sup>28</sup>	Estudo de caso clínico	Inglês
Effects of umbilical cord blood cells, and subtypes, to reduce neuroinflammation following perinatal hypoxic-ischemic brain injury	McDonald et al. (2018) <sup>22</sup>	Estudo in vitro	Inglês
Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase I Safety Study	Laskowitz et al. (2018) <sup>26</sup>	Estudo clínico	Inglês

Fonte: os autores

Os estudos selecionados apresentaram o uso de terapias que utilizam células-tronco hematopoiéticas colhidas do cordão umbilical em doenças neurológicas, incluindo doenças cerebrais, medulares e ganglionares. Investigações recentes demonstraram que as terapias baseadas em células são capazes de reparar o SNC e protegê-lo contra respostas inflamatórias causadas pelo sistema imunológico. As terapias baseadas em células proporcionaram uma nova janela para a prevenção e tratamento de diferentes doenças neurodegenerativas, como esclerose múltipla, doença de Parkinson (DP), doença de Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (ELA)<sup>16</sup>.

As células-tronco UC também são uma boa opção para o tratamento da Esclerose Múltipla (EM) devido ao seu potencial multipotente e altamente diferenciado<sup>16</sup>. Foi demonstrado que as terapias modificadoras da doença (DMT) direcionadas à inflamação reduzem a atividade da doença em pacientes com EM remittente-recorrente (EMRR). A terapia imunoablativa seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas deve ser considerada na EM agressiva e refratária ao tratamento, uma vez que esta abordagem de tratamento tem mostrado evidências crescentes de indução de remissão sustentada a longo prazo e melhora da incapacidade<sup>17</sup>.

Sob esta perspectiva, o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido utilizado como tratamento em pacientes com doença altamente ativa,

alcançando remissão clínica em longo prazo na maioria<sup>16-18</sup>. A justificativa da intervenção é erradicar células inflamatórias autorreativas com regimes linfoablativos e restaurar a tolerância imunológica. Estudos imunológicos demonstraram que o TCTH autólogo induz uma renovação dos repertórios de TCR, o ressurgimento de células reguladoras imunológicas e a depleção de subconjuntos de células T próinflamatórias, sugerindo uma “redefinição” da memória imunológica<sup>18</sup>.

Em pacientes com Esclerose Múltipla, foram relatados efeitos benéficos do células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais (TCTH e MSCT) com diminuição da incapacidade e estabilização da atividade da doença. Estes efeitos também foram demonstrados em outros estudos que utilizaram células dendríticas (NADs), principalmente em relatos de casos. Em sete dos 132 pacientes notificados com complicações neurológicas imunomediadas, o resultado foi fatal. Os ensaios de fase III estão em andamento para EM, mas o papel do TCT em outros NADs está atualmente limitado a pacientes refratários devido a complicações graves ocasionais<sup>19</sup>.

A análise de 492 ensaios clínicos indicando as tendências nas origens das células-tronco, indicações, fase e status dos ensaios clínicos, indicaram que, os distúrbios neurológicos mais comuns tratados com células-tronco foram lesões cerebrais, medula espinhal e nervos periféricos (14%), acidente vascular cerebral (13%), esclerose múltipla (12%) e tumores cerebrais (11%). As células-tronco mesenquimais dominaram (83%), embora a escolha das células-tronco fosse altamente dependente do distúrbio neurológico. Dos 492 ensaios, apenas dois ensaios atingiram a fase 4, estando a maioria de todos os outros ensaios nas fases 1 ou 2, ou em transição entre elas (83%)<sup>20</sup>.

