

## O potencial terapêutico das células-tronco na Doença de Alzheimer

The therapeutic potential of stem cells in Alzheimer's Disease

El potencial terapéutico de las células madre en la Enfermedad de Alzheimer

Recebido: 12/05/2023 | Revisado: 22/05/2023 | Aceitado: 23/05/2023 | Publicado: 28/05/2023

### **Marina Guedes Almino Pessoa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0832-138X>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: ninaguedes2002@gmail.com

### **Clarissa Ribeiro Ferraz**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4840-1559>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: clarissarferraz@gmail.com

### **Eduardo Lamprea de Albuquerque**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4548-8166>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: dudulamprea@gmail.com

### **Júlia Dantas Bruno Barroso**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2162-8370>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
Email: jujudantas7@gmail.com

### **Luísa Gama Vilar**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7245-8780>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: luisagamav@icloud.com

### **Luísa Lavôr de Alencar Barros**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9919-811X>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: luisalavor04@gmail.com

### **Luísa Nogueira Borba**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5572-0615>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
Email: luisa.nogueira21@gmail.com

### **Pedro Eduardo Sotero de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3916-3059>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: pedroemelo04@gmail.com

### **Rafael Lopes Falcão Souto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5523-5508>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: rafaelfalcao226@gmail.com

### **Manuela Barbosa Rodrigues de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7773-100X>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: manu.brsouza@gmail.com

### **Resumo**

As células-tronco são conhecidas por sua alta capacidade de regeneração e de diferenciação nos diversos tecidos do corpo, sendo elas divididas em quatro tipos: embrionárias, neurais, pluripotentes induzidas e mesenquimais. A partir disso, é possível analisar o potencial terapêutico desses tipos celulares em doenças neurodegenerativas, mais especificamente, a Doença de Alzheimer (DA). Desse modo, foi realizada uma revisão integrativa com os objetivos de descrever a contribuição e os principais métodos de uso das células-tronco no tratamento da Doença de Alzheimer testados e utilizados atualmente, bem como discutir a eficácia e a viabilidade deles. Nesse contexto, com o esperado envelhecimento populacional, essa patologia tende a acometer grande parte da população mundial. Na DA, a ação terapêutica dessas células pode ser, principalmente, na redução dos seus efeitos fisiopatológicos. Isso acontece por meio de mecanismos bioquímicos, que têm como prognóstico promissor a diminuição de disfunções cognitivas e de memória, de acordo com testes realizados em camundongos. Assim, a partir da análise desses estudos e testes, foi possível reconhecer a importância de aprimorar e direcionar essas pesquisas para a Doença de Alzheimer, uma das principais causas de demência, de acordo tanto com os mecanismos fisiopatológicos dessa enfermidade, quanto com as vantagens e desvantagens de cada tipo de célula-tronco.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Células-tronco; Peptídeos beta-Amiloides.

### Abstract

Stem cells are known for their high ability to regenerate and differentiate in different body tissues, and they are divided into four types: embryonic, neural, induced pluripotent and mesenchymal. From this, it is possible to analyze the therapeutic potential of these cell types in neurodegenerative diseases, more specifically, Alzheimer's Disease (AD). Thus, an integrative review was conducted with the objectives of describing the contribution and main methods of stem cell use in the treatment of Alzheimer's disease currently tested and used, as well as discussing their efficacy and feasibility. In this context, with the expected aging of the population, this pathology tends to affect a large part of the world's citizens. In AD, the therapeutic action of these cells may be, mainly, to reduce its pathophysiological effects. This happens through biochemical mechanisms which have as a promising prognosis the reduction of cognitive and memory dysfunctions, according to tests performed in mice. Therefore, from the analysis of these studies and tests, it was possible to recognize the importance of improving and directing these researches towards Alzheimer's Disease, one of the main causes of dementia, according to both the pathophysiological mechanisms of this illness, as well as the advantages and disadvantages of each type of stem cell.

