



**COLEGIADO DO CURSO DE BIOMEDICINA
COORDENAÇÃO DE MONOGRAFIA
ARTIGO CIENTÍFICO**

**EFEITOS DA TERAPIA CELULAR EM LESÕES ISQUÊMICAS POR ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL (AVC): Uma Revisão Integrativa**

**ILHÉUS – BAHIA
2024**

MÔNICA SANTANA CALIL DE OLIVEIRA

**EFEITOS DA TERAPIA CELULAR EM LESÕES ISQUÊMICAS POR ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL (AVC): Uma Revisão Integrativa**

Artigo científico apresentado como pré-requisito para obtenção do título de bacharela em Biomedicina, pela Faculdade Madre Thaís/Faculdade de Ilhéus.

Área de concentração: Terapia celular.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Viviana Moreto.

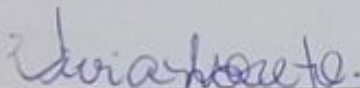
**ILHÉUS – BAHIA
2024**

**EFEITOS DA TERAPIA CELULAR EM LESÕES ISQUÊMICAS POR ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL (AVC): Uma Revisão Integrativa**

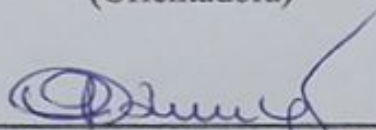
MÔNICA SANTANA CALIL DE OLIVEIRA

APROVADO EM: 12/06/24

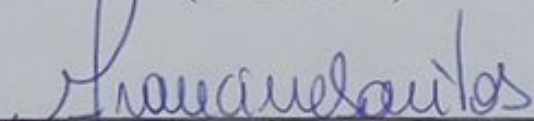
BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Viviana Moreto
Faculdade de Ilhéus – CESUPI
(Orientadora)



Prof.^a M.e. Ana Paula Adry de Oliveira Costa
Faculdade de Ilhéus – CESUPI
(Avaliadora 1)



Prof.^a M.e. Francine Pinto dos Santos
Faculdade de Ilhéus – CESUPI
(Avaliadora 2)

Dedico esta monografia ao meu marido e aos meus filhos pela compreensão e paciência a cada “não vou, pois tenho que estudar”.

AGRADECIMENTOS

Chegou a hora de agradecer e com isso vem uma retrospectiva de todo o processo vivenciado, como o primeiro dia de aula, a primeira prova, a primeira aula prática, o último seminário, até chegar neste esperado Trabalho de Conclusão de Curso. Algumas pessoas fizeram parte disso, as quais tenho honra em citar.

Agradeço, portanto, primariamente a Deus, pela minha existência nesse plano e por me direcionar à luz, me dando força e motivação para seguir em frente.

Ao meu marido Márcio Pereira da Cruz, que tanto na primeira graduação quanto nesta, participou dedicadamente da caminhada dos meus estudos, acreditando, investindo e me paparicando. Eu sou grata por você ter feito parte disso com tanto amor e cuidado. Eu te amo!

Aos meus filhos Matheus Santana Calil da Cruz e Melissa Santana Calil da Cruz, que são minhas joias e minha motivação de sempre olhar para frente e focar nos meus objetivos.

A minha mãe Joselice Santana de Oliveira, por acreditar no meu potencial e por sempre me motivar a conquistar os meus objetivos, e a meu pai, José Raimundo Calil de Oliveira (*in memoriam*), que apesar de não ter acompanhado fisicamente essa graduação, com certeza acompanhou com alegria esses quatro anos de lá do Céu. Comecei e terminei pensando no quanto estaria feliz se estivesse aqui.

Aos meus irmãos Simone Santana Calil de Oliveira e Fábio Luís Santana de Lima, que são meu porto seguro, os quais posso compartilhar risadas e confidências, na certeza de que estarão sempre a postos para me acolher. Amo vocês!

A minha grande amiga Daiara Santos Loiola, que considero minha madrinha de graduação, pois foi a pessoa que me direcionou para o curso de Biomedicina e que em cada etapa me deu conselhos maravilhosos. Gratidão por tudo!

A minha querida professora e orientadora Viviana Moreto, a qual admiro desde o primeiro dia de aula, e que já no primeiro semestre eu sabia que seria minha orientadora de TCC. Obrigada pela dedicação, ensinamento e paciência. Sou sua fã.

Aos professores Alessandra Borges Sanches de Oliveira, Ana Clara Correia Melgaço, Ana Paula Adry de Oliveira Costa, Áquila Lima Menezes, Ednara Almeida de Souza, Francine Pinto dos Santos, Hugo Monteiro da Costa Júnior, Mariana Moreira Andrade e Paulo Roberto Ornelas da Silva, por serem multiplicadores de conhecimento com excelência.

Aos professores Magno Santos Batista e Ittana de Oliveira Lins, da disciplina de TCC I e II, por todo conhecimento passado com dedicação.

Aos parceiros do Estágio Curricular Supervisionado Obrigatório do Banco de Sangue e de Saúde Pública, que além de orientarem com afinco, transmitiram paciência e flexibilidade no aprendizado e na execução de tarefas.

Aos amigos que conquistei no Estágio Extracurricular realizado na Farmácia Pública de Ilhéus, pelos momentos de aprendizado e cumplicidade. Foi incrível conhecer vocês!

As minhas colegas da faculdade, em especial Aléxia Moreno Santos de Araújo, Carolina Souza Almeida Santos, Edna Maria da Silva Fonseca, Ludmilla Silva Teles Vieira, Simony Stefani Silva de Oliveira e Thailaine Scott Martins, as quais construí mais que uma relação de sala de aula. Obrigada pelo compartilhamento de assuntos, tanto dos estudos, quanto da vida!

A toda minha família e amigos que de alguma forma contribuíram para que tudo isso acontecesse. Sou grata por ter vocês em minha vida!

À querida Ana Lúcia Santos, diretora e professora da escola dos meus filhos, por ser uma pessoa incrível e que fez parte de minha trajetória aqui em Ilhéus, sempre compreendendo cada momento difícil e acolhendo com serenidade, e à professora Lucivane Cavalcante, pela dedicação e flexibilidade em todos os momentos de conciliação entre os estudos dos meus filhos com os meus. A vocês, obrigada por tudo!

