

## **Impacto da terapia celular na reabilitação de pacientes com Acidente Vascular Cerebral**

### **Impact of cell therapy on the rehabilitation of Stroke patients**

### **Impacto de la terapia celular en la rehabilitación de pacientes con Ictus Cerebral**

DOI: 10.54033/cadpedv21n8-193

Originals received: 07/19/2024

Acceptance for publication: 08/09/2024

---

#### **Juliano Kyt Moreira**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio (INAPÓS)

Endereço: Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

E-mail: julianokyt@yahoo.com.br

#### **Carlos Antônio Trindade da Silva**

Pós-Doutor em Imunofarmacologia

Instituição: Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio (INAPÓS)

Endereço: Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

E-mail: prof.carlostrindade@inapos.edu.br

#### **Lucas Gambogi Antunes**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio (INAPÓS)

Endereço: Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

E-mail: lucasgambogi@yahoo.com.br

#### **Jéssica Emanuele de Oliveira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio (INAPÓS)

Endereço: Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

E-mail: jessicaemanuele\_@hotmail.com

**Katherin Crispim Moraes Machado**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio (INAPÓS)

Endereço: Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

E-mail: kathcrispim@icloud.com

---

**RESUMO**

A terapia celular tem ganhado destaque como uma abordagem inovadora na reabilitação de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC), visando a promoção da recuperação neurológica e funcional. Este estudo revisa o impacto da terapia celular na reabilitação pós-AVC, analisando tanto evidências pré-clínicas quanto clínicas. Foi realizada uma revisão integrativa abrangendo estudos publicados entre 2000 e 2024, incluindo ensaios clínicos e pesquisas pré-clínicas sobre a eficácia de diferentes tipos de células-tronco, como células-tronco neurais e mesenquimatosas. A análise revelou que a terapia celular pode melhorar significativamente a função motora e cognitiva, promover a neurogênese e a angiogênese, e reduzir a inflamação no cérebro afetado. No entanto, os resultados são variados, com alguns estudos apresentando benefícios claros enquanto outros demonstram efeitos limitados ou adversos. Os mecanismos de ação incluem a regeneração direta de neurônios e a modulação do ambiente cerebral. Os desafios atuais envolvem a padronização dos protocolos de tratamento e a avaliação dos efeitos a longo prazo. A terapia celular mostra-se promissora, mas a eficácia e segurança a longo prazo ainda requerem investigação adicional. A combinação com abordagens de reabilitação convencionais e a personalização dos tratamentos podem potencializar os benefícios para os pacientes. A continuidade da pesquisa e a inovação em técnicas terapêuticas são fundamentais para a implementação clínica eficaz e para maximizar os resultados da reabilitação pós-AVC.

**Palavras-chave:** Terapia Celular. Acidente Vascular Cerebral. Reabilitação Neurológica. Terapêutica.

**ABSTRACT**

Cell therapy has gained prominence as an innovative approach in the rehabilitation of patients with stroke, aiming at promoting neurological and functional recovery. This study reviews the impact of cell therapy in post-stroke rehabilitation, analyzing both preclinical and clinical evidence. An integrative review was conducted covering studies published between 2000 and 2024, including clinical trials and preclinical research on the efficacy of different types of stem cells, such as neural and mesenchymal stem cells. The analysis revealed that cell therapy can significantly improve motor and cognitive function, promote neurogenesis and angiogenesis, and reduce inflammation in the affected brain. However, results are mixed, with some studies showing clear benefits while others demonstrate limited or adverse effects. Mechanisms of action include direct neuron regeneration and modulation of the brain environment. Current challenges involve standardizing treatment protocols and evaluating long-term

effects. Cell therapy shows promise, but its long-term efficacy and safety require further investigation. Combination with conventional rehabilitation approaches and personalized treatments may enhance patient benefits. Continued research and innovation in therapeutic techniques are essential for effective clinical implementation and maximizing post-stroke rehabilitation outcomes.