**Keywords:** Alzheimer disease; Stem cell; Amyloid beta-Peptides.

### Resumen

Las células madre son conocidas por su alta capacidad de regeneración y diferenciación en los diversos tejidos del organismo, y se dividen en cuatro tipos: embrionarias, neurales, pluripotentes inducidas y mesenquimales. A partir de ello, es posible analizar el potencial terapéutico de este tipo celular en enfermedades neurodegenerativas, más concretamente, en la Enfermedad de Alzheimer (EA). Así, se realizó una revisión integradora con el objetivo de describir la contribución y los principales métodos de uso de células madre en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer actualmente investigados y utilizados, así como discutir su efectividad y viabilidad. En ese contexto, con el envejecimiento poblacional esperado, esta patología tiende a afectar a gran parte de la población mundial. En la EA, la acción terapéutica de estas células puede consistir principalmente en reducir sus efectos fisiopatológicos. Esto sucede a través de mecanismos bioquímicos, que tienen un pronóstico prometedor en la reducción de disfunciones cognitivas y de memoria, según pruebas realizadas en ratones. Así, a partir del análisis de estos estudios y ensayos, fue posible reconocer la importancia de perfeccionar y orientar estas investigaciones hacia la Enfermedad de Alzheimer, una de las principales causas de demencia, tanto por los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, como por las ventajas y desventajas de cada tipo de célula madre.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Células madre; Péptidos beta-Amiloides.

## 1. Introdução

As células-tronco são tipos celulares que têm o potencial de recompor tecidos danificados e, assim, podem se diferenciar em células com funções muito especializadas, constituindo diferentes tipos de tecidos do corpo (Brasil, 2008). O estudo acerca do uso terapêutico dessas células iniciou-se no século XIX, pelos cientistas, na tentativa de encontrar cura para diversas doenças. Entretanto, apenas em 1998, nos Estados Unidos, o biólogo James Thomson, na Universidade de Wisconsin, extraiu células-tronco de embriões humanos e desenvolveu, pela primeira vez, uma linhagem em laboratório. (Bongso, et al., 2004)

O uso clínico das células-tronco apresenta-se como uma das principais esperanças da ciência no tratamento de doenças sem cura até o momento. Assim, elas são capazes de auxiliar no tratamento de certas patologias que acometem grande parte da população, como, por exemplo, o mal de Alzheimer, o mal de Parkinson e outras doenças degenerativas (Brasil, 2008).

Acerca disso, foi comprovado que as células-tronco possuem a capacidade de migrar para os locais de lesões, além de terem um efeito anti-inflamatório. Ademais, as terapias com essas células comprovaram que elas trazem imensos benefícios para o organismo do paciente, como o crescimento neuronal, a diminuição de radicais livres e a redução da apoptose (Bahmad, et al., 2021). Desse modo, é válido mencionar que o tratamento com as células-tronco consiste na aplicação delas diretamente no sangue do indivíduo que está sendo tratado. Assim, elas se instalam na medula óssea do paciente para começarem a produzir células sanguíneas e renovarem seu sistema imunológico. Com isso, células especializadas e saudáveis são formadas no organismo do paciente (Pereira, 2008).

Conforme dados divulgados pela OMS, a taxa de incidência da Doença de Alzheimer (DA), causa mais comum de demência, acomete cerca de 35,6 milhões de pessoas no cenário mundial, taxa essa que apresenta tendência a duplicar até o ano

de 2030 e, no Brasil, há cerca de 1,2 milhões de indivíduos acometidos. Além disso, é válido ressaltar que a maior parte das pessoas com a doença ainda não recebeu o diagnóstico médico e o tratamento necessário (Pedro, 2020). Por ser uma doença relacionada com a idade, o impacto da Doença de Alzheimer tende a aumentar com o envelhecimento populacional (Araújo, S., et al., 2023).

O tratamento convencional para a DA é feito, atualmente, por meio de medicações que estabilizam a progressão da doença. Logo, o estudo da clonagem terapêutica demonstra o uso das células-tronco visando a regeneração tecidual a partir da diferenciação induzida, limitando os danos neurodegenerativos (Tobbin, et al., 2021). Dessa forma, o aumento da incidência das doenças degenerativas na população mundial exacerba a importância do aperfeiçoamento dos estudos acerca do potencial terapêutico das células-tronco para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Neste contexto, a presente revisão propõe descrever a contribuição e os principais métodos de uso das células-tronco no tratamento da Doença de Alzheimer testados e utilizados atualmente, bem como discutir a eficácia e a viabilidade deles.

## 2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), que permite a compilação da análise ampla de dados sobre o tema escolhido, e podemos afirmar que:

É a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. A ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, deve gerar um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes (Souza et al., 2010).