Em um estudo clínico cujo objetivo consistiu em relatar os resultados da terapia intratecal com células-tronco hematopoiéticas em diferentes doenças nos últimos 6 anos, os pesquisadores observaram melhorias clínicas em 9 dos 12 pacientes com doença de Parkinson, 20 dos 28 pacientes com paralisia cerebral, 6 dos 7 pacientes com lesão cerebral hipóxica, 2 dos 4 pacientes com esclerose múltipla e 4 dos 5 pacientes com atrofia cerebelar. As melhorias foram observadas após 2-4 semanas de terapia celular. Não houve melhorias em pacientes com lesão medular e paralisia completa e naqueles com autismo. Houve melhorias variáveis em outros pacientes tratados. Assim, a maioria dos pacientes com doença de Parkinson avançada, paralisia cerebral, lesão cerebral hipóxica, atrofia cerebelar progressiva e neuropatia kernicterus relataram efeitos clínicos desta intervenção segura, resultando em melhor funcionamento e aumento da qualidade de vida<sup>21</sup>.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o uso de células-tronco hematopoiéticas do cordão umbilical reduz lesão cerebral hipóxico-isquêmica (HI) durante o período perinatal, podendo levar à paralisia cerebral, a causa mais prevalente de incapacidade crônica em crianças. Essas células induzem uma infiltração significativa de células T CD4+ no hemisfério cerebral lesionado, e isto foi significativamente reduzido por todos os tipos de células hUCB testadas. Em comparação com HI, UCB, Tregs e EPCs foram capazes de reduzir os déficits motores, reduzir a infiltração de células T CD4+ no cérebro e reduzir a ativação microglial. Além dos efeitos benéficos do SCU, as EPCs também reduziram significativamente a morte celular cortical, retornaram a infiltração de células T CD4+ aos níveis simulados e reduziram a mudança pró-inflamatória periférica mediada por Th1<sup>22</sup>. Resultado semelhante foi obtido em estudos pré-clínicos que mostram que a administração sistêmica de células do sangue do cordão umbilical (UCBCs) é benéfica para a EHI neonatal. Não houve eventos adversos graves que pudessem estar relacionados à terapia celular. Aos 30 dias de idade, os seis bebês sobreviveram sem suporte circulatório ou respiratório. Aos 18 meses de idade, o desenvolvimento neurofuncional era normal sem qualquer comprometimento em quatro crianças e atrasado com paralisia cerebral em duas crianças<sup>23</sup>.

Um estudo experimental utilizando um modelo paralisia cerebral (PC) causada por lesão hipóxia-isquêmica (HI) em camundongos imunodeficientes e examinou os efeitos da haste hematopoiética humana UCB CD34 + células (HSCs) em terapia CP durante um período de 8 semanas. Os resultados obtidos indicaram que a lesão cerebral HI em filhotes de camundongos resultou em déficits comportamentais significativos e perda de neurônios. Tanto as HSCs CD34+ como as células CD34 melhoraram os estados neurocomportamentais e aliviaram a lesão cerebral patológica. Em comparação com as células CD34-, os compartimentos CD34+ HSC foram mais eficazes<sup>24</sup>. Entretanto, estudos clínicos anteriores demonstraram o efeito terapêutico sinérgico induzido pela coadministração de eritropoietina humana recombinante (rhEPO) na terapia com sangue do cordão umbilical humano (hUCB) para crianças com paralisia cerebral. Contudo, o mecanismo celular além dos efeitos benéficos nesta terapia combinada ainda precisa ser elucidado<sup>25</sup>.

Um ensaio aberto de fase I para avaliar a segurança e a viabilidade de uma única infusão intravenosa de sangue do cordão umbilical alogênico não relacionado, compatível com antígeno leucocitário não humano (HLA), compatível com ABO, em 10 pacientes adultos com AVC, demonstrou um perfil de eventos adversos (EA) durante um período

pós-infusão de 12 meses indicando que o tratamento foi bem tolerado nesses pacientes com AVC, sem eventos adversos graves diretamente relacionados ao produto do estudo. Três meses após o tratamento, todos os participantes melhoraram em pelo menos um grau no mRS (média 2,8 a 0,9) e em pelo menos 4 pontos no NIHSS (média 5,9 a 1,4), em relação ao valor basal. Juntos, esses dados sugerem que uma única dose de células SCU humanas alogênicas não compatíveis com HLA é segura em adultos com acidente vascular cerebral isquêmico, apoiando a condução de um estudo de fase 2 randomizado e controlado por placebo<sup>26</sup>.

Um estudo clínico realizado com 39 pacientes com paralisia cerebral confirma o resultado do estudo supracitado, ao indicar por meio de dados clínicos que o transplante de células hematopoiéticas do cordão umbilical foi seguro e eficaz na melhoria da função motora grossa e abrangente de crianças com PC quando combinado com reabilitação. A recuperação da atividade metabólica cerebral pode desempenhar um papel essencial na melhoria da função cerebral em pacientes com PC<sup>27</sup>.

