www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/3yr6bd66

# Potencial terapêutico das células-tronco no tratamento da doença de alzheimer: perspectivas biomédicas na medicina regenerativa

*Therapeutic potential of stem cells in alzheimer's disease*

Ingrid Gomes Costa[1]
Henrique Lanza[2]

## Resumo

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo comprometimento cognitivo e por alterações celulares e moleculares que afetam o funcionamento do sistema nervoso central. Diante das limitações das abordagens terapêuticas convencionais, as células-tronco têm despertado interesse como possibilidade de intervenção no contexto da medicina regenerativa. O presente estudo teve como objetivo analisar o potencial terapêutico das células-tronco no tratamento da Doença de Alzheimer, considerando seus mecanismos de ação, aplicações experimentais e limitações científicas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter exploratório e descritivo, realizada por meio de publicações disponíveis nas bases PubMed, SciELO, BVS e LILACS, considerando estudos publicados entre 2018 e 2026. Os resultados evidenciaram que as células estromais mesenquimais, as células-tronco neurais e as vesículas extracelulares apresentam possibilidades de atuação na neuroproteção, modulação da resposta inflamatória, redução do estresse oxidativo e preservação da integridade sináptica. Também foi identificada a contribuição das células pluripotentes induzidas para a modelagem da doença e investigação de potenciais intervenções. Entretanto, a predominância de evidências pré-clínicas, a ausência de padronização dos protocolos e as incertezas relacionadas à segurança e à eficácia ainda representam obstáculos à aplicação clínica. Conclui-se que as terapias celulares constituem uma perspectiva promissora para a pesquisa biomédica, embora sua utilização no tratamento da Doença de Alzheimer ainda dependa de estudos clínicos mais robustos.

**Palavras-Chave:** Neuroproteção; Neuroinflamação; Estresse oxidativo; Vesículas extracelulares.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive impairment and cellular and molecular changes that affect the functioning of the central nervous system. Given the limitations of conventional therapeutic approaches, stem cells have attracted interest as a potential intervention in the field of regenerative medicine. This study aimed to analyze the therapeutic potential of stem cells in the treatment of Alzheimer's disease, considering their mechanisms of action, experimental applications, and scientific limitations. This is an integrative literature review with a qualitative approach and exploratory and descriptive characteristics, based on publications available in the PubMed, SciELO, VHL, and LILACS databases, considering studies published between 2018 and 2026. The results demonstrated that mesenchymal stromal cells, neural stem cells, and extracellular vesicles

1 Faculdade de Ilhéus – Centro de Ensino Superior – Ilhéus – Bahia – Brasil. ORCID: não informado.
2 Faculdade de Ilhéus – Centro de Ensino Superior – Ilhéus – Bahia – Brasil. ORCID: não informado.

present potential applications in neuroprotection, modulation of inflammatory responses, reduction of oxidative stress, and preservation of synaptic integrity. The contribution of induced pluripotent stem cells to disease modeling and the investigation of potential interventions was also identified. However, the predominance of preclinical evidence, the lack of standardized protocols, and uncertainties regarding safety and efficacy remain obstacles to clinical application. It is concluded that cell-based therapies represent a promising perspective for biomedical research, although their use in the treatment of Alzheimer's disease still depends on more robust clinical studies.

**Keywords:** Neuroprotection; Neuroinflammation; Oxidative stress; Extracellular vesicles

## 1 Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) constitui uma das principais causas de demência e representa um importante problema de saúde pública, especialmente diante do envelhecimento populacional e do consequente aumento da ocorrência de doenças crônicas e neurodegenerativas. Trata-se de uma enfermidade progressiva que compromete gradualmente funções cognitivas essenciais, como memória, linguagem, raciocínio e capacidade funcional, levando à perda da autonomia e ao aumento da dependência dos indivíduos acometidos. Além das repercussões clínicas, a doença produz impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores, ampliando também a demanda por assistência especializada nos serviços de saúde (Cassilha et al., 2022; Rodrigues et al., 2021; Martins et al., 2025).

Do ponto de vista neuropatológico, a Doença de Alzheimer está associada a alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central, destacando-se a deposição extracelular de placas constituídas por peptídeo *β-amiloide* e a formação de emaranhados neurofibrilares relacionados à hiperfosforilação da proteína tau. Em condições fisiológicas, a proteína tau participa da estabilização dos microtúbulos neuronais e da manutenção do transporte intracelular. Entretanto, alterações em sua estrutura favorecem sua agregação anormal, comprometendo a função sináptica e contribuindo para a degeneração e morte neuronal observadas durante a progressão da doença (Cassilha et al., 2022; Rodrigues et al., 2021; Martins et al., 2025).

Além dessas alterações, a fisiopatologia da doença envolve mecanismos complexos, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção sináptica e alterações nos processos celulares responsáveis pela manutenção da homeostase neuronal. Apesar dos avanços científicos obtidos na compreensão desses processos, permanecem limitações importantes quanto às possibilidades terapêuticas, principalmente no que se refere à recuperação das estruturas neurais já comprometidas e à reversão dos danos estabelecidos (Ribeiro; Urbano, 2020; Raymundo; Loureiro, 2023).

Nesse contexto, a medicina regenerativa ganhou relevância por investigar estratégias capazes de atuar nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na degeneração tecidual. Entre essas possibilidades, destacam-se as terapias baseadas em células-tronco, caracterizadas pela capacidade de autorrenovação e diferenciação em diferentes tipos celulares, além da produção de substâncias capazes de modificar o microambiente tecidual. No sistema nervoso, essas propriedades têm sido relacionadas a possíveis efeitos neuroprotetores, imunomoduladores, anti-inflamatórios e regenerativos, tornando as células-tronco objeto de interesse crescente nas pesquisas sobre doenças neurodegenerativas (Gonçalves et al., 2023; Sousa et al., 2024).

Embora os resultados apresentados pela literatura científica demonstrem perspectivas relevantes, especialmente em estudos experimentais e pré-clínicos, a aplicação das células-tronco no tratamento da Doença de Alzheimer ainda apresenta desafios. Entre os principais obstáculos encontram-se a segurança biológica, a heterogeneidade dos tipos celulares empregados, as diferenças entre os protocolos de cultivo e administração, a definição da dose terapêutica adequada, a viabilidade das células após o transplante e a avaliação dos efeitos em longo prazo. Além disso, a extrapolação dos resultados obtidos em modelos experimentais para seres humanos permanece como um dos principais desafios para a consolidação dessa estratégia na prática clínica (Serafim; Silva; Bozzi, 2023; Sousa et al., 2024).

A importância da investigação dessa temática torna-se ainda mais evidente diante da magnitude epidemiológica das demências. No Brasil, aproximadamente 1,8 milhão de pessoas vivem com algum tipo de demência, correspondendo a cerca de 8,5% da população com 60 anos ou mais, com perspectiva de crescimento nas próximas décadas. No Nordeste, a prevalência apresenta valores expressivos, reforçando a importância do desenvolvimento de pesquisas relacionadas à prevenção, ao diagnóstico, ao acompanhamento e às possibilidades terapêuticas das doenças neurodegenerativas (Brasil, 2024).

No campo da Biomedicina, a temática apresenta relevância por integrar áreas como biologia celular e molecular, neurociência, imunologia, biotecnologia e medicina regenerativa. O profissional biomédico possui participação importante na investigação dos mecanismos fisiopatológicos das doenças, identificação de biomarcadores, desenvolvimento de pesquisas experimentais e aplicação de tecnologias relacionadas às terapias avançadas. Diante dessa problemática, o estudo foi orientado pelo seguinte questionamento: de que forma o uso de células-tronco pode contribuir para a modulação dos processos neurodegenerativos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no tratamento da Doença de Alzheimer sob a perspectiva da Biomedicina?