Foi realizado baseando-se em 8 etapas: (1) Escolha da pergunta norteadora e objetivos a serem estudados; (2) busca na literatura; (3) seleção e análise dos artigos; (4) avaliação da qualidade metodológica; (5) síntese das pesquisas e dados analisados; (6) interpretação e debate acerca dos resultados obtidos; (7) avaliação da qualidade das evidências; (8) redação e publicação dos resultados.

Para a elaboração da pergunta norteadora deste estudo, baseando-se que a mesma deve ser específica, clara, explícita e operacional, definimos como tema central a Doença de Alzheimer e como alternativa de tratamento, o uso de células-tronco. Objetivando resultados positivos com a seguinte hipótese: "O potencial terapêutico das células-tronco na doença de Alzheimer".

Dessa forma, a presente RIL tem como pergunta norteadora: "Qual o potencial terapêutico das células-tronco na Doença de Alzheimer?"

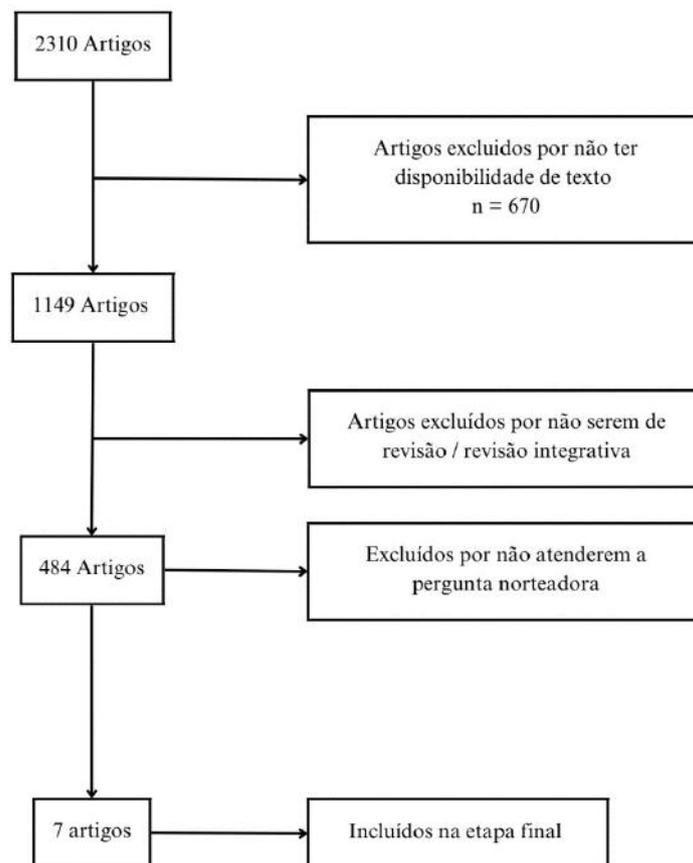
Logo em seguida, para construção e coleta de dados deste estudo, fez-se o uso das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e U.S National Library of Medicine (PubMed). Para delimitação das literaturas de interesse e elaboração do trabalho referido, foram descartados os artigos publicados fora do período temporal delimitado e as duplicadas. Quanto aos critérios de inclusão, foram utilizados os artigos publicados em inglês e português, que foram publicados nos últimos 6 anos (2017-2022).

Para busca dos artigos condizentes com o objetivo dessa RIL, foram utilizadas palavras-chaves indexadas aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): ("Alzheimer's disease"), and ("Stem cell"), and ("Amyloid beta-Peptides"). Todos foram combinados entre si pelo operador booleano AND.

Após a seleção, os artigos foram analisados a partir do instrumento adaptado do Critical Appraisal Skills Programme - CASP, que avalia 10 itens e, assim, estabelece a pontuação, sendo os itens: 1) objetivo; 2) adequação do método; 3) apresentação dos procedimentos teórico- metodológicos; 4) seleção adequada de amostra, 5) detalhamento da amostra; 6) relação entre

pesquisadores e pesquisados; 7) respeito aos aspectos éticos; 8) rigor na análise dos dados; 9) propriedade para discutir os resultados e 10) contribuições e limitações da pesquisa. Ao final da avaliação, os artigos estudados foram classificados em nível A (6 a 10 pontos), significando obter um viés reduzido e uma alta qualidade metodológica. Com isso, a seleção dos artigos foi organizada a partir da esquematização em formato de fluxograma.