As minhas amigas Luciana Padilha e Edilane Padilha, por todo apoio que me deram, sempre com disposição, carinho e sorriso no rosto. Vocês são pessoas brilhantes e que sempre vou lembrar! Minha eterna gratidão.

Aos amigos da academia Raiz, especificamente da dança, em que construímos uma relação de cumplicidade. Os momentos dançando foram terapêuticos, os quais me ajudaram a distensionar e conseqüentemente, a construir meu TCC.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
BHE	Barreira Hematoencefálica
CTH	Células-Tronco Hematopoiéticas
CTMs	Células-Tronco Mesenquimais
ESCs	Células-Tronco Embrionárias
iPSCs	Células-Tronco Pluripotentes Induzidas
IA	Intra-Arterial
IC	Intracerebral
IT	Intratecal
IV	Intravenoso
MNCs	Células Mononucleares
MSCs	Células Estromais Mesenquimais
NGF	Fatores Neurotróficos
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NSCs	Células-Tronco Neurais
SCs	Células-Tronco
SNC	Sistema Nervoso Central
tPA	Ativador de Plasminogênio Tecidual
TM	Trombectomia Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC).....	12
2.1 FISIOPATOLOGIA DO AVCI.....	13
2.2 TRATAMENTO.....	14
2.3 TERAPIA CELULAR.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
REFERÊNCIAS.....	22

EFEITOS DA TERAPIA CELULAR EM LESÕES ISQUÊMICAS POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC): Uma Revisão Integrativa

Mônica Santana Calil de Oliveira¹

Viviana Moreto²

RESUMO

O desenvolvimento tecnológico na área da saúde permite cada vez mais a minimização ou cura de patologias que acometem o ser humano, as quais retiram parcial ou completamente a sua qualidade de vida. Para tanto, a inserção da terapia celular mostra-se uma alternativa promissora para o tratamento de diversas doenças do Sistema Nervoso Central (SNC), dentre elas o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI). O presente artigo objetiva-se a discutir os efeitos do tratamento com células-tronco em pacientes pós AVCI, através da abordagem dos tipos de células-tronco compatíveis com o tratamento, além de identificar os danos histológicos do SNC causados por essa doença e suas implicações, e descrever, também, a ação das células-tronco na reconstrução tecidual e vascular do SNC, após AVCI. Foi realizada uma revisão integrativa, a qual se enquadra no entrelaçamento de dados, tanto de caráter empírico quanto teórico, embasados com documentos científicos, direcionando os efeitos da aplicação de células-tronco, tanto nas evidências positivas quanto negativas. O tratamento com a terapia celular pode promover a reconstrução tecidual encefálica através da neurogênese e angiogênese, tanto pela diferenciação celular, quanto pela ação de fatores neurotróficos, o que permite a retomada das atividades neurais do paciente. Portanto, espera-se, que este artigo possa contribuir tanto para o setor acadêmico, trazendo uma referência sobre os resultados alcançados desse estudo, e para a sociedade, de modo a permitir a ampliação de novas alternativas que possam engajar um retorno à qualidade de vida, através da reversão de sequelas da referida disfunção neurológica.

Palavras-chave: Terapia celular. Sistema Nervoso Central (SNC). Acidente Vascular Cerebral (AVCI). Células-tronco. Neurogênese. Angiogênese. Disfunção neurológica.

ABSTRACT

Technological development in the health sector increasingly allows the minimization or cure of pathologies that affect human beings, which partially or completely remove their quality of life. To this end, the insertion of cell therapy appears to be a promising alternative for the treatment of several diseases of the Central Nervous System (CNS), including Ischemic Stroke (Ischemic Stroke). This article aims to discuss the effects of stem cell treatment in post-stroke patients, by approaching the types of stem cells compatible with the treatment, in addition to identifying the histological damage to the CNS caused by this disease and its implications, and also describe the action of stem cells in tissue and vascular reconstruction of the CNS after stroke. An integrative review was carried out, which is part of the interweaving of data, both empirical and

¹ Discente de Biomedicina, Faculdade Madre Thaís/Faculdade de Ilhéus.

² Doutora em Ciências Fisiológicas e docente da Faculdade Madre Thaís/Faculdade de Ilhéus.

theoretical, based on scientific documents, directing the effects of the application of stem cells, both in positive and negative evidence. It is hoped, therefore, that this article can contribute both to the academic sector, providing a reference on the results achieved in this study, and to society, in order to allow the expansion of new alternatives that can involve a return to the quality of life, through the reversal of sequelae of the aforementioned neurological dysfunction.

Keywords: Cellular therapy. Central Nervous System (CNS). Cerebral Vascular Accident (CVA). Stem cells. Neurological dysfunction.

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma doença de crescente acometimento em todo o mundo, sendo uma das principais causas de incapacidade e óbito. Provém de causas multifatoriais, incluindo hipertensão, dislipidemias, diabetes e tabagismo. Dentro da suscetibilidade de sofrer AVC, estão os indivíduos de idade avançada, homens e pessoas da raça negra. O AVC gera diversas implicações neurológicas, refletindo, principalmente, na autonomia motora (Araújo *et al.*, 2018).

Existem dois tipos de AVCs, o hemorrágico e o isquêmico. O Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH) acontece pelo extravasamento de sangue por ruptura de vaso sanguíneo em alguma região do encéfalo, e o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) acontece quando a presença de um trombo causa interrupção do fluxo sanguíneo na área neurológica. As consequências se voltam à morte de células neuronais por falta de suprimento sanguíneo, desde nutrientes e oxigênio, e desse modo, a região perde sua funcionalidade, comprometendo os órgãos efetores específicos, que são comandados pela região afetada (Brito, 2021).