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode retardar a progressão da doença de Krabbe infantil precoce (EIKD). Resultados superiores foram alcançados se o TCTH for realizado antes do início dos sintomas; no entanto, pouca informação está disponível sobre os resultados a longo prazo nos pacientes sobreviventes. A análise dos casos de 19 pacientes submetidos ao TCTH para EIKD aos 2 meses de idade, de 1996 a 2010, indicaram resultados funcionais em longo prazo comparados entre aqueles transplantados com < 30 dias e 30 dias de vida. A idade média no transplante foi de 27 dias (variação de 19 a 61). Resultados mais favoráveis foram observados em pacientes submetidos ao TCTH com < 30 dias de idade, particularmente nos domínios de mobilidade (P = 0,01), comunicação (P = 0,02) e alimentação (P = 0,008). Além disso, foram observadas melhorias nos resultados funcionais quando o TCTH foi realizado no primeiro mês de vida, definindo um período crítico para intervenção. Estes resultados apoiam a implementação da triagem neonatal para permitir o diagnóstico rápido e o tratamento precoce de crianças com EIKD<sup>28</sup>.

Observa-se ainda que a terapia com células-tronco também traz vantagens no prognóstico e reparação funcional de doenças cerebrovasculares, especialmente em algumas doenças vasculares isquêmicas. In vivo, as células progenitoras endoteliais vasculares periféricas podem reparar células endoteliais vasculares danificadas e promovem regeneração<sup>29</sup>. As terapias com células-tronco são atualmente indicadas para uma série de condições clínicas indicando o seu potencial para tratar estados de dor e

doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer<sup>30</sup>. As células-tronco oferecem esperança na neurodegeneração para substituir neurônios danificados durante certos estados de doença.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os distúrbios neurológicos, por serem extremamente diversos e complexos, permanecem um fardo global tanto para os pacientes quanto para os clínicos na busca de terapia adequada. As células-tronco podem ser uma excelente solução, dada sua capacidade de estimular a regeneração tecidual, que é mais importante na recuperação e tratamento de condições neurológicas. No entanto, a terapia celular continua a ser uma área altamente inexplorada, com muitos mecanismos de ação não descobertos e outras características das células.

O potencial regenerativo das células-tronco pode não ser o único alvo de estudo. Tem sido demonstrado que tais propriedades como reduzir a inflamação ou ativar pró-fármacos em relação às células-tronco neurais, podem ser mais importantes e necessárias no contexto de uma determinada doença. No entanto, a falta de conhecimento teórico não é o único problema que a terapia celular pode estar enfrentando. Há uma lacuna bastante perceptível entre estudos pré-clínicos e ensaios clínicos reais. É comum que os resultados obtidos nos estágios pré-clínicos não correspondam aos obtidos na clínica. A falta de critérios padronizados para avaliar a eficácia clínica das células-tronco também dificulta qualquer estudo.

Apesar de todas essas dificuldades, a integração de células-tronco em clínicas está se tornando mais confiável, como mostram os estudos encontrados nesta revisão.

#### **REFERÊNCIAS**

1. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell*. 2015;17(1):11-22. doi:10.1016/j.stem.2015.06.007
2. Bocker MT, Hellwig I, Breiling A, Eckstein V, Ho AD, Lyko F. Genome-wide promoter DNA methylation dynamics of human hematopoietic progenitor cells during differentiation and aging. *Blood*. 2011;117(19):e182-189.
3. Delaney C, Ratajczak MZ, Laughlin MJ. Strategies to enhance umbilical cord blood stem cell engraftment in adult patients. *Expert Rev Hematol*. 2010;12(8):651-662.