**Figura 1** - Fluxograma da seleção dos artigos.

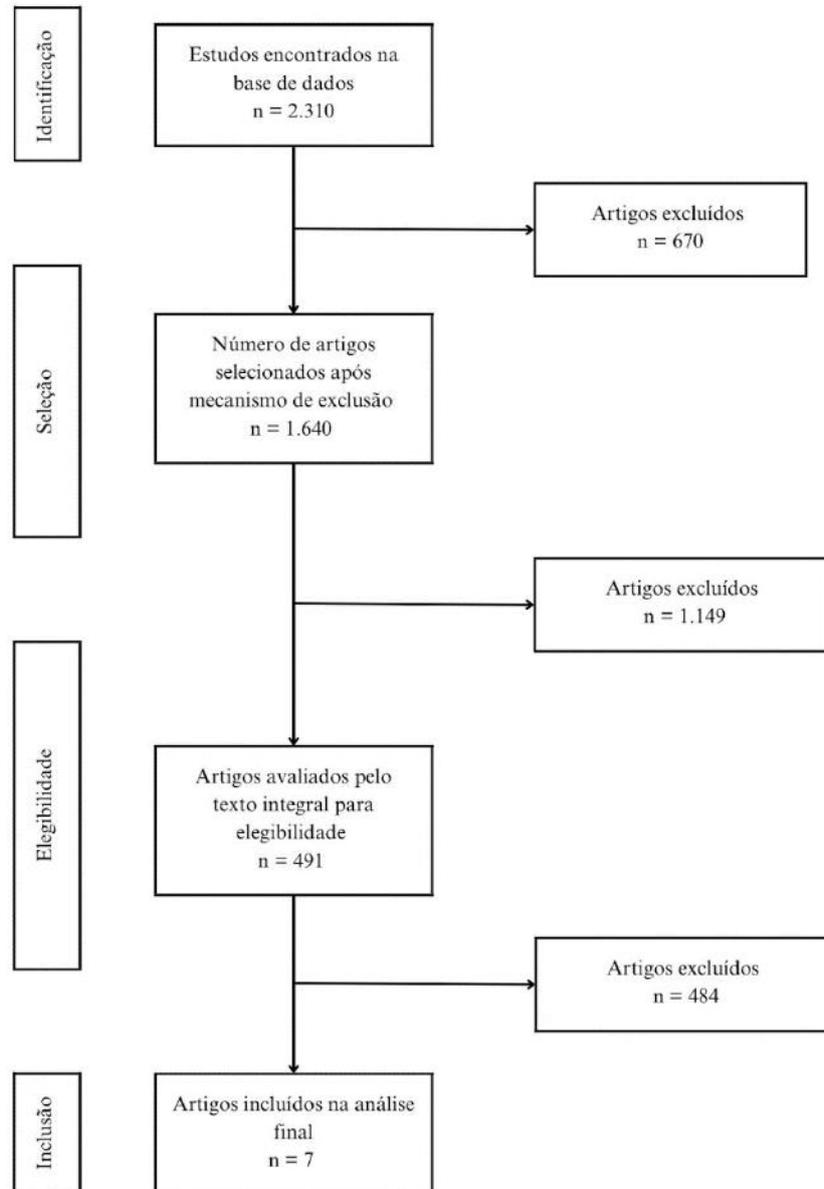


Fonte: Autores (2023).

### 3. Resultados

A partir dos 2310 estudos identificados por meio da base de dados, 1640 artigos foram selecionados após o mecanismo de exclusão, dos quais 1149 não atendiam ao critério de elegibilidade. Por conseguinte, após a avaliação integral do texto, foram excluídos 484 artigos, totalizando 7 artigos na análise final, como demonstrado no fluxograma a seguir.

**Figura 2** - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2023).

Conforme a classificação pelo Critical Appraisal Skills Programme - CASP, os artigos foram classificados como Nível A, devido ao viés reduzido e uma alta qualidade metodológica.

**Quadro 1** - Descrição sintetizada e níveis de evidência de cada estudo que compôs a revisão, segundo CASP adaptado. Recife - PE, 2023.