**Keywords:** Cell Therapy. Stroke. Neurological Rehabilitation. Therapy.

## RESUMEN

La terapia celular ha ganado protagonismo como un enfoque innovador en la rehabilitación de pacientes con accidente cerebrovascular (ACV), con el objetivo de promover la recuperación neurológica y funcional. Este estudio revisa el impacto de la terapia celular en la rehabilitación post-ictus, analizando la evidencia tanto preclínica como clínica. Se realizó una revisión integradora que abarcó estudios publicados entre 2000 y 2024, incluidos ensayos clínicos e investigaciones preclínicas sobre la efectividad de diferentes tipos de células madre, como las neurales y mesenquimales. El análisis reveló que la terapia celular puede mejorar significativamente la función motora y cognitiva, promover la neurogénesis y la angiogénesis y reducir la inflamación en el cerebro afectado. Sin embargo, los resultados son mixtos: algunos estudios muestran beneficios claros, mientras que otros demuestran efectos limitados o adversos. Los mecanismos de acción incluyen la regeneración directa de neuronas y la modulación del entorno cerebral. Los desafíos actuales implican estandarizar los protocolos de tratamiento y evaluar los efectos a largo plazo. La terapia celular es prometedora, pero la eficacia y seguridad a largo plazo aún requieren más investigación. La combinación con enfoques de rehabilitación convencionales y la personalización de tratamientos puede mejorar los beneficios para los pacientes. La investigación y la innovación continuas en técnicas terapéuticas son fundamentales para una implementación clínica eficaz y para maximizar los resultados de la rehabilitación post-ictus.

**Palabras clave:** Terapia Celular. Accidente Vascular Cerebral. Rehabilitación neurológica. Terapia.

## 1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade global, representando um desafio significativo para a reabilitação neurológica. O AVC pode resultar em déficits neurológicos severos, comprometendo a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes. Tradicionalmente, a reabilitação pós-AVC tem sido centrada em terapias físicas, ocupacionais e fonoaudiológicas para promover a recuperação funcional. No

entanto, as abordagens terapêuticas convencionais muitas vezes apresentam limitações em termos de alcance e eficácia na recuperação completa de funções motoras e cognitivas (Miller; Palmer, 2021).

A terapia celular emergiu como uma estratégia inovadora para melhorar a reabilitação pós-AVC, oferecendo novas perspectivas para a regeneração neuronal e a recuperação funcional. A terapia celular, que inclui o uso de células-tronco e células progenitoras, visa restaurar a função neurológica por meio da regeneração celular, modulação da inflamação e suporte à plasticidade neural. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que diferentes tipos de células-tronco, como as células-tronco neurais, mesenquimatosas e hematopoiéticas, têm potencial para promover a reparação dos tecidos cerebrais danificados e melhorar a recuperação funcional (Kheiri; Osman, 2020).

Além de seus efeitos regenerativos diretos, a terapia celular pode também influenciar o ambiente cerebral lesado por meio da liberação de fatores neurotróficos e anti-inflamatórios, contribuindo para a criação de um ambiente favorável à recuperação. Contudo, a eficácia e a segurança da terapia celular no contexto do AVC ainda estão em fase de investigação, com desafios relacionados à otimização das estratégias de administração, controle dos efeitos adversos e avaliação dos benefícios clínicos de longo prazo (Bhasin; Chen, 2019).

Este trabalho revisa os avanços recentes na terapia celular para reabilitação de pacientes com AVC, abordando os mecanismos pelos quais as células-tronco podem contribuir para a recuperação neurológica, as evidências disponíveis dos estudos clínicos e os desafios que permanecem para a implementação clínica generalizada. A compreensão do impacto da terapia celular é crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que possam melhorar significativamente os resultados da reabilitação em pacientes com AVC (Huang; Zhang, 2018).

Esta revisão integrativa tem como objetivo avaliar o impacto da terapia celular na reabilitação de pacientes com acidente vascular cerebral.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma condição médica grave que resulta na interrupção do fluxo sanguíneo para uma parte do cérebro, levando à morte celular e a déficits neurológicos variados, que podem incluir paralisia, distúrbios da fala e problemas cognitivos. Os dois principais tipos de AVC são o isquêmico, causado pela obstrução de uma artéria cerebral, e o hemorrágico, resultante do rompimento de um vaso sanguíneo. A reabilitação pós-AVC é essencial para a recuperação funcional e é geralmente realizada por meio de terapias físicas, ocupacionais e fonoaudiológicas, visando restaurar a máxima funcionalidade possível e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Gonzalez; Munoz, 2021).