4. Wang X, Huang R, Zhang X, Zhang X. Current status and prospects of hematopoietic stem cell transplantation in China. *Chinese Medical Journal*. 2022; 135(12).
5. American Academy of Pediatrics. Policy statement: Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics*. 2017;139(1):e20163889.
6. Fruchtman SM, Hurler A, Dracker R, et al. Optimizing patient selection for cord blood transplantation: matching the donor and the recipient. *Semin Hematol*. 2001;38(4 suppl 10):12-19.
7. Kyrz-Krzemień S, Helbig G, Torba K, Kocłęga A, Krawczyk-Kuliś M. Safety and efficacy of hematopoietic stem cells mobilization in patients with multiple sclerosis. *Hematology*. 2016;21(1):42-5.
8. Poletto E, Colella P, Vera LNP, Khan S, Tomatsu S, Baldo G, Gomez-Ospina N. Improved engraftment and therapeutic efficacy by human genome-edited hematopoietic stem cells with Busulfan-based myeloablation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;25:392-409
9. Wildes TJ, Grippin A, Dyson KA, Wummer BM, Damiani DJ, Abraham RS, Catherine TF, Mitchell DA. Cross-talk between T Cells and Hematopoietic Stem Cells during Adoptive Cellular Therapy for Malignant Glioma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(16):3955-3966.
10. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol*. 2010;20(4):857-62.
11. Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, Gingele S, Grote-Levi L, Möhn N et al. Stem Cell Therapy in Neuroimmunological Diseases and Its Potential Neuroimmunological Complications. *Cells*. 2022;11(14):2165.
12. Cencioni MT, Genchi A, Brittain G, Silva TI, Sharrack B, Snowden JA et al. Immune Reconstitution Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Front Immunol*. 2022;12:813957.
13. Cuascut FX, Hutton GJ. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicines*. 2019;7(2):26.
14. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1630-1638.
15. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(7):391-405.
16. Bejargafshe MJ, Hedayati M, Zahabiasli S, Tahmasbpour E, Rahmanzadeh S, Nejad-Moghaddam A. Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis. *Stem Cell Investig* 2019;6:44.
17. Cuascut FX, Hutton G. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicines* 2019, 7, 26.

18. Cencioni MT, Genchi A, Brittain G, de Silva TI, Sharrack B, Snowden JA, Alexander T, Greco R and Muraro PA. Immune Reconstitution Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Front. Immunol.* 2022, 12:813957.
19. Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, Gingele S, Grote-Levi, L Möhn N, et al. Stem Cell Therapy in Neuroimmunological Diseases and Its Potential Neuroimmunological Complications. *Cells* 2022, 11, 2165.
20. Namiot ED, Niemi JVL, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth H.B. Stem Cells in Clinical Trials on Neurological Disorders: Trends in Stem Cells Origins, Indications, and Status of the Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 11453.
21. Zakerinia M, Kamgarpour A, Nemati H, Zare HR, Ghasemfar M et al. Intrathecal Autologous Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem Cell Therapy in Neurological Diseases. *Int J Org Transplant Med* 2018, 9 (4).
22. McDonald, CA, Penny TR, Paton MCB, Sutherland AE, Nekkanti L, Yawno T, et al. Effects of umbilical cord blood cells, and subtypes, to reduce neuroinflammation following perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Journal of Neuroinflammation* 2018, 15:47.
23. Tsuji M, Sawada M, Watabe S, Sano H, Kanai M, Tanaka E et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Scientific Reports*, 2020, 10:4603.
24. Chang Y, Lin S, Li Y, Liu S, Ma T, Wei W. Umbilical cord blood CD34+ cells administration improved neurobehavioral status and alleviated brain injury in a mouse model of cerebral palsy. *Child's Nervous System*, 2021, 37:2197–2205.
25. Choi JI, Choi JW, Shim KH, Choung JS, Kim HJ. Sim, H.R et al. Synergistic Effect in Neurological Recovery via Anti-Apoptotic Akt Signaling in Umbilical Cord Blood and Erythropoietin Combination Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11995
26. Laskowitz DT, Bennett ER, Durham RJ, Volpi JJ, Wiese JR, Rankel M et al. Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase I Safety Study. *Stem cells translational medicine* 2018; 7:521–529.
27. Gu J, Huang L, Zhang C, Wang Y, Zhang R, Tu Z et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial. *Stem Cell Research & Therapy* 2020, 11:43.
28. Allewelt H, Taskindoust M, Troy J, Page K, Wood S, Suhag Parikh et al. Long-Term Functional Outcomes after Hematopoietic Stem Cell Transplant for Early Infantile Krabbe Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (2018) 2233-2238.

29. Zhang Y-T, He K-J, Zhang J-B, Ma Q-H, Wang F, Liuet C-F. Stem Cell Research & Therapy, 2021, 12:210
30. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. Orthopedic Reviews. 2022;14(3).