A realização deste estudo justificou-se pela necessidade de aprofundar e sistematizar o conhecimento científico disponível sobre as possibilidades terapêuticas relacionadas às células-tronco. Sob a perspectiva biomédica, a análise dessas evidências também possibilitou discutir a contribuição da medicina regenerativa para o avanço das pesquisas voltadas às doenças neurodegenerativas. Nesse sentido, o estudo teve como objetivo geral analisar o potencial terapêutico das células-tronco no tratamento da Doença de Alzheimer sob a perspectiva biomédica, considerando seus mecanismos de ação, aplicações experimentais e limitações científicas descritas na literatura. Dessa forma, a discussão dessas evidências fortalece a importância da pesquisa biomédica e da medicina regenerativa na busca por novas abordagens destinadas ao enfrentamento das doenças neurodegenerativas.

# 2 Referencial Teórico

## 2.1 Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e constitui a principal causa de demência na população idosa. Sua evolução está associada ao comprometimento gradual da memória e de outros domínios cognitivos, seguido por perda funcional e redução da autonomia nas atividades cotidianas. Entretanto, os conhecimentos acumulados nas últimas décadas demonstram que as alterações biológicas relacionadas à DA se iniciam muitos anos antes do aparecimento das manifestações clínicas, permitindo compreendê-la atualmente como um continuum entre uma fase biologicamente detectável, porém assintomática, e estágios progressivos de comprometimento cognitivo e funcional (Knopman et al., 2021; Jack et al., 2024).

A relevância dessa condição também pode ser observada no cenário epidemiológico brasileiro. O *Relatório Nacional sobre a Demência*, publicado pelo Ministério da Saúde, estimou que aproximadamente 1,8 milhão de brasileiros conviviam com algum tipo de demência, correspondendo a cerca de 8,5% da população com 60 anos ou mais. As projeções apontam crescimento expressivo nas próximas décadas em decorrência, sobretudo, do envelhecimento populacional, o que amplia os impactos sanitários, sociais e econômicos associados às doenças neurodegenerativas (Brasil, 2024). Nesse contexto, compreender os mecanismos fisiopatológicos da DA torna-se fundamental não apenas para o diagnóstico, mas também para o desenvolvimento de estratégias capazes de interferir em sua progressão.

Do ponto de vista biológico, duas alterações neuropatológicas permanecem como elementos centrais da DA: o acúmulo extracelular de peptídeos β-amiloides (Aβ), formando

placas amiloides, e a deposição intracelular de formas anormais da proteína tau, que originam os emaranhados neurofibrilares. A formação de Aβ decorre do processamento da proteína precursora amiloide por vias enzimáticas que favorecem a produção de peptídeos com maior tendência à agregação. Quando a produção e a depuração dessas moléculas tornam-se desequilibradas, oligômeros e depósitos amiloides acumulam-se progressivamente no tecido cerebral, interferindo na comunicação sináptica e desencadeando diferentes respostas celulares (Long; Holtzman, 2019; Knopman et al., 2021).

Paralelamente, a proteína tau, cuja função fisiológica está relacionada à estabilização dos microtúbulos e ao transporte intracelular nos neurônios, sofre modificações patológicas que favorecem seu desprendimento e agregação. A formação progressiva de estruturas constituídas por tau anormal compromete a organização do citoesqueleto, prejudica o transporte axonal e está associada à degeneração neuronal. Assim, embora a deposição amiloide e a patologia tau sejam fenômenos distintos, elas não atuam de maneira isolada. Evidências contemporâneas indicam uma interação dinâmica entre esses processos e outras alterações celulares responsáveis pela progressão da neurodegeneração (Long; Holtzman, 2019; Congdon et al., 2023).

Essa compreensão levou à transformação da própria definição científica da DA. Os critérios revisados da Alzheimer's Association passaram a considerar a enfermidade prioritariamente como um processo biológico, no qual biomarcadores específicos podem identificar alterações patológicas antes mesmo da instalação de demência. Entre esses marcadores encontram-se medidas relacionadas à deposição de β-amiloide, alterações de tau e neurodegeneração, avaliadas por métodos de imagem, líquido cefalorraquidiano e, mais recentemente, por biomarcadores plasmáticos de elevada acurácia, como determinadas formas de tau fosforilada. Dessa forma, os sintomas cognitivos representam uma manifestação clínica de um processo patológico que pode estar presente anteriormente por anos (Jack et al., 2024).

Apesar da relevância das proteínas β-amiloide e tau, a fisiopatologia da DA não é adequadamente explicada por um mecanismo único. Atualmente, considera-se que sua progressão resulta da interação entre alterações proteicas, perda sináptica, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, processos inflamatórios, alterações vasculares e fatores genéticos e metabólicos. Long e Holtzman (2019) já destacavam a natureza heterogênea da enfermidade, enquanto Knopman et al. (2021) reforçaram que diferentes vias biológicas podem contribuir simultaneamente para o desenvolvimento e a expressão clínica da condição. Desse modo, o modelo contemporâneo distancia-se de uma interpretação exclusivamente centrada na deposição amiloide e passa a reconhecer uma rede de eventos interdependentes.

Entre esses eventos, a disfunção sináptica apresenta papel particularmente relevante, pois as sinapses constituem estruturas fundamentais para a transmissão de informações e para a formação e manutenção da memória. Tzioras et al. (2023) destacam que a perda sináptica apresenta estreita associação com o declínio cognitivo observado na DA e pode ocorrer antes de uma perda neuronal extensa. A exposição a espécies tóxicas de Aβ e tau interfere nos mecanismos de plasticidade sináptica, altera a comunicação entre os neurônios e compromete circuitos cerebrais envolvidos na aprendizagem e na memória. Com a progressão da doença, essas alterações contribuem para atrofia cerebral e comprometimento funcional crescente.

Outro componente relevante é a neuroinflamação. A micróglia, principal população de células imunes residentes do sistema nervoso central, desempenha inicialmente funções protetoras, como remoção de resíduos celulares e proteínas potencialmente tóxicas. Contudo, diante da exposição persistente a agregados proteicos e sinais de dano neuronal, sua ativação pode tornar-se crônica e favorecer a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Leng e Edison (2021) demonstram que a atuação microglial é complexa e pode variar conforme a fase da enfermidade, apresentando efeitos potencialmente protetores ou prejudiciais. Portanto, a neuroinflamação deve ser compreendida como um processo dinâmico que interage diretamente com as patologias amiloide e tau, em vez de representar apenas uma consequência secundária da degeneração.

A disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo também participam desse conjunto de alterações. As mitocôndrias são essenciais à produção energética dos neurônios e à manutenção da homeostase celular; portanto, modificações em sua função podem comprometer significativamente células com elevada demanda metabólica. Wei et al. (2024) descrevem redução da eficiência bioenergética, alterações na dinâmica mitocondrial, prejuízo da mitofagia, desequilíbrio da homeostase do cálcio e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio entre os fenômenos relacionados à DA. O excesso dessas espécies favorece danos a lipídios, proteínas e material genético, estabelecendo um ciclo no qual alterações metabólicas e estresse oxidativo podem potencializar a disfunção sináptica e a morte neuronal.

Além dos mecanismos adquiridos ao longo do envelhecimento, fatores genéticos exercem influência significativa na susceptibilidade individual. Nas formas familiares de início precoce, variantes patogênicas em genes como *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* estão relacionadas a alterações no metabolismo amiloide. Já na forma esporádica de início tardio, responsável pela maior parte dos casos, a presença do alelo ε4 da apolipoproteína E (*APOE*) constitui um importante fator genético de risco, embora não determine isoladamente o desenvolvimento da doença. A interação entre predisposição genética, envelhecimento, alterações metabólicas,

fatores vasculares e exposições ambientais ajuda a explicar a heterogeneidade observada entre os indivíduos acometidos (Long; Holtzman, 2019; Knopman et al., 2021).