<b>Autor, ano</b>	<b>País de estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Principais achados</b>	<b>Evidência (CASP) adaptado</b>
Vasic, Verica; Barth, Kathrin; 2019	Alemanha	Transversal	Fornecer uma visão geral da patologia da Doença de Alzheimer, com análise da influência nos diferentes tipos de células neurais e gliais, além de resumir as estratégias atuais de tratamentos experimentais da DA com células-tronco e seu suposto uso futuro em ambientes clínicos.	Foi visto que a terapia com células-tronco revela um enorme potencial para o tratamento da DA. As análises pré-clínicas produziram resultados bem-sucedidos e abriram caminhos para ensaios clínicos, no entanto, são necessárias pesquisas adicionais que possam fornecer ferramentas de diagnóstico mais confiáveis.	A
Yanshree, Hau Jun Chan; Roy, Jaydeep; Lim-Tipoe, George; Fung, Man-Lung; Wei-Lim, Lee; 2021	China	Transversal	Discutir estudos pré-clínicos e ensaios clínicos sobre o potencial terapêutico de células-tronco humanas na Doença de Alzheimer.	Ao analisar estudos pré-clínicos, experimentos em roedores evidenciaram uma grande melhora nas funções cognitivas. Entretanto, mais ensaios clínicos são necessários para estabelecer sua eficácia e segurança em humanos.	A
Han, Fabin; Bi-Liyan-Qiao, Jianzhong; Arancio, Ottavio; 2020	China	Transversal	Explicar a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, além de estabelecer as diferenças entre os diferentes tipos de células-tronco e qual seu potencial terapêutico para o tratamento de doenças neurodegenerativas.	Concluiu-se que, apesar de avanços em testes pré clínicos, o tratamento com células-tronco ainda apresenta muitos obstáculos a serem superados por meio de estudos.	A
Duncan, Thomas; Valenzuela, Michael; 2017	Austrália	Transversal	Abordar características importantes acerca da Doença de Alzheimer e destacar a alta demanda pela busca de métodos terapêuticos alternativos para o tratamento, dando destaque para o potencial da terapia com células-tronco.	Existem inconsistências em testes pré clínicos na terapia de células-tronco, o que afeta os testes em humanos. Esse tratamento é considerado promissor, porém, ainda requer muito estudo por ser uma área de grande especificidade.	A
Duan, Yunxiao; Lyu, Linshuoshuo; Zhan, Siyan; 2017-2022	Suíça	Transversal	Sumarizar, de forma geral, as diferentes terapias com células-tronco para tratamento da Doença de Alzheimer com dados coletados de 2017 até 2022, destacando seu potencial e suas limitações.	Sugere aprofundamento de testes pré clínicos e estudos acerca das diferentes células-tronco e seu potencial terapêutico, visto que os 4 tipos de células tronco mostram-se promissoras em estudos laboratoriais.	A
Abdi, Sadaf; Javanmehr, Nima; Ghasemi-Kasman, Maryam; Yavarpour-Bali, Hanie; Pirzadeh, Marzieh; 2021	Irã	Transversal	Comparar a fisiopatologia do envelhecimento normal com o associado à Doença de Alzheimer. Com isso, analisa as questões indefinidas a respeito do tema e, a partir das abordagens terapêuticas e diagnósticas atuais baseadas no uso das CT, explicitando as vantagens e desvantagens de cada método e avaliação dos estudos clínicos em humanos do uso das células-tronco nos processos terapêuticos para a Doença de Alzheimer.	Papel das células-tronco e seus derivados crescendo no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento de doenças neurodegenerativas, mas, mesmo com resultados promissores em testes em animais, muitos estudos clínicos em pacientes com DA expressaram resultados desfavoráveis. Também evidencia o potencial dos derivados das CT no processo de diagnóstico precoce da doença.	A
Ahmad, Faizan; Sachdeva, Punya; 2022	Índia	Transversal	Possibilidades terapêuticas para a DA a partir das células-tronco, analisando todos os permeias das células-tronco, com seus tipos e variações de	Estabelecimento de um padrão para ensaios clínicos com CT em humanos baseado na capacidade máxima de diferenciação associada com moderação	A

			classificação e suas limitações e vantagens a partir da análise de estudos clínicos em andamento, vislumbrando a possibilidade da terapia com células-tronco ter uso consolidado no tratamento da DA no futuro.	no processo de segregação de células-tronco mesenquimais, sinalizando a não confirmação, por ora, da eficácia das células-tronco mesenquimais, logo, devendo-se considerar o tipo e fonte das CT utilizadas nos estudos. Além disso, evidenciou-se possíveis consequências negativas do processo, incluindo as questões éticas que englobam as CT.	
--	--	--	---	--	--

Fonte: Autores (2023).