As sinapses, que são a transmissão de impulsos nervosos, são responsáveis por todas as atividades exercidas pelo organismo. No entanto, as células responsáveis por essa transmissão de impulsos nervosos, os neurônios, são células permanentes, sendo assim classificadas por não possuírem poder de replicação (Moreira, 2013). Direcionando para o AVCI, contexto do presente artigo, a interrupção do fluxo sanguíneo promove algumas sequelas, como incapacidade, tanto do sistema nervoso motor, quanto do sistema nervoso autônomo, e isso reverbera na inaptidão da fala, mobilidade, aprendizagem, percepção, podendo caracterizar, assim, um quadro de demência, além de poder levar a óbito (Schäfer; Menegotto; Tisser, 2010; Moraes *et al.*, 2021).

O tratamento para o AVCI é multidisciplinar, contudo, volta-se primariamente à desobstrução do trombo, seja por processo medicamentoso trombolítico ou por ação mecânica, através da recanalização intravascular (Ferreira, 2020). Todavia, uma nova alternativa vem sendo estudada, que é a aplicação de Células-Tronco (SCs) no local isquêmico, podendo, desse modo, promover a formação de novos neurônios e novos vasos sanguíneos, já que as células-tronco são células lábeis e possuem alta capacidade de replicação e se diferenciam, em grande parte, em tecidos específicos, como o neuronal, por exemplo (Paula *et al.*, 2005). Para esse tratamento através da terapia celular, propõe-se o transplante de células-tronco mesenquimais,

que são células de alta capacidade de replicação e diferenciação, podendo promover a reconstrução do tecido neuronal (Martini, 2013).

Assim, como as células-tronco têm potencial regenerativo, promovendo uma neurogênese e angiogênese, podem restaurar a função neuronal e a circulação sanguínea na área acometida. Haja vista a formação de um novo tecido nervoso e de novos vasos sanguíneos na região afetada pela obstrução arterial, é esperado o retorno funcional das células neuronais da área lesionada (Abdullahi *et al.*, 2021).

Considerando as consequências da patologia isquêmica como limitações de vida devido à dificuldade ou falta de locomoção, paralisia facial, dentre outras implicações que resultam em perda de autonomia levando à baixa qualidade de vida, surgiu a questão problema: de que maneira o tratamento com células-tronco pode auxiliar na reabilitação de pacientes após AVCI?

Com base na pesquisa realizada, foi estipulada como hipótese à questão problema, de que a terapia celular pode restaurar a função neuronal e a circulação sanguínea na área acometida, trazendo, então, a reconstrução e a reabilitação da área lesionada, considerando que as células-tronco têm potencial regenerativo, promovendo uma neurogênese e angiogênese.

Assim, considerando os estudos recentes sobre a terapia celular como uma alternativa para restaurar o funcionamento do SNC, para o setor acadêmico, esta pesquisa envolve múltiplos fatores, desde abordar a utilização da terapia celular, como a resposta da sua aplicação às patologias isquêmicas do sistema nervoso central, despertando e direcionando a novos conhecimentos, além de, diante de resultados satisfatórios, promover, de fato, a ampliação dessa terapia em clínicas especializadas. O estudo justifica-se, desse modo, pela a apropriação de conhecimento acerca do transplante de células-tronco e seus efeitos no SNC, contribuindo para que indivíduos possam ser beneficiados com esse tratamento, após quadro de AVCI.

Portanto, o presente artigo objetiva-se a discutir os efeitos do tratamento com células tronco de pacientes pós AVCI, além de identificar os danos histológicos no SNC causados pelo AVCI; caracterizar os tipos de células-tronco capazes de promover regeneração tecidual no SNC; e descrever a ação das células-tronco na reconstrução tecidual e vascular do SNC, pós AVCI.

2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma patologia neurológica decorrente da falta de circulação sanguínea em regiões do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo uma das causas mais comuns de óbito e de incapacidade física permanente em todo o mundo (Shehjar *et al.*,

2022). Ocorre devido ao entupimento de artérias no encéfalo, caracterizando o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) ou pelo extravasamento sanguíneo, devido à ruptura de vasos sanguíneos cerebrais, sendo chamado de Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH). Como consequência, ocorrem danos no tecido encefálico pela privação de sangue, responsável por levar suprimentos à região neuronal. Ambas patologias são responsáveis pela diminuição da qualidade de vida de pessoas que foram afetadas e não tiveram reversibilidade das implicações, por falta de tratamento imediato (Gallego; Castillo, 2024).

Destarte, as consequências do AVC estão relacionadas à área da isquemia ou extravasamento de sangue, já que, o comando para o órgão efetor é oriundo de partes específicas do encéfalo. Assim, pode ocorrer dormência facial, fraqueza nos membros, perda de coordenação motora, dentre outros danos, os quais podem gerar incapacidade permanente. Ao desencadeamento do AVC, alguns fatores de risco estão envolvidos, sendo considerados como não modificáveis, como a faixa etária, histórico familiar de AVC, sexo masculino, afrodescendência, e modificáveis, por exemplo, hipertensão, dislipidemias, tabagismo. Portanto, é possível associar hábitos de vida à essa comorbidade (Gallego; Castillo, 2024).

2.1 FISIOPATOLOGIA DO AVCI

O AVC isquêmico é ocasionado pelo estreitamento ou oclusão de artérias, resultando em falta ou redução de aporte sanguíneo na região, podendo ser por trombo, embolia e hipoperfusão sistêmica (Broderick *et al.*, 1993 *apud* Stonesifer, 2023). Por consequência, o tecido cerebral é privado de nutrientes, como glicose, além de oxigênio. Embora haja irrigação sanguínea por um sistema vascular colateral, não há suficiência desse aporte, iniciando um quadro de necrose na área isquêmica, de caráter irreversível (Kawabori *et al.*, 2020). De tal modo, o encéfalo é afetado, não exercendo, portanto, sua função sináptica na região acometida. Logo, o evento isquêmico é subdividido em duas fases, sendo a primeira representada pela morte celular imediata devido à oclusão da artéria e a segunda, pelo aumento da extensão de acometimento do tecido neuronal por falta de tratamento trombolítico imediato, em que ocorre uma sequência de mortes celulares ao longo do tempo. Assim, a região de oclusão é denominada de núcleo isquêmico, a qual já houve morte celular, e a região do entorno, em que ainda apresenta neurônios viáveis, mas em risco, é chamada de penumbra isquêmica. Na penumbra isquêmica, o quadro é considerado reversível, desde que haja tratamento dentro da janela terapêutica (Chau *et al.*, 2016; Abdullahi *et al.*, 2021).