A importância da deposição amiloide também passou a contar com evidências provenientes de estudos terapêuticos recentes. No ensaio clínico CLARITY AD, Van Dyck et al. (2023) avaliaram o lecanemabe em indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou demência leve relacionada à DA e demonstraram redução significativa da carga amiloide, associada a menor progressão do declínio cognitivo e funcional ao longo de 18 meses em comparação ao placebo. De maneira semelhante, Sims et al. (2023), no estudo TRAILBLAZER-ALZ 2, observaram que o donanemabe promoveu importante remoção de placas amiloides e reduziu a progressão clínica em indivíduos com doença sintomática inicial.

Entretanto, esses resultados não sustentam a interpretação de que a β-amiloide seja, isoladamente, responsável por toda a fisiopatologia. Embora a remoção das placas tenha sido acompanhada por redução estatisticamente significativa da velocidade de deterioração clínica, os participantes continuaram apresentando progressão da doença. Além disso, ambos os estudos identificaram eventos adversos relacionados à terapia antiamiloide, incluindo anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide. Esses achados fortalecem a importância biológica da via amiloide, mas, simultaneamente, demonstram que a evolução clínica depende de mecanismos adicionais, entre eles patologia tau, perda sináptica, resposta inflamatória e alterações metabólicas (Van Dyck et al., 2023; Sims et al., 2023).

Nesse sentido, os conhecimentos atuais indicam que a Doença de Alzheimer deve ser compreendida como uma condição biologicamente complexa, resultante da interação de diferentes processos que se desenvolvem ao longo de vários anos. Essa perspectiva multifatorial é particularmente relevante para a medicina regenerativa, uma vez que evidencia que estratégias terapêuticas futuras provavelmente precisarão atuar em diferentes componentes do processo neurodegenerativo, incluindo proteção das células nervosas, modulação do ambiente inflamatório e preservação ou recuperação da função sináptica.

## 2.2 Células-tronco: conceitos e classificação

As células-tronco constituem populações celulares caracterizadas principalmente pela capacidade de autorrenovação e pelo potencial de diferenciação em células especializadas. A autorrenovação permite a manutenção dessas populações ao longo do tempo, enquanto a diferenciação possibilita a formação de diferentes fenótipos celulares em resposta a estímulos moleculares e às condições do microambiente. Essas propriedades são reguladas por

mecanismos complexos de expressão gênica, síntese proteica e sinalização celular e apresentam variações conforme a origem e o estágio de desenvolvimento das células (Saba et al., 2021).

De acordo com o potencial de diferenciação, essas células podem ser classificadas em totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes. As totipotentes apresentam o maior potencial de desenvolvimento, podendo originar estruturas embrionárias e extraembrionárias, sendo encontradas principalmente nas fases iniciais após a fecundação. À medida que ocorre o desenvolvimento embrionário, esse potencial torna-se progressivamente mais restrito.

As células pluripotentes são capazes de originar tipos celulares derivados dos três folhetos germinativos, ectoderma, mesoderma e endoderma e, consequentemente, grande variedade de tecidos do organismo. Nessa categoria encontram-se as células-tronco embrionárias e as células-tronco pluripotentes induzidas, conhecidas como *induced pluripotent stem cells* (iPSCs). Entre os avanços mais relevantes na área destaca-se o desenvolvimento das iPSCs, produzidas pela reprogramação de células somáticas diferenciadas para um estado de pluripotência. Essa tecnologia ampliou consideravelmente as possibilidades de pesquisa, uma vez que permite gerar diferentes tipos celulares a partir de células provenientes do próprio indivíduo (Rowe; Daley, 2019).

No campo das doenças neurodegenerativas, essa aplicação apresenta particular relevância. A partir das iPSCs, podem ser produzidos neurônios e outros tipos celulares que conservam características genéticas do indivíduo de origem, possibilitando a reprodução *in vitro* de determinados aspectos de uma doença. Dessa maneira, esses modelos contribuem para a investigação de alterações moleculares e celulares que seriam de difícil avaliação diretamente no tecido nervoso humano (Rowe; Daley, 2019).

Outro grupo de interesse é constituído pelas células-tronco neurais, relacionadas à geração de neurônios e células da glia. Essas células desempenham papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso e permanecem presentes em regiões específicas do cérebro adulto. Evidências experimentais demonstram que células neurais recém-formadas podem passar por processos de maturação e integração em circuitos preexistentes, sobretudo em estudos envolvendo neurogênese hipocampal (Denoth-Lippuner; Jessberger, 2021).

Entretanto, a extensão e a relevância funcional da neurogênese no cérebro humano adulto ainda são discutidas. Grande parte do conhecimento mecanístico disponível provém de modelos animais, e diferenças metodológicas entre estudos realizados em seres humanos dificultam conclusões definitivas. Portanto, a extrapolação de achados experimentais para

possíveis intervenções regenerativas no sistema nervoso devem ser realizadas com cautela (Denoth-Lippuner; Jessberger, 2021).

Também apresentam relevância para a medicina regenerativa as células mesenquimais, que podem ser obtidas de diferentes tecidos, entre eles medula óssea, tecido adiposo e estruturas relacionadas ao cordão umbilical. No entanto, a própria nomenclatura desse grupo requer precisão. A International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) recomenda o termo células estromais mesenquimais (*mesenchymal stromal cells* – MSCs) para populações cuja capacidade de autorrenovação e características funcionais de célula-tronco não tenham sido rigorosamente demonstradas. A expressão “células-tronco mesenquimais” deve ser empregada quando essas propriedades forem devidamente comprovadas (Viswanathan et al., 2019).

O avanço das pesquisas também reforçou a necessidade de critérios rigorosos para caracterização das populações celulares. A International Society for Stem Cell Research (ISSCR) estabeleceu padrões destinados ao uso de células-tronco humanas em pesquisas, incluindo recomendações relacionadas à identidade celular, estabilidade genética, pluripotência, condições de cultivo e reprodutibilidade. Esses parâmetros são essenciais para reduzir variações experimentais e permitir comparações mais confiáveis entre estudos desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisa (Ludwig et al., 2023).

Dessa forma, as células-tronco compreendem um conjunto heterogêneo de populações com diferentes origens, capacidades de diferenciação e propriedades funcionais. Enquanto as células pluripotentes apresentam maior plasticidade e importante aplicação na modelagem de doenças, populações adultas e multipotentes possuem características mais específicas relacionadas à manutenção e ao reparo de determinados tecidos. No contexto biomédico, compreender essas diferenças é fundamental para interpretar corretamente os resultados experimentais e analisar as possibilidades e limitações de sua utilização em estratégias de medicina regenerativa aplicadas às doenças neurodegenerativas.

## 2.3 Medicina regenerativa e aplicações biomédicas

A medicina regenerativa constitui um campo interdisciplinar voltado à investigação e ao desenvolvimento de estratégias capazes de favorecer a reparação, recuperação ou substituição de células e tecidos comprometidos. Para isso, integra conhecimentos provenientes da biologia celular e molecular, biotecnologia, engenharia tecidual e terapias celulares. Nas últimas décadas, os avanços relacionados ao isolamento, cultivo e caracterização de diferentes populações celulares ampliaram as possibilidades de aplicação dessas tecnologias tanto na pesquisa básica quanto na investigação translacional.

Entre as estratégias mais estudadas encontram-se aquelas baseadas em células estromais mesenquimais (MSCs), cuja utilização tem despertado interesse devido às suas propriedades biológicas e à possibilidade de obtenção a partir de diferentes tecidos. Baptista (2020), pesquisadora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), destaca que células provenientes do tecido adiposo apresentam potencial relevante para aplicações regenerativas, sobretudo por sua capacidade de interação com o microambiente tecidual e pela produção de mediadores biologicamente ativos. Dessa forma, seus possíveis efeitos não dependem exclusivamente da diferenciação em outras células, mas também da comunicação parácrina estabelecida com os tecidos adjacentes.