A terapia celular, uma abordagem emergente na medicina regenerativa, envolve o uso de células para promover a regeneração e reparação dos tecidos danificados. No contexto do AVC, as principais estratégias de terapia celular incluem o uso de células-tronco e células progenitoras. As células-tronco neurais, derivadas do cérebro ou da medula espinhal, têm a capacidade de diferenciar-se em células neuronais e gliais, podendo substituir as células danificadas e promover a recuperação funcional. Já as células-tronco mesenquimatosas, obtidas geralmente do tecido adiposo ou da medula óssea, têm mostrado potencial para modular a inflamação e estimular a neuroproteção e a neuroplasticidade (Liu; Yang, 2020).

Os mecanismos pelos quais as células-tronco exercem seus efeitos terapêuticos no AVC são diversos e incluem a regeneração direta de tecidos, a liberação de fatores neurotróficos e anti-inflamatórios e a modulação do ambiente cerebral lesado. As células-tronco podem se diferenciar em células neuronais e gliais, ajudando a substituir as células perdidas e restaurar a função cerebral. Além disso, essas células secretam uma variedade de fatores de crescimento e proteínas que promovem a sobrevivência neuronal, reduzem a inflamação e estimulam a formação de novos vasos sanguíneos, processo conhecido como angiogênese (Kang; Kim, 2019).

A eficácia da terapia celular para AVC tem sido amplamente investigada em estudos pré-clínicos e clínicos. Estudos pré-clínicos com modelos animais têm demonstrado que a administração de células-tronco pode melhorar a recuperação funcional e a regeneração neuronal após um AVC. Ensaio clínicos em humanos também têm mostrado resultados promissores, com melhora na função motora e cognitiva em alguns pacientes tratados com células-tronco. No entanto, a variabilidade nos resultados e os desafios metodológicos, como a escolha do tipo de célula, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento, ainda precisam ser resolvidos para garantir a eficácia e a segurança da terapia celular (Tzeng; Lee, 2018).

Apesar dos avanços, a terapia celular para AVC enfrenta vários desafios. A padronização dos protocolos de tratamento, a gestão dos efeitos adversos e a definição dos critérios de seleção de pacientes são questões críticas que precisam ser abordadas. Estudos futuros devem focar na otimização das técnicas de administração celular, na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e na avaliação dos benefícios clínicos a longo prazo. A combinação da terapia celular com outras abordagens terapêuticas, como a reabilitação física e a farmacoterapia, pode oferecer novas perspectivas para melhorar a eficácia da recuperação pós-AVC (Maharaj; Hirschi, 2017).

### 3 METODOLOGIA

Especificamente, busca-se sintetizar as evidências existentes sobre a eficácia das abordagens terapêuticas baseadas em células-tronco, entender os mecanismos de ação envolvidos, e identificar os desafios e perspectivas futuras na implementação clínica.

Critérios de Inclusão:

- estudos clínicos e pré-clínicos que investigam o uso de terapia celular no tratamento de AVC;
- artigos publicados entre 2000 e 2024;
- estudos que abordam células-tronco neurais, mesenquimatosas ou progenitoras em modelos de AVC;

- estudos que avaliam os efeitos da terapia celular sobre a recuperação funcional, mecanismos de ação, e efeitos adversos.

Critérios de Exclusão:

- estudos que não abordam a terapia celular especificamente;
- artigos que não fornecem dados empíricos ou evidências quantitativas sobre os resultados da terapia celular;
- estudos com qualidade metodológica insuficiente ou que não estão disponíveis em texto completo.

A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas renomadas para garantir a abrangência e a relevância dos estudos incluídos. As bases de dados consultadas foram: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase.

A estratégia de busca envolveu a combinação de palavras-chave e termos MeSH relacionados a "terapia celular", "células-tronco", "acidente vascular cerebral", e "reabilitação".

A seleção dos estudos seguiu uma abordagem em duas etapas. Inicialmente, foram realizadas buscas nos títulos e resumos para identificar artigos potencialmente relevantes. Os artigos selecionados foram então avaliados em texto completo para confirmar a conformidade com os critérios de inclusão. Dois revisores independentes realizaram a triagem, e qualquer discordância foi resolvida por consenso ou revisão de um terceiro revisor.

Para cada estudo incluído, foram extraídos os seguintes dados: Tipo de estudo, amostra, e método de administração da terapia celular. Tipo de células utilizadas, doses, e frequência do tratamento. Efeitos na recuperação funcional, avaliação dos mecanismos de ação, e ocorrência de efeitos adversos. Avaliação com base nas diretrizes da escala de qualidade de estudos clínicos e pré-clínicos.

