

IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO COMO TRATAMENTO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER (DA): UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

STEM-CELL IMMUNOTHERAPY AS A TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE (AD): A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

JAMILLE CRISTINA ZANELLA¹, JOSIELE SALET TISCHER², LAUREN PIETA CANAN², LAURA FOSCHERA², LIZIARA FRAPORTI²

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

² Docente do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades – UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta o cérebro, causando perda de memória, dificuldades cognitivas e mudanças de comportamento e personalidade e é a forma mais comum de demência. Devido a isso, este trabalho teve como objetivo identificar como as células-tronco agem no tratamento de pacientes com a doença neurodegenerativa Alzheimer, através de uma revisão bibliográfica. Foram revisados artigos sobre Alzheimer, imunoterapia e células-tronco, utilizando bases de dados como PubMed e Scielo, então foram selecionados estudos de 2014 a 2025 com texto completo acessível e relevância ao tema, excluindo publicações irrelevantes ou duplicadas. No total, 65 artigos foram escolhidos para análise. Este trabalho abordará também como o tratamento medicamentoso para Doença de Alzheimer atua apenas controlando os sintomas da doença, e não estimulando a melhora do que já foi perdido antes do início do tratamento. A Doença de Alzheimer não tem cura, portanto nos últimos anos o uso de células-tronco tem se destacado como uma opção promissora, pois pode substituir neurônios danificados e estimular a regeneração cerebral. Embora os ensaios clínicos ainda sejam limitados e apresentam efeitos adversos, os resultados iniciais mostram potencial terapêutico significativo e ampliam as possibilidades de pesquisa e tratamento futuros para o Alzheimer. A imunoterapia com células-tronco reduz a inflamação, regenera neurônios e melhora funções cognitivas, diferindo dos tratamentos atuais que só aliviam sintomas. Apesar dos resultados positivos, ainda há desafios quanto à segurança, rejeição e ética, exigindo mais estudos clínicos.

Palavras-chave: Alzheimer. Imunoterapia. Células-tronco. Tratamento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease that affects the brain, causing memory loss, cognitive difficulties, and changes in behavior and personality, and is the most common form of dementia. Therefore, this final paper aimed to identify how stem cells act in the treatment of patients with Alzheimer's neurodegenerative disease through a literature review. Articles on Alzheimer's disease, immunotherapy, and stem cells were reviewed using databases such as PubMed and Scielo. Studies from 2014 to 2025 with accessible full text and relevance to the topic were selected, excluding irrelevant or duplicate publications. In total, 65 articles were chosen for

analysis. This work will also address how drug treatment for Alzheimer's disease only controls the symptoms of the disease, and does not stimulate the improvement of what has already been lost before the start of treatment. Alzheimer's disease has no cure; therefore, in recent years, the use of stem cells has emerged as a promising option, as it can replace damaged neurons and stimulate brain regeneration. Although clinical trials are still limited and present adverse effects, initial results show significant therapeutic potential and expand the possibilities for future research and treatment for Alzheimer's. Immunotherapy with stem cells reduces inflammation, regenerates neurons, and improves cognitive functions, differing from current treatments that only alleviate symptoms. Despite the positive results, there are still challenges regarding safety, rejection, and ethics, requiring further clinical studies.

Keywords: Alzheimer's. Immunotherapy. Stem Cells. Treatment

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo que afeta as células cerebrais chamadas de neurônios. A doença começa quando proteínas do sistema nervoso central são processadas de maneira errada, fazendo com que fragmentos dessas proteínas se instalem dentro dos neurônios causando uma toxicidade que faz com que eles sejam degradados.¹

A DA é a causa mais comum de demência conhecida atualmente e é o resultado do acúmulo de proteínas deformadas no Sistema Nervoso Central, o que causa a destruição dos neurônios colinérgicos.² É uma doença que em estágios iniciais causa sintomas mais amenos como perda de memória de curto prazo, mas em estágios mais avançados acarreta dificuldade na realização de atividades diárias, deficiência na fala, agressividade e até mesmo alucinações.³

A DA com o decorrer da doença faz com que o paciente se torne completamente dependente de outras pessoas, e é aí que entram os cuidadores. Os cuidadores são geralmente pessoas da própria família do paciente que se comprometem a auxiliar durante o tratamento, o que os torna mais propícios a desenvolver doenças e sofrer prejuízos psicossociais.⁴

A Imunoterapia vem nesse caso para impedir os avanços da doença como um todo. Ela consiste em introduzir células modificadas no corpo para que elas ajam de uma maneira mais específica no local onde são mais necessárias. No caso das células-tronco, elas são células capazes de regenerar tecidos danificados e se

diferenciar em células altamente especializadas, formando diferentes estruturas do corpo.⁵