#### 4. Discussão

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) realizou estimativas de que, em 2060, 25% da população brasileira terá 60 anos ou mais, enquanto o percentual de crianças será de apenas 15%. Nesse sentido, espera-se um envelhecimento populacional e, com isso, as doenças neurodegenerativas tornam-se mais comuns na população, sendo um grande desafio à saúde pública. Assim, de acordo com o "The World Alzheimer Reports 2018", dos 200 subtipos de demência existentes, 50 a 60% dos casos são decorrentes da Doença de Alzheimer, que apresenta apenas cinco medicamentos disponíveis para o seu tratamento, mas nenhum é promissor. Dessa maneira, com o objetivo de encontrar uma terapia eficiente para amenizar os prejuízos dessa enfermidade, estudos a respeito do potencial terapêutico das células-tronco estão sendo realizados, uma vez que estas possuem um alto potencial de regeneração, reduzindo os danos e prolongando o avanço da Doença de Alzheimer, podendo ser um tratamento bastante promissor (Aishwarya, *et al.*, 2022).

Para entender o potencial terapêutico das células-tronco na doença de Alzheimer, é necessário compreender a fisiopatologia da DA no organismo. De acordo com o estudo de Alois Alzheimer, o qual analisou o cérebro de uma senhora de 51 anos que veio a óbito devido à DA, as principais características dessa patologia são a atrofia cerebral, presença de neurofibrilares, placas senis e perda neuronal. (Griffiths, *et al.*, 2023). Esses fenômenos ocorrem porque os fusos neurofibrilares resultam do acúmulo de pares de filamentos espiralados (PHF), que se associam a proteínas *tau*, provocando a fosforilação da célula, o que reduz a sua capacidade de polimerizar tubulina e se torna altamente insolúvel, conseqüentemente, vai haver a ruptura do citoesqueleto e morte neuronal. (Matias, I., *et al.*, 2021). Outro possível fenômeno relacionado à DA é a deposição de b-amiloide, que provoca a fosforilação anormal da *tau*, uma vez que a formação de placas senis se dá por meio do depósito de b-amiloide associadas a células neuronais distróficas, micróglia e astrócitos (Borges, *et al.*, 2019).

A partir disso, é necessário compreender as características histopatológicas da Doença de Alzheimer que são marcadas pela presença de depósitos fibrilares amiloidais, produção anormal excessiva da proteína *tau*, redução neuronal sináptica e consequentes quadros de inflamação. Essa patologia evidencia a degeneração e a inibição dos neurônios e marcadores colinérgicos, a diminuição da formação das enzimas acetilcolinesterase e da colina acetiltransferase presentes no córtex cerebral, resultando num quadro de demência, aparecimento do acúmulo de placas senis e o possível óbito precoce do indivíduo (Borges, *et al.*, 2019).

Nesse sentido, percebe-se que a terapia com células-tronco para a Doença de Alzheimer, mesmo que ainda esteja em suas fases iniciais, possui vários elementos que devem ser considerados ao fazer planos para o futuro. Assim, é importante identificar a técnica mais viável de células-tronco e transplante de acordo com a fisiopatologia da DA, levando em consideração algumas preocupações críticas, como a diferenciação, proliferação, integração, migração celular e a forma de introdução das células-tronco no corpo humano.

Acerca disso, é válido analisar as vantagens e desvantagens de cada tipo celular. As células-tronco embrionárias, pluripotentes e de auto-renovação ilimitada, possuem um alto potencial terapêutico pela capacidade de produzir neurônios

colinérgicos *in vitro*, mas sua diferenciação pode ocorrer em qualquer direção e levar a neoplasias ou terátomos. (Muotri, A. R., 2010). Já as neurais, CT adultas e multipotentes, têm uma capacidade de diferenciação mais limitada, mas podem ser úteis em estratégias de reparo tanto endógenas quanto exógenas, visto que elas agem induzindo diretamente a neurogênese e diminuindo a fosforilação da *tau* e os níveis de b-amilóide. Dessa maneira, após a testagem, essas células neurais promoveram a melhora da função cognitiva e atividade física de camundongos idosos (Vasic, *et al.*, 2019).