Considera-se a aterosclerose a causa principal do AVCI, a qual é gerada pelo acúmulo de gordura na parede íntima arterial e tem grande potencial trombogênico. Ao longo do tempo, o depósito lipídico tende a comprimir a luz da artéria, ao ponto de causar a diminuição do calibre, ocasionando estreitamento ou oclusão. Assim, a lesão é gerada e resulta na formação de um trombo. O trombo, por sua vez, é um coágulo sanguíneo formado através da ativação dos fatores de coagulação, em que ocorre inicialmente uma agregação plaquetária e consequentemente a formação de rede de fibrina, pela transformação do fibrinogênio. No entanto, um outro fator pode desencadear o AVCI, que é o êmbolo, caracterizado pelo desprendimento de um trombo, geralmente sanguíneo, localizado em locais afastados dos SNC. Pode ser oriundo do coração, artéria aorta e outras, membros inferiores e superiores, ou de regiões desconhecidas (Shehjar *et al.*, 2023).

À vista disso, a ausência de oxigênio em fase aguda promove uma cascata de eventos, como apoptose de células neuronais, infiltração e ativação de células imunológicas, edema vasogênico, aumento da pressão intracraniana, além do acionamento do metabolismo anaeróbico. Por consequência, o tecido neuronal é destruído, devido ao aumento da produção de ácido láctico, formado em resultância da hipóxia. Esse processo decorre na ativação de enzimas que degradam a camada lipídica presente na bainha de mielina do axônio neuronal, ocorrendo, então, a necrose liquefativa (Fernandes, 2019; Kawbori *et al.*, 2020; Markowska; Kozirowski; Szlufik, 2023).

Outrossim, uma implicação do AVCI é o aumento da permeabilidade da Barreira Hematoencefálica (BHE), a qual é caracterizada por regular a passagem de substâncias tóxicas ou em excesso no sangue para o SNC e o Líquido Cefalorraquidiano (LCR), mantendo o organismo em homeostase. Assim, a permeabilidade da BHE é aumentada pela morte de neurônios, permitindo a entrada de células do sistema imunológico no tecido lesionado. Por consequência, as células microgliais são ativadas, resultando em resposta inflamatória acentuada, pela produção de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico, fatores de crescimento e glutamato, caracterizando uma lesão cerebral secundária (Hsuan *et al.*, 2016; Li; Zhu, 2021; Markowska, Dariusz; Szlufik, 2023).

2.2 TRATAMENTO

O suporte clínico imediato é necessário para a extinção ou minimização do quadro isquêmico e para tanto, algumas práticas terapêuticas são adotadas, como a recanalização, sendo a Trombectomia Mecânica (TM) e a administração de medicamento endovenoso, como o

Ativador de Plasminogênio Tecidual (tPA). Por outro lado, esses tratamentos devem ser aplicados em sua fase aguda, especificamente de 3 a 4,5 horas após o aparecimento dos sinais, devido à janela terapêutica estreita, já que com a evolução do AVCI, diminui a chance da completa reversibilidade. No entanto, ocorrendo um quadro subagudo ou crônico, é indicado o tratamento trombolítico medicamentoso, através de anticoagulantes e antiplaquetários (Zhou *et al.*, 2021).

Todavia, uma nova possibilidade de tratamento vem sendo estudada, com o propósito de recompor a população neuronal afetada, por intermédio da terapia celular. Assim, a existência de grande número de células-tronco traz amplificação de pesquisas acerca dessa abordagem terapêutica, na tentativa de recuperar a função neuronal dos pacientes acometidos por AVCI (Zhou *et al.*, 2022).

2.3 TERAPIA CELULAR

A utilização da terapia celular como uma nova abordagem terapêutica através do transplante de células-tronco vem sendo estudada devido ao seu potencial regenerativo, sendo, portanto, células indiferenciadas, as quais têm a capacidade de se proliferar e formar um tecido específico do organismo, incluindo, assim, o tecido neuronal (Zhou *et al.*, 2022).

Deste modo, o atributo regenerativo das células-tronco ocorre por duas vias: a de se diferenciarem em tecidos específicos, regenerando áreas isquêmicas e por serem células que têm capacidade de liberar fatores tróficos, os quais atuam na manutenção, desenvolvimento e sobrevivência dos neurônios (Chau *et al.*, 2016). Portanto, a região afetada pode ser substituída por um novo tecido, promovendo uma neuroregeneração, tanto em fase aguda, quanto na fase crônica, “(...) através da angiogênese, neurogênese, plasticidade sináptica e modulação imunológica” (Abdullahi *et al.*, 2021, p. 1).

Assim, uma variedade de células-tronco está envolvida nos estudos voltados ao AVCI, principalmente as Células-Tronco Neurais (NSCs), Células-Tronco Mesenquimais (MSCs), Células-Tronco Embrionárias (ESCs) e Células-Tronco Pluripotentes Induzidas (iPSCs), abordadas em diferentes estudos. No entanto, possuem divergência no comportamento terapêutico, o que torna a investigação mais aplicada, na tentativa de perceber quais células-tronco são mais adequadas para a recuperação neuronal após AVCI (Tang *et al.*, 2015; Marei *et al.*, 2018).

3 METODOLOGIA

Nesta pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa, através da análise de artigos acessados em bibliotecas virtuais, como a PubMed, Medline e Scielo, com a devida comparação e entrelaçamento de informações. Assim, foi possível a discussão dos resultados sobre o tratamento de pacientes acometidos por Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI). A busca pelos artigos foi realizada utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Terapia Celular”, “Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”, “Célula-tronco” e seus correlatos em inglês: “*Ischemic Strokes*” e “*Stem Cells*” sendo integrados ao operador booleano *AND*, com recorte temporal de 10 anos.

Considerando que a revisão integrativa "permite a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionados à definição de conceitos, identificação de lacunas nas áreas de estudos, revisão de teorias e análise metodológica dos estudos sobre um determinado tópico" (Mattos, 2015, n.p.), possibilitou, assim, a caracterização dos tipos de células-tronco capazes de promover a regeneração tecidual no Sistema Nervoso Central (SNC), identificação dos danos histológicos no SNC causados pelo AVCI, além da descrição do funcionamento das células-tronco na reconstrução tecidual e vascular, após esse acometimento isquêmico.