O uso clínico das células-tronco é promissor para o tratamento de doenças sem cura como o Alzheimer, Parkinson e outras patologias degenerativas. Essas células conseguem migrar até áreas lesionadas, reduzir processos inflamatórios e favorecer mecanismos de recuperação, incluindo crescimento neuronal e redução da morte celular. Na prática, o tratamento envolve a infusão das células no sangue do paciente, permitindo que elas se alojem na medula óssea, onde passam a produzir novas células sanguíneas e fortalecer o sistema imunológico, contribuindo para a formação de células saudáveis e especializadas.⁵

O uso da Imunoterapia é uma nova perspectiva de tratar uma doença sem cura conhecida, podendo diminuir seus efeitos e seu desenvolvimento, o que torna esse tipo de terapia um avanço que deve ser cada vez mais estudado e entendido, visando a saúde do paciente e das pessoas ao seu redor.

Essa condição degenerativa é a forma mais comum de demência em pessoas acima dos 65 anos, sendo ela responsável por cerca de 60% a 80% dos casos.¹ Além de idosos ela também pode se manifestar na idade pré senil, ou seja, antes dos 65 anos. Ainda não há uma causa conhecida para o surgimento dessa doença, mas o mais crível é que seja determinada geneticamente ou por eventos exógenos, traumatismo cranioencefálico.⁶

Desta forma, pela significativa prevalência, e por ser uma doença ainda sem cura, são necessárias pesquisas para descobrir novas abordagens e tratamentos a fim de impedir que a DA avance rapidamente. Uma boa alternativa, parece ser o tratamento com células-tronco que vem sendo usado há algum tempo e produz resultados bons para a melhora da doença. Por isso, compreender como as células-tronco agem no tratamento de pacientes com a doença neurodegenerativa Alzheimer, através de uma revisão bibliográfica torna-se um campo vertil e permite o avanço dos estudos sobre o tema.

Os objetivos deste trabalho foram identificar como as células-tronco agem no tratamento de pacientes com a doença neurodegenerativa Alzheimer, através de uma revisão bibliográfica; conhecer quais os mecanismos de ação das células-tronco na DA; identificar os tipos de células-tronco utilizados no tratamento da DA; apontar os

atuais tratamentos usados em pacientes para DA e comparar com os tratamentos convencionais; além de descrever as evidências clínicas sobre a segurança e eficácia dessa terapia, através de estudos clínicos e revisão bibliográfica. No fim desta revisão bibliográfica, espera-se responder ao seguinte questionamento: as células-tronco são uma opção de tratamento da DA tão boa ou até mesmo melhor do que o tratamento atual para a doença?

2. METODOLOGIA

Este trabalho se trata de um estudo de natureza teórico-bibliográfica de caráter exploratório com busca de conhecimentos específicos sobre o assunto abordado, em referências de documentos e autores nacionais e estrangeiros.

Foram consultadas as seguintes bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e *Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)*. Essas plataformas foram selecionadas devido à sua abrangência e relevância na área de pesquisa médica e científica.

Como critérios de busca foram utilizados os termos de busca “Alzheimer”, “Imunoterapia” e “células-tronco”, combinados com os conectores lógicos “*and*” e “*or*”, juntamente com seus correspondentes descritores em inglês.

A seleção de estudos para esta revisão bibliográfica incluiu publicações entre 2014 e 2025, sendo considerados os estudos que correspondem diretamente ao tema de pesquisa, que possuem texto completo disponível e de acesso público, e cuja relevância é confirmada pelo título e resumo. Foram excluídas publicações que não se adequam ao tema de estudo, aquelas sem acesso ao texto completo, as publicadas antes de 2014 e as duplicadas nas bases de dados, mantendo apenas uma versão de cada estudo. Por fim, 65 artigos foram selecionados de acordo com o objetivo desta pesquisa

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

Segundo Freire, Silva e Borin, o primeiro caso da DA foi registrado em 1906 e seu nome foi em menção ao médico que o descreveu. A paciente era uma mulher de 51 anos que até então era saudável, porém começou a apresentar sintomas que hoje sabemos ser comuns para a doença, como perda de memória, distúrbios na fala e desorientação. A paciente morreu 4 anos depois e seu cérebro foi analisado, revelando alterações que são características da doença.⁷

A maioria dos casos de DA é causada por uma combinação de fatores genéticos que vem da predisposição familiar, portanto cerca de metade dos filhos de um pai com DA vai desenvolver a doença também.⁷ Além dos riscos físicos dessa doença, como o perigo de queda e os problemas de sono, o Alzheimer causa riscos psicossociais também, como a depressão.⁶

Essa doença afeta principalmente idosos acima de 65 anos, porém pode afetar pessoas mais jovens também. O Alzheimer precoce é muito mais raro porém muito mais grave, dado ao fato de que a doença se desenvolve mais rapidamente em relação ao Alzheimer tardio.⁶

Segundo Araújo e colaboradores, nos estágios iniciais é onde começa então a perda de memória de curto prazo, portanto o paciente começa esquecendo nomes de pessoas, acontecimentos recentes e perdendo objetos pessoais, o que pode ser confundido com desatenção nesse estágio inicial. Já nos estágios intermediários começa a fase moderada da doença, onde iniciam os quadros de agitação e insônia, bem como a dificuldade para falar e falta de coordenação. Os estágios avançados são considerados graves, pois é aí que começa dificuldade para comer, deficiência motora e até mesmo incontinência urinária e fecal. E o quarto estágio é a fase terminal da DA, onde o paciente pode ficar restrito a leito e sujeito a infecções.⁸ A figura 1 demonstra as partes do cérebro que são afetadas em cada estágio da doença, além dos sintomas registrados nelas.