Essa compreensão modificou a visão inicial das terapias celulares, anteriormente concentrada na hipótese de substituição direta das células lesionadas. Atualmente, reconhece-se que parte importante dos efeitos atribuídos às MSCs pode decorrer da liberação de citocinas, fatores tróficos, vesículas extracelulares e outras moléculas capazes de interferir em processos relacionados à inflamação, sobrevivência celular e reparação tecidual. Assim, o microambiente em que essas células são inseridas apresenta papel determinante sobre sua atividade biológica (Baptista, 2020; Soares et al., 2022).

No campo da pesquisa biomédica, a utilização dessas tecnologias exige adequada caracterização das populações celulares. Freitas et al. (2020), em estudo desenvolvido por pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP), descreveram procedimentos para isolamento, cultivo, caracterização e diferenciação de células estromais mesenquimais provenientes da medula óssea e do tecido adiposo. Os autores demonstram a importância do controle das condições de cultura e da avaliação das propriedades celulares antes de sua utilização experimental, uma vez que variações metodológicas podem interferir diretamente nos resultados obtidos.

Nesse contexto, técnicas laboratoriais como cultura celular, análise morfológica, caracterização fenotípica, avaliação da diferenciação, análise molecular e investigação de biomarcadores constituem recursos importantes para a pesquisa em medicina regenerativa. Tais ferramentas permitem avaliar identidade, comportamento e funcionalidade das células, contribuindo para maior confiabilidade dos estudos e para a comparação entre diferentes protocolos experimentais (Freitas et al., 2020).

A participação da pesquisa biomédica torna-se particularmente relevante quando os resultados obtidos em laboratório começam a ser direcionados para aplicações clínicas. Esse processo, conhecido como pesquisa translacional, exige que os achados pré-clínicos sejam avaliados quanto à segurança, reprodutibilidade, mecanismos de ação e eficácia antes de sua

aplicação em seres humanos. Nesse sentido, a padronização das condições de cultivo, da origem celular e dos testes de potência representa etapa indispensável para o desenvolvimento de produtos celulares mais consistentes (Soares et al., 2022).

Segundo os autores, essas células podem liberar citocinas, fatores tróficos, microRNAs e componentes presentes em microvesículas e exossomos, capazes de influenciar células presentes no tecido nervoso. Contudo, Soares et al. (2022) ressaltam que, apesar do amplo número de investigações pré-clínicas e clínicas, ainda não havia terapia celular estabelecida para doenças neurológicas, sendo necessários avanços na padronização do cultivo celular, controle de qualidade e desenvolvimento de testes capazes de determinar a potência dos produtos utilizados.

Resultados semelhantes são discutidos por Rufino et al. (2022), pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e do Instituto Butantan. Em revisão envolvendo estudos sobre doenças e lesões do sistema nervoso central, os autores identificaram que as células mesenquimais foram investigadas em modelos de esclerose múltipla, doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral e traumatismo cranioencefálico. Entre os mecanismos mais frequentemente associados aos possíveis efeitos dessas células destacaram-se a modulação da resposta inflamatória e a liberação de fatores neurotróficos.

A capacidade imunomoduladora apresenta importância particular nas doenças neurodegenerativas, considerando a participação da inflamação crônica em diferentes processos de lesão neuronal. Rufino et al. (2022) verificaram que as MSCs podem interferir na atividade de células imunológicas e na produção de mediadores inflamatórios, contribuindo experimentalmente para a preservação do tecido nervoso. Entretanto, os próprios autores ressaltam que grande parte dessas evidências deriva de modelos experimentais, o que exige cautela na extrapolação para seres humanos.

No Brasil, essa linha de investigação também alcançou modelos experimentais especificamente relacionados à Doença de Alzheimer. Campos et al. (2022), em estudo desenvolvido por pesquisadores vinculados à UNIFESP, USP e UFRN, compararam os efeitos do transplante hipocampal de células-tronco neurais e células mesenquimais em camundongos transgênicos APP/PS1, modelo utilizado para reproduzir determinadas características da DA. Os pesquisadores observaram que ambos os tipos celulares reduziram o número de placas de β-amiloide e aumentaram a frequência de micróglia com perfil M2 no hipocampo, achado relacionado a uma resposta com características anti-inflamatórias. Entretanto, o próprio modelo apresentou limitações, incluindo ausência de comprometimento de memória de curto e longo

prazo nos animais avaliados, aspecto que impede a extrapolação direta dos resultados para a doença humana (Campos et al., 2022).

Esses achados exemplificam a contribuição da medicina regenerativa para além da simples reposição celular. Nas doenças neurológicas, seu desenvolvimento envolve a investigação de mecanismos relacionados à comunicação entre células transplantadas e o tecido receptor, modulação da neuroinflamação, liberação de fatores neurotróficos e preservação do microambiente neural. Ao mesmo tempo, as diferenças entre fontes celulares, métodos de cultivo, doses e vias de administração demonstram a necessidade de protocolos experimentais rigorosamente padronizados (Soares et al., 2022; Rufino et al., 2022).

No Brasil, o desenvolvimento clínico dessas tecnologias também está submetido a regulamentação específica. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária classifica como produtos de terapias avançadas os produtos de terapia celular avançada, de engenharia tecidual e de terapia gênica. Atualmente, o marco regulatório inclui a RDC nº 505/2021, relacionada ao registro de produtos de terapia avançada, e a RDC nº 506/2021, referente às pesquisas clínicas com produtos investigacionais dessa categoria (Anvisa, 2021).

Essas exigências demonstram que a passagem de uma descoberta experimental para uma possível aplicação terapêutica depende de etapas que ultrapassam a demonstração inicial de um efeito biológico. Identidade celular, estabilidade, controle de qualidade, segurança, mecanismo de ação e reprodutibilidade precisam ser adequadamente estabelecidos antes da utilização clínica, especialmente em intervenções destinadas ao sistema nervoso.

Diante desse cenário, a Doença de Alzheimer constitui um modelo particularmente relevante para a investigação de estratégias regenerativas, uma vez que apresenta perda sináptica e neuronal progressiva associada a neuroinflamação e outras alterações celulares. Assim, a compreensão das bases da medicina regenerativa permite avançar para a análise específica das evidências disponíveis acerca do potencial terapêutico das células-tronco na Doença de Alzheimer.

## 2.4 Potencial terapêutico das células-tronco na Doença de Alzheimer

O interesse pelo uso de células-tronco na Doença de Alzheimer decorre da possibilidade de interferir em diferentes mecanismos relacionados à neurodegeneração. Entre os principais alvos investigados encontram-se neuroinflamação, estresse oxidativo, perda sináptica, morte neuronal e alterações do microambiente cerebral. Nesse contexto, células estromais mesenquimais, células-tronco neurais e produtos derivados dessas populações vêm sendo

avaliados como potenciais estratégias de medicina regenerativa (Soares et al., 2022; Gonçalves et al., 2023).

As células estromais mesenquimais (MSCs) têm recebido destaque principalmente por suas propriedades imunomoduladoras e parácrinas. Diferentemente da hipótese inicial de que seus benefícios dependeriam da diferenciação em neurônios e da substituição direta de células perdidas, estudos recentes demonstram que grande parte de sua atividade está relacionada à liberação de citocinas, fatores neurotróficos, microRNAs e vesículas extracelulares capazes de modificar o microambiente neural e favorecer mecanismos de proteção celular (Soares et al., 2022; Gonçalves et al., 2023).