As CT pluripotentes induzidas, manipuladas *in vitro* e apresentando possibilidade de transplante autólogo, também podem reduzir a deposição dessas placas de amilóide se diferenciando em neurônios colinérgicos, sendo uma das melhores ferramentas para estudar a patologia da DA e rastrear drogas terapêuticas. Entretanto, apresentam limitações em termos de doenças relacionadas à DA e de fenótipos patológicos de neurônios gerados (Aboul-Soud, *et al.*, 2021). Por fim, tem-se também as CT adultas mesenquimais, as quais podem ser manipuladas para superexpressar citocinas que exibem efeitos regenerativos em modelos de DA, agindo tanto na redução da deposição de b-amilóide quanto na fosforilação da *tau*. Elas, apesar de terem uma diferenciação neural um pouco limitada em comparação às outras células-tronco, são promissoras por diversos fatores, mas, principalmente, pela possibilidade de serem aplicadas por via intravenosa, pois essas células são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e chegar ao local da lesão, o que oferece enormes benefícios em relação aos mecanismos imunorreguladores e anti-inflamatórios (Vasic, *et al.*, 2019).

Com isso, pode-se afirmar que o uso das células-tronco possibilita crescentes melhorias no tratamento e no diagnóstico da Doença de Alzheimer por seu potencial de substituir neurônios perdidos e de modular diferentes nichos celulares, podendo ser realizado a partir de reparos endógenos e transplantes exógenos. No que diz respeito à terapia por células-tronco endógenas, o mecanismo atua a partir da melhora na proliferação, na migração e na diferenciação das células-tronco neurais residentes do sistema nervoso. Em relação à terapia exógena, há transferência autóloga ou alogênica de células-tronco, incluindo células-tronco mesenquimais, embrionárias e pluripotentes induzidas, em humanos ou animais, no intuito de reforçar o processo de reparo de circuitos neurais lesados e promover a restauração de suas funções (Abdi, S. *et al.*, 2022).

Por conseguinte, a partir dos resultados de inúmeros estudos, os pesquisadores perceberam que as células-tronco, especialmente as mesenquimais, são capazes de interromper drasticamente a progressão da Doença de Alzheimer em camundongos, os quais mostraram uma melhora considerável nos testes cognitivos e de memória. Desse modo, os estudiosos perceberam que os camundongos de controle tinham uma quantidade mais elevada de cargas de placa amilóide em seu hipocampo, enquanto os animais tratados com células-tronco mesenquimais derivadas de vesículas extracelulares possuíam cargas bastante reduzidas dessas placas. Já em relação a alguns testes pré-clínicos em células humanas, observou-se que foi possível produzir neurônios colinérgicos *in vitro*, muito relacionados à fisiopatologia da Doença de Alzheimer (Ahmad, *et al.*, 2022).

Em suma, o número de pesquisas sobre células-tronco humanas aumentou formidavelmente durante os últimos anos, assegurando ainda mais o potencial terapêutico dessas células. Como comprovado em estudos pré-clínicos, tratamentos em camundongos com a Doença de Alzheimer demonstraram, com sucesso, a melhora de funções cognitivas e do déficit de memória. Porém, com a progressão das pesquisas, diversas limitações no emprego de células-tronco foram reveladas. Preocupações como a complexidade da programação e reprogramação de CT e a possibilidade de alterações nos circuitos neurais do paciente durante o tratamento, por exemplo, devem ser consideradas. Por fim, a realização de mais testes clínicos é necessária para maximizar a efetividade de células-tronco e garantir a segurança em humanos (Chan, *et al.*, 2021).

## 5. Conclusão

Com o aumento da população acometida pelas patologias neurodegenerativas, foi avaliada a necessidade de ampliar e de aprimorar os estudos acerca das formas terapêuticas com a capacidade de reduzir os danos consequentes dessas doenças, que

geram distúrbios sistêmicos nos indivíduos. Concluiu-se que é importante o investimento em pesquisas mais aprofundadas e específicas para a Doença de Alzheimer, que tende a aumentar com o envelhecimento populacional.