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos originais disponibilizados na íntegra e publicados em língua portuguesa e inglesa entre os anos de 2014-2024, trabalhos que abordaram o tratamento com células-troncos após AVCI. Entre os critérios de exclusão foram eliminados artigos incompletos, estudos com duplicidade e trabalhos que trataram sobre o AVCH e tratamentos que não utilizam células-tronco. A seleção inicial dos artigos foi baseada por meio da leitura dos títulos, resumos dos trabalhos e verificação dos critérios supracitados. Na sequência foram lidos os artigos na íntegra de forma criteriosa para a eletividade do estudo.

4 RESULTADOS

A busca inicial de artigos obteve o resultado de 1337 escritos, sendo 1152 publicações da PubMed e 185 da Medline. No entanto, a plataforma Scielo não apresentou resultados. Foi realizada a leitura de 50 títulos da PubMed, destes, foram selecionados para apreciação, 33 resumos e na íntegra, o total de 19 artigos. Para a Medline foram 55 títulos lidos, destes, 12 resumos foram examinados e foi realizada a leitura na íntegra de 4 artigos. Deve ser considerada a existência de duas referências duplicadas, com remoção das versões repetidas para a contagem

dos resultados. Assim, após a exclusão de trabalhos através da leitura dos 45 resumos, foram lidos 23 artigos na íntegra, e destes, 6 foram considerados eletivos, por apresentarem os critérios com as delimitações requeridas, os quais foram analisados e utilizados com entrelaçamento de informações, e demonstradas no Quadro 01.

Quadro 01: Artigos utilizados na composição dos resultados.

Ano e autor	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Hsuan <i>et al.</i> , 2016.	Discutir os mecanismos neuroprotetores subjacentes aos efeitos benéficos das CTM no tratamento de acidente vascular cerebral.	Revisão de artigos que pertencem à terapia com MSC e diversas lesões cerebrais, incluindo acidente vascular cerebral, que foram identificados usando uma pesquisa eletrônica.	As CTMs cumprem os critérios estabelecidos pela <i>International Society of Cellular Therapy</i> . Portanto, em comparação com outros tipos de células-tronco, as MSCs são as mais práticas para uso em lesão isquêmica cerebral.
Gautam <i>et al.</i> , 2020.	Destacar os resultados de ensaios clínicos publicados, para estabelecer ainda mais a segurança e eficácia das terapias SCs em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico.	Pesquisa manual sobre os ensaios clínicos publicados entre 2014 e 2020, usando o banco de dados PubMed.	Foram encontrados resultados mistos em termos de eficácia das SCs no tratamento do AVCI, enquanto a avaliação do perfil de segurança produziu resultados promissores, uma vez que houve apenas efeitos secundários menores relacionados com a terapia celular.
Kawabori <i>et al.</i> , 2020.	Revisão dos avanços recentes na terapia com células-tronco, com referência particular aos ensaios clínicos e às perspectivas futuras dessa terapia no tratamento do acidente vascular cerebral.	Pesquisa a banco de dados de ensaios clínicos sobre uso de células-tronco no AVCI.	O resultado dos ensaios clínicos mostrou-se promissor, demonstrando segurança no transplante de células estaminais.
Abdullahi <i>et al.</i> , 2021.	Descrever a viabilidade, segurança e eficácia de diferentes terapias com	Pesquisa de dados publicados de 2000 a 2020 em cinco bases de dados principais:	As terapias com células-tronco em pacientes com isquemia cerebral por

	células-tronco em pacientes com AVCI.	PubMed, PubMed Central, Google Scholar, ScienceDirect e Medline e dois registros de pesquisa: Cochrane e o Clinicaltrial.gov.	qualquer via são essencialmente seguras, eficazes e viáveis.
Chen <i>et al.</i> , 2023.	Investigar a eficácia das CTMs derivadas da medula óssea no tratamento da função neurológica sensorial e motora após acidente vascular cerebral por meio de uma série de experimentos neurocomportamentais e avaliações multi-pontos no tempo, e determinar a dose ideal eficaz de transplante de MSCs derivadas da medula óssea.	Indução do AVCI em ratos Sprague-Dawley (SD) adultos pela oclusão da artéria cerebral média. Experimentos neurológicos/neurocomportamentais padrão, foram então realizados em ratos pós-AVC após tratamento com diferentes doses de MSC.	O tratamento com MSC restaurou a função sensorial e motora de ratos com isquemia cerebral, indicando que pode ser uma terapia eficaz para AVCI.
Huang <i>et al.</i> , 2024.	Avaliar a eficácia e segurança das CTMs em pacientes com AVCI agudo, através da meta-análise e revisão sistemática.	Busca manual em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science.	O transplante de CTMs pode melhorar os déficits neurológicos em pacientes com AVCI até certo ponto, sem aumentar as reações adversas.

Legenda: CTMs: células-tronco mesenquimais; MSCs: células estromais mesenquimais; SCs: células-tronco; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico

Fonte: Da autora, 2024.

5 DISCUSSÃO

A terapia através do transplante de células-tronco é uma nova ferramenta para a reversão de quadros isquêmicos neurais, conforme apontado neste artigo. O avanço dos estudos tem possibilitado discutir a eficácia desse tratamento, além de definir quais células-tronco são capazes de regenerar o tecido neural, tendo em vista que cada tipo tem suas particularidades de ação e suas limitações. Ao mecanismo potencial, Kawbori *et al.* (2020) apontam que essa abordagem terapêutica envolve fatores interligados, tanto na diferenciação celular, em que ocorre a substituição do tecido, quanto na cascata de eventos que acontece pela liberação de Fatores Neurotróficos (NGF) pelas células-tronco, envolvidos na diminuição da resposta

inflamatória, além da recuperação do axônio, retomada das transmissões sinápticas e a redução da cicatriz glial, que pode ocorrer ao redor da lesão da isquemia. Complementando essa ideia, Gautam *et al.* (2020) explanam que com o transplante de células indiferenciadas, além do reparo das células neuronais, o tecido vascular é regenerado, ocorrendo também plasticidade cerebral e inibição da apoptose. Esse contexto favorece um novo desempenho do SNC, que adequa-se ao novo ambiente neuronal após o transplante de células-tronco, proporcionando, dessa forma, a reabilitação do paciente.