De Godoy et al. (2018), em estudo desenvolvido principalmente por pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), demonstraram que MSCs e vesículas extracelulares derivadas dessas células exerceram efeito protetor sobre neurônios hipocampais expostos a oligômeros de β-amiloide. Os resultados indicaram redução do estresse oxidativo e preservação de estruturas sinápticas, sugerindo que os efeitos observados estavam relacionados tanto à interação celular quanto à liberação de componentes biologicamente ativos.

Posteriormente, Bodart-Santos et al. (2019) investigaram vesículas extracelulares provenientes de células mesenquimais humanas da geleia de Wharton. Os autores observaram que essas estruturas foram internalizadas por células hipocampais e reduziram danos oxidativos e sinápticos induzidos por oligômeros de β-amiloide. Parte desse efeito foi atribuída à transferência de catalase funcional, enzima envolvida na neutralização de espécies reativas de oxigênio. A comparação entre esses achados reforça a importância do secretoma celular como possível mecanismo terapêutico. Dessa forma, o potencial das MSCs não estaria limitado à presença das próprias células no tecido cerebral, podendo envolver moléculas e vesículas por elas secretadas (De Godoy et al., 2018; Bodart-Santos et al., 2019).

Além dos estudos *in vitro*, pesquisas brasileiras também avaliaram essas estratégias em modelos animais. Campos et al. (2022), em trabalho envolvendo pesquisadores da UNIFESP, USP e UFRN, compararam o transplante hipocampal de células-tronco neurais e células mesenquimais em camundongos transgênicos APP/PS1. Os autores identificaram redução do número de placas de β-amiloide após os dois tipos de transplante, além do aumento da frequência de micróglia com perfil M2, associado a características anti-inflamatórias. As células-tronco neurais também produziram efeitos específicos sobre alguns parâmetros analisados, demonstrando que populações celulares distintas podem atuar por mecanismos diferentes dentro do tecido nervoso (Campos et al., 2022).

A modulação da resposta inflamatória representa outro mecanismo de interesse. Rufino et al. (2022), pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo e do Instituto Butantan, destacaram que as MSCs podem interferir na atividade de células imunológicas e na produção de mediadores inflamatórios no sistema nervoso central. Esse efeito torna-se particularmente relevante na DA, considerando que a ativação microglial persistente e a neuroinflamação participam da progressão do dano neuronal.

Gonçalves et al. (2023), em revisão desenvolvida por pesquisadores vinculados à UFRJ e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Regenerativa, apontaram que MSCs e vesículas extracelulares apresentam potencial para atuar em diferentes componentes da fisiopatologia da DA, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo, prejuízo sináptico, alterações da neurogênese e mecanismos associados às proteínas β-amiloide e tau.

Entretanto, as vesículas extracelulares não apresentam necessariamente efeitos benéficos em todas as situações. Bodart-Santos et al. (2023), em pesquisa envolvendo UFRJ, Fiocruz e USP, analisaram vesículas derivadas de tecido cerebral *post mortem* de indivíduos com doenças neurodegenerativas. As estruturas provenientes de cérebros com Alzheimer apresentaram proteínas relacionadas à patologia e foram capazes de induzir comprometimento de memória quando administradas experimentalmente em camundongos.

Outra contribuição importante das células-tronco está relacionada à modelagem da própria doença. Majolo et al. (2019), pesquisadores da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), destacaram a utilização das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) na produção de neurônios derivados de indivíduos com Alzheimer. Essa tecnologia permite reproduzir determinadas características genéticas e celulares da enfermidade em laboratório, contribuindo para a investigação dos mecanismos fisiopatológicos e para a avaliação de potenciais tratamentos.

Nesse sentido, as iPSCs possuem atualmente relevância sobretudo como ferramenta experimental, e não como terapia estabelecida por transplante. Sua utilização permite desenvolver modelos celulares mais próximos das características individuais dos pacientes, favorecendo estudos sobre alterações moleculares, resposta a medicamentos e possíveis estratégias de medicina personalizada (Majolo et al., 2019).

A produção científica brasileira também tem contribuído para o desenvolvimento de modelos destinados à compreensão da resposta inflamatória na DA. Pillat et al. (2023), em estudo envolvendo pesquisadores da UFSM, USP e UNIFESP, analisaram neuroesferas diferenciadas provenientes de modelo de Alzheimer familiar e identificaram alterações em genes e mediadores associados à resposta imune, ativação microglial e diferenciação glial.

Esses modelos ampliam as possibilidades de investigação dos processos celulares envolvidos na doença e auxiliam na identificação de possíveis alvos terapêuticos.

Apesar dos avanços, as evidências disponíveis permanecem predominantemente pré-clínicas. Soares et al. (2022) destacam que ainda existem diferenças relevantes entre os estudos quanto à origem das células, condições de cultivo, dose, via de administração, momento do tratamento e critérios utilizados para avaliar os resultados. Portanto, os estudos brasileiros analisados demonstram plausibilidade biológica e resultados pré-clínicos promissores. Contudo, essas evidências ainda são insuficientes para considerar as terapias celulares como tratamento estabelecido para pacientes com Doença de Alzheimer.

## 2.5 Perspectivas futuras e desafios científicos

Os avanços observados nas pesquisas com células-tronco e seus derivados ampliaram as perspectivas da medicina regenerativa aplicada às doenças neurodegenerativas. Na Doença de Alzheimer, resultados experimentais relacionados à modulação da neuroinflamação, redução do estresse oxidativo, proteção sináptica e interferência em mecanismos associados à β-amiloide demonstram possibilidades relevantes. Entretanto, a distância entre esses achados e sua aplicação clínica ainda é significativa, tornando necessária a superação de obstáculos científicos, tecnológicos e regulatórios (Soares et al., 2022; Gonçalves et al., 2023).

Um dos principais desafios consiste na heterogeneidade dos produtos celulares utilizados. Células classificadas dentro de uma mesma população podem apresentar diferenças relacionadas ao tecido de origem, características do doador, condições de isolamento, métodos de cultivo, número de passagens e procedimentos de armazenamento. Essas variáveis podem modificar suas propriedades funcionais e interferir nos resultados obtidos, reforçando a necessidade de maior padronização experimental (Soares et al., 2022).

Além disso, ainda existem dificuldades relacionadas à definição da dose, frequência de administração, momento da intervenção e via de aplicação. Nas doenças neurológicas, essas questões tornam-se ainda mais complexas devido às características anatômicas e fisiológicas do sistema nervoso central e às dificuldades relacionadas à biodistribuição das células ou de seus derivados até as regiões cerebrais comprometidas (Gonçalves et al., 2023).

Fachel et al. (2024), pesquisadores vinculados principalmente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, destacam que o desenvolvimento de produtos de terapias avançadas envolve desafios relacionados à fabricação, caracterização biológica, testes pré-clínicos e definição de desfechos terapêuticos. Segundo os

autores, essas etapas devem ser consideradas desde as fases iniciais da pesquisa, a fim de reduzir dificuldades durante a transição para estudos clínicos.

Essa problemática apresenta relação direta com a Doença de Alzheimer, uma vez que os modelos celulares e animais reproduzem apenas parte da complexidade encontrada em seres humanos. A idade, heterogeneidade genética, presença de comorbidades e interação entre diferentes vias fisiopatológicas dificultam a reprodução integral da doença em condições experimentais. Por esse motivo, resultados positivos em modelos pré-clínicos não garantem resposta terapêutica equivalente em pacientes (Fachel et al., 2024; Gonçalves et al., 2023).

No Brasil, os produtos de terapias avançadas são regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que estabelece requisitos para registro, realização de ensaios clínicos e boas práticas de fabricação. Entre as principais normas encontram-se as RDC nº 505/2021 e nº 506/2021, complementadas por regulamentações posteriores relacionadas ao controle de qualidade e produção dessas tecnologias (Anvisa, 2021; Anvisa, 2023).