Para um maior aproveitamento do potencial terapêutico dessas células, sugere-se que as pesquisas futuras busquem um enfoque maior nas células-tronco mesenquimais, que, de acordo com os estudos analisados, apesar de terem uma diferenciação neural um pouco limitada, são de fácil manipulação, podendo ser aplicadas de maneira endovenosa e apresentando uma boa resposta às doenças neurodegenerativas. Assim, para proporcionar melhores prognósticos para a população afetada pelas doenças neurodegenerativas, deve-se trabalhar com os recursos necessários para realizar pesquisas, preencher lacunas e desenvolver técnicas fundamentais no diagnóstico precoce e na luta contra o avanço da Doença de Alzheimer.

Portanto, observa-se a importância de potencializar investimentos e incentivos para possibilitar novas pesquisas que proporcionem uma análise e aporte de evidências científicas, reconhecendo a existência de vários estudos promissores, que poderiam se complementar. Logo, esse estudo conclui que unir essas pesquisas e destinar subsídios para os testes é a melhor alternativa de avançar para a viabilidade de uso desses métodos na melhora do prognóstico dos pacientes acometidos pela DA.

## Referências

- Abdi, S., *et al* (2022). Stem Cell-based Therapeutic and Diagnostic Approaches in Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 20 (6), 1093-1115.
- Aboul-Soud, M., *et al* (2021). Induced pluripotent stem cells (iPSCs) - Roles in regenerative therapies, disease modeling and drug screening. *Cells*, 10 (9), 2319.
- Ahmad, F., & Sachdeva, P., (2022). A Consolidated Review On Stem Cell Therapy for Treatment and Management of Alzheimer's Disease. *Aging Med*. 5 (1), 182-190.
- Aishwarya, L., Arun, D., & Kannan, S. (2022). Stem Cells as a Potential Therapeutic Option for Treating Neurodegenerative Diseases. *Current stem cell research & therapy*, 17(7), 590-605.
- Araújo, S., *et al* (2023). Alzheimer's disease in Brazil: an epidemiological analysis between 2013 and 2022. *Research, society and development*, 12 (2), 1-8.
- Bahmad, H., *et al* (2021). Stem cells: in sickness and health. *Stem cell research & therapy*, 16 (3), 262-276.
- Bongso, A., & Richards, M. (2004). History and perspective of stem cell research. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18 (6), 827-842.
- Borges, G. A. & Macedo, S. A. (2019). Terapia genética: uma possível cura para o Alzheimer. *Revista Saúde em Foco*, 11 (1), 197-209.
- Brasil, (2010). Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil. *Revista Saúde Pública*, 44 (4), 763-764.
- Chan, H. J., *et al* (2021). Therapeutic Potential of Human Stem Cell Implantation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 22 (18), 1-27.
- Duan Y., Lyu L., & Zhan S. (2023). Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease: A Scoping Review for 2017-2022. *Biomedicine*, 11 (1), 120.
- Duncan, T., & Valenzuela, M. (2017). Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem cell research & therapy*, 8, 1-9.
- Griffiths, G., *et al* (2023). Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol*, 139, 13-23.
- Han, F., *et al* (2020). Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*, 1266, 39-55.
- Matias, I., *et al* (2021). Alzheimer's disease: impact on elderly's and caregiver's quality of life. *Research, society and development*. 10 (3), 1-9.
- Muotri, A. R. (2010). Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas. *Estudos Avançados*, 24 (70), 71-79.
- Paiva, F. F., Pereira, *et al* (2020). Playful activities as a palliative therapeutic strategy to mitigate the chronic-degenerative processes of Alzheimer's disease. *Research, Society and Development*, 9 (7), e580974547
- Pedro, (2020). Doença de Alzheimer: saiba mais sobre a principal causa de demência no mundo. <https://informasus.ufscar.br/doenca-de-alzheimer-saiba-mais-sobre-a-principal-causa-de-demencia-no-mundo/>
- Pereira, L. V. (2008). A importância do uso das células tronco para a saúde pública. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 13, 7-14.
- Tobbin I. A., Costa K. M., Kucmanski D., *et al* (2021). Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4 (3), 14232-14244.
- Vasic, V., & Barth, K. (2019). Neurodegeneration and Neuro-Regeneration - Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (18), 1-21.