Com base na pesquisa realizada, Kawbori *et al.* (2020) consideram que tipos celulares autólogos são vantajosos para o transplante celular, por diminuir a chance de rejeição e alergias após o procedimento, assim como as Células Estromais Mesenquimais (MSCs), também conhecidas por Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) e as Células-Tronco Mononucleares (MNCs). Dessas, as MSCs possuem destaque de escolha, já que existem evidências pré-clínicas de que podem melhorar a injúria neural, tanto por se diferenciarem em neurônios, quanto pela atuação secundária através da secreção de fatores parácrinos, como citocinas, quimiocinas e exossomos, os quais tem potencial de melhorar a lesão neural. Diante desses estudos, Kawbori *et al.* (2020) concluíram que as células-tronco fazem parte de um tratamento promissor, existindo a necessidade de adequar a via de acesso ao transplante, a dose de células-tronco no paciente isquêmico, e a decisão do tipo de célula estaminal a ser utilizada, embora esses autores não tenham apresentado desvantagens quanto às MSCs.

Abdullahi *et al.* (2021) também consideram que as CTMs têm melhor potencial terapêutico, por estarem presentes em diversos órgãos do corpo humano, e reitera o caráter autólogo dessas células, remetendo ao baixo risco de rejeição. Muitos trabalhos se voltam para aplicação das CTMs, por apresentarem eficácia e segurança, além de serem consideradas células com alta capacidade de regeneração. A realização da revisão sistemática proporcionou a esses autores a visão de que a terapia celular é um tratamento eficaz e viável para recuperar a área isquêmica. No entanto, apontam a necessidade de serem realizados mais estudos acerca do tipo celular, via de administração, fonte de extração celular, janela de tempo, dose celular, tipo e fase do AVC e dados demográficos do paciente.

Corroborando a essa ideia, Huang *et al.* (2024) demonstram em sua pesquisa, baseado em uma meta-análise e revisão sistemática através de 4 artigos, o estudo da terapia celular por CTMs em 97 pacientes, estando 39 pessoas no grupo da terapia celular por CTMs e 58 pessoas no grupo do placebo. Os resultados foram favoráveis ao grupo de tratamento por CTMs em comparação com o placebo, demonstrando redução na Escala de AVC do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), em relação aos déficits neurológicos. Além disso, o transplante

de CTMs não apresentou reações adversas significantes. Embora considerem a terapia celular como promissora, eles relatam que as CTMs podem melhorar os déficits neurológicos até certo ponto, dada as limitações do estudo realizado, referentes ao baixo número de estudos incluídos e inconsistência na dosagem de CTMs utilizadas, que influenciaram na análise, tanto no método de transplante, quanto na janela temporal.

Chen *et al.* (2022) apontam em suas pesquisas sobre aplicação de células-tronco em ratos adultos, que os efeitos positivos das CTMs são estendidos ainda, a partir da avaliação de outros fatores na terapia, como o momento do transplante, considerando o estágio agudo (menor que 48 horas) o de maior eficácia, já que pode ocorrer uma neuroproteção contra ativação acentuada do sistema imunológico. Não obstante, a dose a ser administrada deve ser também avaliada, atendendo o peso do paciente. No entanto, ainda não ficou evidenciada a dose terapêutica exata para a administração celular em humanos, o que sugere mais estudos.

As pesquisas promovidas por Hsuan *et al.* (2016), através da revisão de artigos sobre a terapia celular por MSCs em pacientes com lesões isquêmicas no SNC, promoveu uma discussão sobre algumas rotas de acesso das MSCs, apontando que as vias Intravenosa (IV) e Intracerebral (IC) são propícias para a sua administração. No entanto, a via IV requer uma dosagem menor dessas células do que a via IC, e pode atingir diversos órgãos, como o encéfalo, tornando uma via de maior potencial de tratamento. Kawbori *et al.* (2020) contrapõem que a via IV oferece a injeção de maior quantidade de células e que a alocação IV é vantajosa por ser menos invasiva, o que proporciona um aumento de aplicações. No entanto, uma quantidade mínima dessas células se projeta para a região danificada e pode ser retida no pulmão. A via Intra-Arterial (IA), apesar de injetar maior quantidade de células, pode promover aglomeração celular, podendo obstruir as artérias. Já a rota IC, melhor indicada em fase crônica de AVCI, possui controle da quantidade de células para evitar depósito demasiado no encéfalo, contudo, ocorre por procedimento cirúrgico invasivo, o que requer maior avaliação de via de uso. A rota Intratecal (IT) é considerada menos invasiva e pode transplantar uma maior quantidade de células, todavia, está suscetível a patologias, como hidrocefalia.

Hsuan *et al.* (2016) relatam ainda, que, quanto ao tipo celular, as MSCs são as que apresentam melhor comportamento, já que são capazes de secretar fatores parácrinos e de promover uma neurogênese, através da diferenciação em células neuronais no circuito isquêmico, e pela promoção da angiogênese. No entanto, nos estudos realizados não houve uma abordagem precisa sobre o processo de formação de novos vasos, mas foi mencionado que ocorre pela ação dos fatores parácrinos secretados.