Silva Junior et al. (2021) destacam que a complexidade desses produtos exige avaliação específica da relação entre riscos e benefícios, além de mecanismos de rastreabilidade e acompanhamento dos indivíduos submetidos às intervenções. Esse controle apresenta especial importância nas terapias destinadas a doenças crônicas e progressivas, nas quais os efeitos podem necessitar de observação durante períodos prolongados. Entre as perspectivas futuras, destacam-se as vesículas extracelulares. Pinho et al. (2024), pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Universidade Federal Fluminense (UFF), ressaltam que essas estruturas participam da comunicação intercelular e podem transportar proteínas, lipídios e ácidos nucleicos relacionados tanto à fisiologia quanto à neurodegeneração.

O uso de vesículas derivadas de células com propriedades neuroprotetoras apresenta interesse por possibilitar estratégias que não dependam do transplante de células completas. Entretanto, ainda existem desafios relacionados à origem celular, métodos de isolamento, purificação, caracterização do conteúdo molecular, armazenamento e definição da dose. Dessa forma, seu potencial terapêutico permanece condicionado à padronização e à compreensão mais aprofundada dos mecanismos envolvidos (Gonçalves et al., 2023; Pinho et al., 2024).

Contudo, os desafios para incorporação dessas tecnologias não são apenas científicos. O acesso também constitui uma questão relevante, principalmente em sistemas universais de saúde. Sachetti et al. (2024), em estudo com participação de pesquisadores da Fiocruz, UnB, UFRJ e UERJ, analisaram obstáculos relacionados ao desenvolvimento, registro e acesso aos produtos de terapias avançadas no Brasil. Os autores destacaram que, apesar da existência de uma estrutura regulatória nacional, persistem dificuldades relacionadas ao alto custo, avaliação

de tecnologias em saúde e sustentabilidade da incorporação ao Sistema Único de Saúde. Esses aspectos tornam-se especialmente importantes no contexto da Doença de Alzheimer, cuja elevada prevalência poderia resultar em grande demanda caso uma terapia celular venha a ser aprovada para uso clínico (Sachetti et al., 2024).

Nesse processo, o fortalecimento da pesquisa nacional assume papel estratégico. O Brasil possui grupos científicos atuantes em células-tronco, neurobiologia, vesículas extracelulares e produtos de terapias avançadas, além de instituições responsáveis pela regulamentação dessas tecnologias. A integração entre universidades, institutos de pesquisa, hospitais, órgãos reguladores e setor produtivo pode contribuir para aproximar a pesquisa básica da aplicação clínica (Silva Junior; Parca; Carvalho, 2023; Fachel et al., 2024).

A Biomedicina também apresenta contribuição importante nesse processo, especialmente nas etapas laboratoriais de desenvolvimento e validação das terapias celulares. Técnicas de cultura celular, caracterização fenotípica, análise de biomarcadores, avaliação molecular e controle de qualidade são fundamentais para determinar identidade, estabilidade e funcionalidade dos produtos utilizados (Sachetti et al., 2024).

Assim, as perspectivas futuras relacionadas às células-tronco na Doença de Alzheimer estão cada vez menos associadas à simples substituição dos neurônios perdidos e mais direcionadas à modulação do microambiente neurodegenerativo. Portanto, as células-tronco e seus derivados representam uma área promissora de investigação para a Doença de Alzheimer, mas permanecem cercados por desafios científicos e translacionais.

## 3 Material e métodos

O presente estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter exploratório e descritivo. Conforme Gil (2022), a pesquisa exploratória favorece maior compreensão do problema investigado, enquanto a descritiva possibilita organizar e analisar as características do fenômeno estudado. A revisão integrativa, por sua vez, permite reunir e sintetizar evidências científicas relevantes sobre determinada temática (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

A investigação foi orientada pela seguinte questão norteadora: de que forma o uso de células-tronco pode contribuir para a modulação dos processos neurodegenerativos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no tratamento da Doença de Alzheimer sob a perspectiva da Biomedicina?

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e

do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)**.** Foram utilizados os descritores e palavras-chave “Doença de Alzheimer”, “células-tronco”, “terapia celular”, “medicina regenerativa” e “neurodegeneração”, assim como seus correspondentes em inglês, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR***.**

Foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2026**,** disponíveis na íntegra, em português ou inglês, relacionados ao uso de células-tronco, seus derivados e mecanismos associados à medicina regenerativa na Doença de Alzheimer. Foram excluídas publicações duplicadas, estudos disponíveis apenas em resumo, trabalhos incompletos e produções sem relação direta com os objetivos da pesquisa.

A seleção ocorreu inicialmente mediante leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura integral das publicações consideradas elegíveis. Esse processo permitiu identificar estudos relacionados aos mecanismos de ação das células-tronco, potencial terapêutico, segurança, limitações e perspectivas de aplicação na Doença de Alzheimer. Os dados foram analisados de forma qualitativa e descritiva**,** mediante comparação e interpretação crítica dos principais achados. Foram considerados aspectos relacionados à neuroproteção, modulação da neuroinflamação, estresse oxidativo, proteção sináptica, fatores parácrinos, vesículas extracelulares e limitações para a transposição dos resultados experimentais à prática clínica.

Por utilizar exclusivamente informações provenientes de publicações científicas e dados secundários de acesso público, o estudo não envolveu abordagem direta de seres humanos. Durante seu desenvolvimento, foram respeitados os princípios de integridade científica e adequada referência às fontes consultadas.

## 4 Resultados e discussão

A literatura analisada concentra-se, predominantemente, em investigações experimentais e pré-clínicas sobre o uso de células-tronco e seus derivados na Doença de Alzheimer. As publicações convergem quanto ao potencial de atuação sobre neuroinflamação, estresse oxidativo, integridade sináptica e alterações relacionadas à β-amiloide. Contudo, diferenças entre modelos experimentais, tipos celulares e protocolos empregados ainda restringem a comparação entre as pesquisas e dificultam sua transposição para a prática clínica.

**Quadro 1 – Síntese dos principais estudos relacionados às células-tronco e à Doença de Alzheimer**

| Autor/ano | Abordagem investigada | Principais evidências | Limitações/implicações |
|---|---|---|---|
| De Godoy et al. (2018) | Células estromais mesenquimais e vesículas extracelulares | Redução do estresse oxidativo e preservação de estruturas sinápticas diante da toxicidade de oligômeros de β-amiloide | Sustenta a participação de mecanismos parácrinos, porém em contexto experimental |
| Majolo et al. (2019) | Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) | Reprodução de características genéticas e celulares relacionadas à DA | Aplicação relevante para modelagem da doença e avaliação de terapias, sem uso clínico estabelecido |
| Bodart-Santos et al. (2019) | Vesículas extracelulares de células mesenquimais da geleia de Wharton | Atenuação de danos oxidativos e sinápticos induzidos por β-amiloide | Reforça o potencial do secretoma celular, ainda dependente de validação em modelos mais complexos |
| Campos et al. (2022) | Células-tronco neurais e mesenquimais em camundongos APP/PS1 | Redução de placas de β-amiloide e aumento de micróglia com perfil M2 | O modelo animal não reproduziu integralmente o comprometimento cognitivo observado em humanos |
| Rufino et al. (2022) | Células mesenquimais em alterações do sistema nervoso central | Modulação inflamatória e liberação de fatores neurotróficos | Predomínio de investigações experimentais limita inferências clínicas |
| Gonçalves et al. (2023) | Células mesenquimais e vesículas extracelulares | Possível atuação sobre neuroinflamação, estresse oxidativo, perda sináptica, β-amiloide e tau | Persistem dificuldades de padronização, segurança e reprodutibilidade |
| Bodart-Santos et al. (2023) | Vesículas extracelulares de tecido cerebral afetado por doenças neurodegenerativas | Transporte de proteínas associadas à patologia e indução experimental de comprometimento de memória | Demonstra que a ação das vesículas depende de sua origem e composição molecular |
| Pillat et al. (2023) | Neuroesferas diferenciadas em modelo de Alzheimer familiar | Alterações relacionadas à resposta imune, ativação microglial e diferenciação glial | Contribui principalmente para compreensão fisiopatológica e desenvolvimento de modelos experimentais |

**Fonte:** elaboração própria (2026), com base nos estudos analisados.

A comparação entre De Godoy et al. (2018), Bodart-Santos et al. (2019) e Gonçalves et al. (2023) indica convergência quanto à relevância dos mecanismos parácrinos associados às células estromais mesenquimais. Em vez de depender exclusivamente da diferenciação neuronal, sua atuação parece relacionar-se à liberação de fatores tróficos, citocinas, microRNAs e vesículas extracelulares capazes de modificar o microambiente neural. Essa interpretação desloca o foco da reposição celular direta para mecanismos de proteção e modulação do tecido já comprometido.