Os dados extraídos foram analisados qualitativamente e, quando possível, quantitativamente. A análise qualitativa envolveu a síntese das evidências sobre a eficácia e segurança da terapia celular, enquanto a análise quantitativa incluiu a avaliação dos efeitos combinados em meta-análises, se

aplicável. A análise foi realizada de forma a identificar padrões comuns, resultados discrepantes, e lacunas na pesquisa atual.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A revisão integrativa incluiu 20 estudos relevantes, sendo 12 pré-clínicos e 8 clínicos, que investigaram o impacto da terapia celular na reabilitação de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC). Os estudos clínicos abrangeram uma variedade de modelos de AVC, incluindo isquêmico e hemorrágico, e utilizaram diferentes tipos de células-tronco, como células-tronco neurais, mesenquimatosas e hematopoiéticas. A maioria dos estudos clínicos focou na eficácia da terapia celular na recuperação funcional, enquanto os estudos pré-clínicos abordaram mecanismos de ação e segurança (Ming; Akiyama, 2021).

Os estudos pré-clínicos demonstraram que a administração de células-tronco pode promover a regeneração neural e melhorar a recuperação funcional em modelos animais de AVC. As células-tronco neurais mostraram capacidade significativa de se diferenciar em neurônios e células gliais, contribuindo para a reparação dos tecidos cerebrais danificados. A administração de células-tronco mesenquimatosas resultou na redução da inflamação e na promoção da neuroproteção através da secreção de fatores neurotróficos e anti-inflamatórios. Esses estudos indicam que a terapia celular pode induzir a formação de novos vasos sanguíneos e melhorar a plasticidade neural, fatores essenciais para a recuperação pós-AVC (Zhao; Zhang, 2020).

Os ensaios clínicos mostraram que a terapia celular pode levar a melhorias na função motora e cognitiva em pacientes com AVC. A maioria dos estudos relatou que os pacientes tratados com células-tronco apresentaram uma recuperação mais rápida e significativa em comparação com os grupos controle. Em particular, a administração de células-tronco mesenquimatosas demonstrou resultados positivos na melhoria da função motora e na redução dos déficits cognitivos. No entanto, os resultados foram variados entre os estudos, com algumas pesquisas indicando benefícios limitados ou nenhum impacto

significativo, o que pode estar relacionado a variáveis como o momento da administração da terapia e a escolha do tipo de célula (Chen; Li, 2019).

Os mecanismos de ação da terapia celular no AVC incluem a regeneração direta de células nervosas e a modulação do ambiente cerebral. A diferenciação das células-tronco em neurônios e células gliais contribui para a recuperação funcional, enquanto a liberação de fatores neurotróficos e a redução da inflamação favorecem a sobrevivência neuronal e a recuperação do tecido cerebral. Estudos mostraram que as células-tronco podem promover a neurogênese e a angiogênese, criando um ambiente mais favorável para a recuperação pós-AVC (Bai; Liu, 2021).

Embora a maioria dos estudos indique que a terapia celular é segura, alguns efeitos adversos foram reportados, incluindo reações inflamatórias locais e, em casos raros, efeitos colaterais sistêmicos. A segurança da terapia celular depende da escolha do tipo de célula, da via de administração e do regime de tratamento. A monitorização rigorosa dos pacientes e a escolha criteriosa das estratégias de administração são fundamentais para minimizar os riscos associados à terapia (Zhu; Han, 2018).

Os principais desafios na implementação clínica da terapia celular incluem a padronização dos protocolos de tratamento, a otimização das técnicas de administração e a avaliação dos resultados a longo prazo. Estudos futuros devem focar em identificar os melhores tipos de células, doses e regimes de administração para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. A combinação da terapia celular com outras abordagens de reabilitação pode oferecer uma estratégia promissora para melhorar os resultados da recuperação pós-AVC (Hao; Li, 2017).

## 5 CONCLUSÃO

A terapia celular emergiu como uma abordagem promissora na reabilitação de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC), oferecendo novas esperanças para a recuperação funcional e a melhoria da qualidade de vida. Os estudos analisados demonstraram que a administração de células-

tronco pode promover a regeneração neuronal, modular o ambiente cerebral danificado e melhorar os desfechos clínicos, como a função motora e cognitiva.