Convém apresentar outras células-tronco como candidatas ao tratamento celular, na intenção de destacar as CTMs como as promissoras da terapia celular, não descartando outras possibilidades. Nesse caso, critérios devem ser minuciosamente avaliados, devido às vantagens e desvantagens apresentadas, como as NSCs, que se diferenciam em células neurais, objetivo primário do tratamento, e promovem neuroproteção. No entanto, como existe baixa quantidade dessas células na região encefálica adulta, e estão em abundância em fetos na sua fase de desenvolvimento do SNC, elas se enquadram como transplante alogênico, o que leva a questões de ética, quando se fala em coleta de células-tronco em tecido fetal, além de não serem seguras em relação à rejeição imunológica. Ademais, não existe garantia de que promovam angiogênese, o que é um entrave, pois a irrigação sanguínea é imprescindível para a recuperação do tecido neuronal. Um outro grupo celular tem sido alvo de estudos, denominado de células pluripotentes, compreendendo as Células-Tronco Embrionárias (CTEs) e as Células-Tronco Pluripotentes Induzidas (iPS), as quais apresentam vantagem quanto à sua plasticidade. No entanto, são células que também recorrem às questões éticas e são propensas a alta proliferação, assumindo caráter tumorigênico. As Células-Tronco Hematopoiéticas (CTH) possuem alta capacidade de angiogênese e não apresentam necessidade de expansão celular *ex vivo*, que refere-se ao crescimento celular em meio de cultura, o que é satisfatório, considerando o empenho e o tempo. Porém, não possuem alto potencial de diferenciação em células neuronais (Kawbori *et al.*, 2020).

Portanto, a utilização das células-tronco, especificamente as CTMs, em pacientes com AVCI mostrou resultados satisfatórios quanto à reversão da lesão isquêmica, tanto em animais, quanto em humanos, conforme os estudos apontados. Desse modo, os órgãos efetores compatíveis com a área isquêmica recuperada tendem a retornar o seu funcionamento, restituindo a autonomia, principalmente motora, do paciente.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou discutir a inserção do uso de células-tronco como tratamento para a regeneração do tecido neuronal, promovendo a recuperação motora e cognitiva de pacientes que sofreram o AVCI, cuja a sintomatologia severa promove ineficiência física, e conseqüentemente, atribui à diminuição da qualidade de vida ou óbito. Permitiu também, a caracterização dos tipos de células-tronco capazes de promover regeneração tecidual no sistema nervoso central (SNC), dando-se destaque às Células-Tronco Mesenquimais (MSCs) pelo potencial terapêutico, pois se mostraram mais vantajosas quanto ao desempenho e aceitação imunológica; a identificação dos danos histológicos no SNC

causados pelo AVCI, que envolve primariamente a morte celular no núcleo isquêmico, e consequente ativação acentuada de resposta inflamatória; além da descrição da ação das células-tronco na reconstrução tecidual e vascular do SNC, pós AVCI, que volta-se a sua diferenciação em tecidos específicos, regenerando áreas isquêmicas e pela liberação de fatores neurotróficos.

Ficou evidenciado, portanto, que o tratamento com células-tronco pode auxiliar na reabilitação de pacientes após AVCI, pois possuem potencial regenerativo, as quais se diferenciam em novos neurônios e promovem uma revascularização do tecido afetado, retomando a irrigação sanguínea, e consequentemente a função dos órgãos efetores associados à área lesionada.

Dada à importância do assunto, torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos, objetivando, de fato, a utilização desse tratamento em clínicas especializadas, tendo em vista que o retorno da qualidade de vida é um ponto chave para aumento da expectativa de vida dos grupos acometidos pelo AVCI e que sofrem com as sequelas dessa patologia.

REFERÊNCIAS

ABDULLAHI, Abba Musa; ABDULLAHI, Ibrahim Muhammad; SARMAST, Shah; BHRIGUVANSHI, Arpita. *Stem Cell Therapies for Ischemic Stroke: A Systematic Review*. **Cureus**, Portland, v. 13, n. 2, art. 13139, fev. 2021. DOI: 10.7759/cureus.13139.

ARAÚJO, Jéssica Pizatto de; DARCIS, João Vinícius Valério; TOMAS, Adriana Cunha Vargas; MELLO, Willian Augusto de. Tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no município de Maringá entre os anos de 2005 a 2015. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, Maringá, v. 31, n. 1, p. 56-62, 2018. DOI: 10.5935/2359-4802.20170097.

BRITO, Mayara Andrade. O impacto da imobilidade e incapacidade funcional em acamados acometidos por AVE: intervenção fisioterapêutica. UniAGES, Paripiranga, 2021. Disponível em: <https://repositorio-api.animaeducacao.com.br/server/api/core/bitstreams/20d80ee8-187f-4f9e-8d12-c1c9a9975f8b/content>.

CHAU, Monica; ZHANG, James; WEI, Ling. *Regeneration after stroke: Stem cell transplantation and trophic factors*. **Brain Circulation**, Atlanta, v. 2, n. 2, p. 86-94, abr. 2016. DOI: 10.4103/2394-8108.186279.

CHEN, Yuan; PENG, Dingguo; LI, Jingyi; ZHANG, Lingling; CHEN, Jiacheng; WANG, Lin; GAO, Yansong. A comparative study of different doses of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve post-stroke neurological outcomes via intravenous transplantation. **Brain Research**, v. 1798, art. 148161, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.148161.

FERNANDES, Joyce. Necrose de liquefação e acidente vascular encefálico isquêmico. Jaleko Artmed, 2020. Disponível em: <https://blog.jaleko.com.br/necrose-de-liquefacao-e-acidente-vascular-encefalico-isquemico/>.

FERREIRA, Kamila Santos. Terapias de recanalização no acidente vascular cerebral isquêmico agudo: a experiência de um Hospital Universitário brasileiro no interior de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2020. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-05072021-154840/publico/KAMILASANTOSFERREIRA.pdf>.

GALLEGO, ester Moñivas; CASTILHO, Mercedes Zurita. *Mesenchymal stem cell therapy in ischemic stroke trials. A systematic review. **Regenerative Therapy***, Majadahonda, v. 27, p. 301-306, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.reth.2024.03.026.

GAUTAM, Jeevan; ALARE, Amer; HASSAN, Abdallah; KANDEL, Rajan Sharma; JAHAN, Nusrat. *Safety and Efficacy of Stem Cell Therapy in Patients With Ischemic Stroke. **Cureus***, v. 12, n. 12 e9917. DOI 10.7759/cureus.9917.

HSUAN, Yogi Chang-Yo; LIN, Cheng-Hsien; CHANG, Ching-Ping; LIN, Mao-Tsun. *Mesenchymal stem cell-based treatments for stroke, neural trauma, and heat stroke. **Brain and Behavior***, Tainan, v. 6, n. 10, art. 00526, out. 2016. DOI: 10.1002/brb3.526.