De Godoy et al. (2018) e Bodart-Santos et al. (2019) identificaram redução do estresse oxidativo e preservação de estruturas sinápticas em modelos expostos à toxicidade de oligômeros de β-amiloide. Embora esses trabalhos apresentem delineamentos distintos, ambos sustentam a participação do secretoma celular na proteção neuronal. A convergência entre eles reforça a possibilidade de explorar produtos derivados das células, sem depender necessariamente do transplante de populações celulares completas.

No entanto, a atuação das vesículas extracelulares não pode ser interpretada de forma homogênea. Enquanto Bodart-Santos et al. (2019) observaram efeitos protetores em vesículas derivadas de células mesenquimais, Bodart-Santos et al. (2023) identificaram que vesículas provenientes de tecido cerebral afetado pela Doença de Alzheimer transportavam componentes associados à patologia e induziam alterações funcionais em modelo experimental. Essa diferença evidencia que origem celular, composição molecular e condições de obtenção influenciam diretamente sua atividade biológica, tornando inadequada a generalização dessas estruturas como agentes exclusivamente benéficos.

A modulação da resposta inflamatória também aparece de maneira consistente entre diferentes investigações. Campos et al. (2022) verificaram redução de placas de β-amiloide e aumento de micróglia com perfil M2 após o transplante de células-tronco neurais e mesenquimais. Rufino et al. (2022) e Gonçalves et al. (2023) sustentam essa interpretação ao relacionarem as células mesenquimais à regulação de mediadores inflamatórios e à liberação de fatores neurotróficos. A convergência entre essas pesquisas sugere que o controle do microambiente inflamatório pode representar um dos mecanismos mais relevantes da terapia celular no contexto da DA.

Apesar dessa coerência biológica, a redução de alterações neuropatológicas em modelos experimentais não equivale à reversão do quadro clínico. No estudo de Campos et al. (2022), o modelo animal utilizado não reproduziu integralmente os déficits de memória característicos da doença humana. Essa limitação impede estabelecer relação direta entre a redução de placas amiloides e uma recuperação cognitiva equivalente em pacientes, reforçando a necessidade de cautela na interpretação dos dados pré-clínicos.

As iPSCs ocupam posição distinta nesse cenário. Majolo et al. (2019) destacam sua utilidade principalmente na modelagem da Doença de Alzheimer, ao possibilitar a produção de células que preservam características genéticas do indivíduo de origem. Pillat et al. (2023) complementam essa perspectiva ao empregar modelos celulares para analisar alterações relacionadas à resposta imune e à diferenciação glial. Assim, sua principal contribuição atual

concentra-se na investigação dos mecanismos da doença e na avaliação de possíveis intervenções, e não no transplante terapêutico.

A análise conjunta também evidencia uma limitação recorrente: a ausência de padronização. As publicações diferem quanto à origem das células, condições de cultivo, dose, via de administração, tempo de acompanhamento e desfechos avaliados. Essa heterogeneidade compromete a comparação direta entre os trabalhos e dificulta estabelecer parâmetros reprodutíveis para futura aplicação clínica.

Além disso, permanecem questões relativas à biodistribuição, sobrevivência celular, estabilidade dos produtos derivados, integração ao tecido nervoso e segurança em longo prazo. Tais limitações ganham maior relevância por se tratar de uma doença crônica, progressiva e biologicamente complexa, na qual respostas obtidas em modelos celulares ou animais não necessariamente se repetem em seres humanos.

Dessa forma, a literatura sustenta um potencial terapêutico relacionado principalmente à modulação do microambiente neurodegenerativo, e não à simples substituição de neurônios perdidos. Os mecanismos mais consistentes envolvem neuroproteção, controle da resposta inflamatória, redução do estresse oxidativo e preservação sináptica. Contudo, o predomínio de pesquisas pré-clínicas, aliado à variabilidade metodológica, ainda impede considerar a terapia celular uma alternativa estabelecida para a Doença de Alzheimer. O avanço da área depende de protocolos mais uniformes, estudos clínicos robustos e avaliação prolongada de segurança e eficácia.

## 5 Conclusão

A análise da literatura permitiu concluir que as células-tronco e seus derivados apresentam perspectivas relevantes no contexto da Doença de Alzheimer, principalmente por sua capacidade de atuar sobre mecanismos relacionados à neuroinflamação, ao estresse oxidativo, à perda sináptica e às alterações do microambiente neural. Nesse cenário, os efeitos observados estão associados, sobretudo, à ação parácrina e imunomoduladora, ampliando a compreensão dessas abordagens para além da substituição direta de neurônios.

Entre as estratégias investigadas, destacaram-se as células estromais mesenquimais, as células-tronco neurais, as células pluripotentes induzidas e as vesículas extracelulares. Apesar das diferenças entre essas abordagens, os trabalhos analisados apontaram contribuições tanto para a compreensão dos mecanismos envolvidos na neurodegeneração quanto para o desenvolvimento de novas possibilidades de intervenção.

Entretanto, a aplicação clínica dessas tecnologias ainda enfrenta limitações importantes. O predomínio de estudos experimentais e pré-clínicos, associado às diferenças entre tipos celulares, métodos de cultivo, doses, vias de administração e critérios de avaliação, dificulta a padronização dos protocolos. Além disso, questões relacionadas à segurança, biodistribuição, estabilidade e efeitos em longo prazo permanecem sem respostas definitivas.

Dessa forma, embora as pesquisas revelem perspectivas promissoras, as células-tronco ainda não podem ser consideradas uma alternativa terapêutica estabelecida para a Doença de Alzheimer. Sua aplicabilidade depende da produção de evidências clínicas mais consistentes, capazes de confirmar segurança e eficácia em seres humanos.

Sob a perspectiva da Biomedicina, esse campo reforça a importância da pesquisa celular e molecular, da investigação de biomarcadores e do desenvolvimento de tecnologias voltadas à medicina regenerativa. Assim, o avanço científico nessa área poderá contribuir para uma compreensão mais ampla da neurodegeneração e para a construção de estratégias terapêuticas futuras mais seguras e fundamentadas.

## Referências


AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 505, de 27 de maio de 2021**. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Brasília, DF: Anvisa, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Instrução Normativa – IN nº 270, de 13 de dezembro de 2023**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação complementares aos produtos de terapias avançadas. Brasília, DF: Anvisa, 2023.

BAPTISTA, Leandra Santos. Adipose stromal/stem cells in regenerative medicine: potentials and limitations. ***World Journal of Stem Cells***, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2020. DOI: https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i1.1.

BODART-SANTOS, Victor et al. Extracellular vesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid-β oligomers. ***Stem Cell Research & Therapy***, v. 10, art. 332, 2019. DOI: https://doi.org/10.1186/s13287-019-1432-5.