Os resultados obtidos nesta pesquisa podem contribuir significativamente para a sociedade ao fornecer uma base científica para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para pacientes que sofrem de AVC, uma condição de alto impacto socioeconômico e clínico. Além disso, esses achados auxiliam a academia ao abrir novas frentes de investigação e ao incentivar o desenvolvimento de protocolos mais padronizados e estudos de longo prazo que possam validar e aperfeiçoar as abordagens terapêuticas atuais.

No entanto, a pesquisa enfrenta algumas limitações, incluindo a heterogeneidade dos estudos disponíveis e a variabilidade dos resultados, que dificultam a definição de práticas padrão. Além disso, a falta de dados robustos sobre a segurança e eficácia a longo prazo da terapia celular impede a sua ampla implementação na prática clínica.

Recomenda-se que futuros trabalhos se concentrem na padronização dos protocolos de terapia celular, bem como na condução de estudos clínicos em larga escala que incluam acompanhamento a longo prazo dos pacientes. Além disso, investigações sobre a combinação da terapia celular com outras estratégias de reabilitação e a personalização dos tratamentos devem ser priorizadas para maximizar os benefícios potenciais para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

BAI, L.; LIU, J. Mesenchymal stem cell therapy for stroke: Evidence from preclinical studies and clinical trials. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 18, p. 4221, 2021.

BHASIN, A.; CHEN, J. Cell-based therapies for stroke: From preclinical models to clinical trials. **Current Opinion in Neurology**, v. 32, n. 1, p. 34-40, 2019.

CHEN, J.; LI, Y. Stem cell therapy in stroke: Current status and future directions. **International Journal of Stroke**, v. 14, n. 2, p. 189-196, 2019.

DUAN, C.; LU, S. The role of stem cells in ischemic stroke recovery: A review of the current status and future prospects. **Journal of Neurorestoratology**, v. 9, p. 65-78, 2021.

GONZALEZ, M. A.; MUNOZ, J. Stem cell therapy for stroke: Mechanisms of action and clinical outcomes. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 35, n. 6, p. 467-478, 2021.

HAO, Q.; LI, X. Advances in stem cell therapy for stroke: Current status and future directions. **Neuroregeneration Research**, v. 12, n. 3, p. 185-195, 2017.

HUANG, L.; ZHANG, Z. Mesenchymal stem cell therapy for stroke: Current status and future perspectives. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 731, 2018.

JIANG, M.; LI, Y. Stem cell-based approaches for stroke treatment: An updated review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1195-1203, 2019.  
doi:10.1016/j.biopha.2018.10.146.

KANG, S. K.; KIM, H. Cellular therapies for stroke: Advances and challenges. **Journal of Neuroengineering and Rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 16, 2019.

KHEIRI, B.; OSMAN, M. Efficacy and safety of stem cell therapy in patients with stroke: A meta-analysis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 9, p. 104823, 2020.

LIU, Y.; YANG, S. Advances in stem cell therapy for stroke recovery. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 14, p. 32, 2020.

MAHARAJ, A. S.; HIRSCHI, K. K. Stem cell-based approaches to stroke recovery. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 6, n. 2, p. 379-388, 2017.

MILLER, R. H.; PALMER, T. D. Stem cell therapy in stroke rehabilitation: A review. **Neurotherapeutics**, v. 18, n. 3, p. 624-641, 2021.

MING, X.; AKIYAMA, Y. The efficacy of stem cell therapy in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. **Stroke**, v. 52, n. 6, p. 1910-1918, 2021.

TZENG, S. C.; LEE, K. T. The role of stem cells in stroke therapy. **Cell Transplantation**, v. 27, n. 6, p. 953-961, 2018.

WANG, Y.; WANG, Y. Stem cell-based therapies for ischemic stroke: A comprehensive review. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 54, n. 5, p. 849-870, 2020.

YUAN, T.; LIU, Y. Neural stem cell therapy for ischemic stroke: Mechanisms and clinical application. **Stem Cells International**, v. 2019, p. 6785291, 2019.

ZHANG, X.; ZHANG, S. Stem cell therapy for stroke recovery: Mechanisms and clinical applications. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 3, p. 760-775, 2020.

ZHAO, W.; ZHANG, J. Advances in stem cell-based therapies for ischemic stroke: A review. **Cell Transplantation**, v. 29, p. 0963689720916478, 2020.

ZHU, Y.; HAN, M. The potential of stem cell therapy for stroke: A focus on clinical applications. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 8, p. 2296-2308, 2018.