HUANG, Huanjia; ZHANG, Jian; LIN, Jinmei; SHI, Shengliang. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. ***BMC Neurology***, Province, v. 24, n. 24, n.p., jan. 2024. DOI: 10.1186/s12883-024-03542-1.

KAWABORI, Masahito; SHICHINOHE, Hideo; KURODA, Satoshi; HOUKIN, Kiyohiro. *Clinical Trials of Stem Cell therapy for Cerebral Ischemic Stroke. **International journal of Molecular Sciences***, v. 21, n. 19. p. 7380, 2020, ago./set. 2020. DOI: 10.3390/ijms21197380.

LI, ting; ZHU, Gao-hong. *Research progress of stem cell therapy for ischemic stroke. **Ibrain***, Yunnan, v. 7, n. 3, p. 245-256, ago./set. 2021. DOI: 10.1002/j.2769-2795.2021.tb00088.x.

MAREI, Hany E.; HASAN, A.; ALTHANI, A.; AFIFI, N.; CENCIARELLI, C. CACECI, Thomas; SHUAIB, Ashfaq. Potential of Stem Cell-Based Therapy for Ischemic Stroke. ***Frontiers in Cell and Developmental Biology***, v. 9, art. 34, fev. 2018. DOI: 10.3389/fneur.2018.00034.

MARTINI, Maristela Maria. Diferenciação in vivo de células-tronco mesenquimais de placenta humana em fenótipo neural e seu potencial terapêutico para o tratamento de Acidente Vascular Cerebral. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, fev. 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/107432/317837.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

MARKOWKA, Aleksandra; KOZIOROWSKI, Dariusz; SzLUFik, Stanilaw. *Microglia and Stem Cells for Ischemic Stroke Treatment—Mechanisms, Current Status, and Therapeutic Challenges. **Front. Biosci***, v. 28, n. 10, p. 269, set./out. 2023. DOI: 10.31083/j.fbl2810269.

MORAES, Mariana de Almeida; MUSSI, Fernanda Carneiro; MUNIZ, Ludmila Santos; SAMPAIO Elieusa e Silva; LEITÃO, Tatiana de Sena; SANTOS, Carlos Antônio de Souza

Teles; JESUS, Pedro Antônio Pereira de. Caracterização clínica, incapacidade e mortalidade de pessoas com acidente vascular cerebral isquêmico em 90 dias. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Salvador, v. 75, n. 2 art. 20201383, mai. 2021. DOI: 10.1590/0034-7167-2020-1383.

MOREIRA, Catarina. Neurônio. **Revista de Ciência Elementar**, Lisboa, v. 1, n. 1, p. 1-3, out./dez., 2013.

NISTOR-CSEPPENTÖ, Delia Carmen; JURCAU, Ana Carolina; JURCAU, Anamaria; ANDRONIE-CIORA, Felicia; MARCU, Florin. *Stem Cell and Cell-based Therapies for Ischemic Stroke*. **Bioengineering**, Oradea, v. 9, n. 11, p. 717, out./ago. 2022. DOI: 10.3390/bioengineering9110717.

PAULA, Simone de; PEDRO, Michele F; DALBEM, André; COSTA, Zaquer SM; VITOLA, Affonso; BAES, Cristiane VW; SIALVA, Jefferson L B da; FRIEDRICH, Maurício A G; COSTA, Jaderson C da. O potencial terapêutico das células-tronco em doenças do sistema nervoso. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 4, p. 263-269, out./dez. 2005.

SCHÄFER, Priscila Santos; MENEGOTTO, Lisiane de Oliveira; TISSER, Luciana. Acidente Vascular Cerebral: as repercussões psíquicas a partir de um relato de caso. **Ciências e Cognição**, Taquara, v. 15, n. 2, p. 202-2015, ago. 2010.

SHEHJAR, Faheem; MAKTABI, Briana; RAHMAN, Zainab; BAHADER, Ghaith; ANTONISAMY, Wiliam James; NAQVI, Amed; MAHAJAN, Reetika; SHAH, Zahoor. *Stroke: Molecular mechanisms and therapies: Update on recent developments*. **Neurochem Int.**, Ohio, v. 162, p. 105458, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.neuint.2022.105458.

STONESIFER, Connor; COREY, Sydney; GHANEKAR, Shaila; DIAMANDIS, Zachary; ACOSTA, Sandra A.; BORLONGAN, Cesar V. *Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms*. **Prog Neurobiol**, Florida, v. 158, p. 94-131, nov. 2017. DOI:10.1016/j.pneurobio.2017.07.004.

TANG, Yao-Hui; MA, Yuan-Yuan; ZHANG, Zhi-Jun; WANG, Yong-Ting; YANG, Guo-Yuan. *Opportunities and Challenges: Stem Cell-Based Therapy for the Treatment of Ischemic Stroke*. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, Shanghai, v. 21, p. 337-347, jan. 2015. DOI: 10.1111/cns.12386.

ZHOU, Guoyang; WANG, Yongjie; GAO, Shiqi; FU, Xiongjie; CAO, Yang; PENG, Yucong; ZHUANG, Jianfeng; HU, Junwen; SHAO, Anwen; WANG, Lin. *Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies*. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Hangzhou, v. 9, art. 646927, abr. 2021. DOI: 10.3389/fcell.2021.646927.

ZHOU, Li; WANG, Jiani; HUANG, Jiagui; SONG, Xiaosong; WU, Youlin; CHEN, Xia; tAN, Yongjun; YANG, Qin. *The role of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke and recent research developments*. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Capital Medical University, v. 13, art. 1000777, nov. 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.1000777.

ZHOU, Li; ZHU, Huimin; BAI, Xue; HUANG, Jiagui; CHEN, Yue; WEN, Jun; LI, Xuemei; WU, Bowen; TAN, Yongjun; TIAN, Mingfen; REN, Jiangxia; LI, Mengxia; YANG, Qin. *Potential mechanisms and therapeutic targets of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke*. ***Stem Cell Research & Therapy***, Chongqing, v. 13, art. 195, mai. 2022. DOI: 10.1186/s13287-022-02876-2.