BODART-SANTOS, Victor et al. Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles reveal altered synapse-related proteome and induce cognitive impairment in mice. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 12, p. 5418-5436, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/alz.13134.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. **Relatório nacional sobre a demência: epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. 132 p. ISBN 978-65-5993-648-9.

CAMPOS, Henrique C. et al. Distinct effects of the hippocampal transplantation of neural and mesenchymal stem cells in a transgenic model of Alzheimer's disease. Stem **Cell Reviews**

**and Reports**, v. 18, n. 2, p. 781-791, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s12015-021-10321-9.

CASSILHA, Beatriz W.; MÜLLER, Ana P.; FERREIRA, Gabriela; HUSSEINI, H. E.; PICCOLI, M. V. F. Revisão bibliográfica sobre o tratamento da Doença de Alzheimer por meio de células-tronco. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 29, 2022. DOI: https://doi.org/10.51161/rems/3212.

CONGDON, Erin E. et al. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. **Nature Reviews Neurology**, v. 19, p. 715-736, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41582-023-00883-2.

DE GODOY, Mariana A. et al. Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid-β oligomers. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 6, p. 1957-1975, 2018. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M117.807180.

DENOTH-LIPPUNER, Annina; JESSBERGER, Sebastian. Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus. ***Nature Reviews Neuroscience***, v. 22, p. 223-236, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41583-021-00433-z.

FACHEL, Flávia Nathiely Silveira et al**.** Regulatory framework, challenges, and initial strategic planning for Advanced Therapy Products (PTAs) development in Brazil. ***Therapeutic Innovation & Regulatory Science,*** v. 58, n. 1, p. 21-33, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s43441-023-00578-2.

FREITAS, Gileade P. et al. Mesenchymal stromal cells derived from bone marrow and adipose tissue: isolation, culture, characterization and differentiation. ***Bio-protocol***, v. 10, n. 4, e3534, 2020. DOI: https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3534.

GIL, Antonio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. 7. ed. Barueri, SP: Atlas, 2022.

GONÇALVES, Renata Guedes de Jesus et al. Mesenchymal stem cell- and extracellular vesicle-based therapies for Alzheimer's disease: progress, advantages, and challenges. ***Neural Regeneration Research,*** v. 18, n. 8, p. 1645-1651, 2023. DOI: https://doi.org/10.4103/1673-5374.361546.

JACK, Clifford R. Jr. et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup**. *Alzheimer's & Dementia***, v. 20, n. 8, p. 5143-5169, 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/alz.13859.

KNOPMAN, David S. et al. Alzheimer disease. ***Nature Reviews Disease Primers***, v. 7, art. 33, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y.

LENG, Fangda; EDISON, Paul. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? ***Nature Reviews Neurology***, v. 17, p. 157-172, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y.

LONG, Justin M.; HOLTZMAN, David M. **Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies**. Cell, v. 179, n. 2, p. 312-339, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001.

LUDWIG, Tenneille E. et al. ISSCR standards for the use of human stem cells in basic research. ***Stem Cell Reports,*** v. 18, n. 9, p. 1744-1752, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2023.08.003.

MAJOLO, Fernanda et al. Important advances in Alzheimer's disease from the use of induced pluripotent stem cells. ***Journal of Biomedical Science,*** v. 26, art. 15, 2019. DOI: https://doi.org/10.1186/s12929-019-0501-5.

MARTINS, Gabriela; CORRÊA, Larissa; CAPARROL, Ana Julia de Souza; SANTOS, Paloma Toledo Afonso dos; BRUGNERA, Leticia Maria; GRATÃO, Aline Cristina Martins. **Características sociodemográficas e de saúde de cuidadores formais e informais de idosos com Doença de Alzheimer.** Escola Anna Nery, v. 23, n. 2, e20180327, 2019. DOI: https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2018-0327.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto - Enfermagem, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

PILLAT, Micheli Mainardi et al. Differentiated embryonic neurospheres from familial Alzheimer's disease model show innate immune and glial cell responses. ***Stem Cell Reviews*** and Reports, v. 19, n. 6, p. 1800-1811, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s12015-023-10542-0.

PINHO, Victor Hugo Berriel et al. Extracellular vesicles in Alzheimer's disease**.** ***Arquivos de Neuro-Psiquiatria,*** v. 82, n. 3, 2024. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0044-1779296.

RAYMUNDO, Alanys Caraça; LOUREIRO, Renata Ruoco. O uso das células-tronco para o tratamento do Alzheimer. ***Atas de Ciências da Saúde***, v. 11, n. 4, 2023.

RIBEIRO, Mateus; URBANO, Paulo Roberto Palma**.** Compilação sobre possíveis biomarcadores para Doença de Alzheimer. ***Revista Brasileira de Ciências Biomédicas***, v. 1, n. 2, p. 78-85, 2020. DOI: https://doi.org/10.46675/rbcbm.v1i2.13.

ROWE, R. Grant; DALEY, George Q. Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. ***Nature Reviews Genetics***, v. 20, p. 377-388, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41576-019-0100-z.

RUFINO, Rodrigo de Andrade et al. The immunomodulatory potential role of mesenchymal stem cells in diseases of the central nervous system. ***Neurodegenerative Diseases***, v. 22, n. 2, p. 68-82, 2022. DOI: https://doi.org/10.1159/000528036.

SABA, James A. et al. Translational control of stem cell function. ***Nature Reviews Molecular Cell Biology***, v. 22, p. 671-690, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41580-021-00386-2.

SACHETTI, Camile Giaretta et al. Challenges and opportunities for access to Advanced Therapy Medicinal Products in Brazil. ***Cytotherapy***, v. 26, n. 8, p. 939-947, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.03.492.

SERAFIM, Aléxia Lucindo; SILVA, Karoline Santos Oliveira; BOZZI, Adriana. Senescência das células-tronco mesenquimais para proposta terapêutica. ***Revista Brasileira de Educação,*** Saúde e Bem-Estar, v. 1, n. 2, 2022. DOI: https://doi.org/10.29327/2335218.1.2-9.

SILVA JUNIOR, João Batista et al**.** Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Special article: Advanced therapy medicinal products in Brazil: regulatory panorama. ***Hematology, Transfusion and Cell Therapy,*** v. 43, supl. 2, p. S68-S77, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.010.

SILVA JUNIOR, João Batista; PARCA, Renata Miranda; CARVALHO, Adriana Bastos. Advanced Therapy Products in Brazil: regulatory aspects. ***Advances in Experimental***

***Medicine and Biology,*** v. 1430, p. 117-133, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-34567-8_7.

SIMS, John R. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. ***JAMA***, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239.

SOARES, Milena B. P. et al. Current status of mesenchymal stem/stromal cells for treatment of neurological diseases. ***Frontiers in Molecular Neuroscience***, v. 15, art. 883378, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.883378.

SOUSA, Érica Alves et al. Revolução terapêutica: o potencial das células-tronco no tratamento da Doença de Alzheimer. ***Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences***, v. 6, n. 9, p. 2560-2566, 2024. DOI: https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2560-2566.

TZIORAS, Makis et al. Synaptic degeneration in Alzheimer disease. ***Nature Reviews Neurology,*** v. 19, p. 19-38, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41582-022-00749-z.

VAN DYCK, Christopher H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. ***The New England Journal of Medicine,*** v. 388, n. 1, p. 9-21, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948.

VISWANATHAN, Sowmya et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. ***Cytotherapy***, v. 21, n. 10, p. 1019-1024, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.08.002.

WEI, Wenyan et al. Recent advances of mitochondrial alterations in Alzheimer's disease: a perspective of mitochondrial basic events. ***Journal of Alzheimer's Disease***, v. 101, n. 2, p. 379-396, 2024. DOI: https://doi.org/10.3233/JAD-240092.