Figura 1 - Sintomas das diferentes fases da Doença de Alzheimer



Fonte: Beltrame, Kihara e Paschon⁹

Legenda: Demonstração das áreas do cérebro que são afetadas pela Doença de Alzheimer e os sintomas que cada fase provoca.

A imagem mostra que a DA vai progredindo conforme a doença começa a degenerar cada vez mais os neurônios do paciente, demonstrando uma piora progressiva com o passar do tempo.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

O estudo de Zhang e colaboradores aponta que a demência é a doença mais comum em pessoas de idade, tendo cerca de 50 milhões de casos ao redor do mundo, e que mais da metade desses casos são pacientes com DA.¹⁰ De acordo com o Ministério da saúde, 2,71 milhões de brasileiros convivem com a demência, o que representa cerca de 8,5% da população e estima-se que até 2050, 5,6 milhões de pessoas sejam diagnosticadas.¹¹

Ainda nesse sentido, o Ministério da Saúde traz alguns dados importantes do ano de 2019 sobre a demência no Brasil. A prevalência da demência é de 8,5% na população idosa, a demência foi a quarta causa de morte nos brasileiros acima de 70 anos, ambos demonstrando números ligeiramente maiores de mulheres. Apesar de ser a quarta maior causa de morte de idosos, o Ministério da Saúde traz que “em 2019, a idade média do óbito de pessoas com demência (84,7 anos) foi superior à dos óbitos por qualquer causa (77,7 anos)”.¹¹

De acordo com Piovesan e colaboradores, pacientes idosos com DA são admitidos duas vezes mais em hospitais do que idosos que não possuem nenhum tipo de demência. Piovesan e colaboradores também citam que o Ministério da saúde revelou que a taxa de admissão de pacientes com DA em hospitais subiu 88% de 2010 até 2019, e que a fins de comparação, “as hospitalizações por doença cerebrovascular e isquêmica do coração aumentaram 36,3% e 29,3%, respectivamente, durante o mesmo período”.¹²

Nesse sentido, Paschalidis e colaboradores trazem a informação de que “Em 2019, a demência causou mais de 1 milhão de óbitos, sendo considerada a sétima principal causa de morte no mundo”.¹³ A taxa de prevalência da DA, assim como a de mortalidade, são mais altas em mulheres, segundo Zhang e colaboradores.¹⁰

Em síntese, os dados evidenciam que a Doença de Alzheimer impõe crescente impacto à saúde pública, com aumento contínuo de casos, internações e mortalidade. Esse cenário reforça a necessidade de ações integradas de prevenção, diagnóstico e cuidado.

3.3 FISIOPATOLOGIA

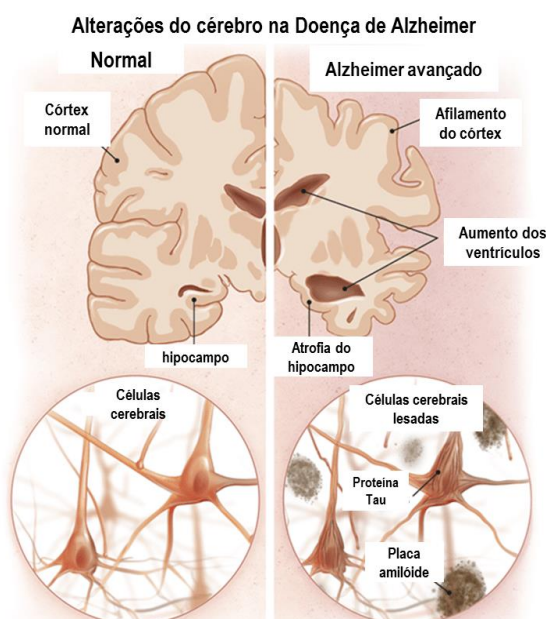
A DA é uma síndrome neurodegenerativa que causa diversas alterações no cérebro humano. A principal característica fisiopatológica da doença são as anomalias no enovelamento de proteínas, o que não permite que elas cumpram sua função corretamente.¹⁴

De acordo com Sant’ana e colaboradores, a neurodegeneração na Doença de Alzheimer começa quando a proteína precursora amiloide (PPA) é quebrada, gerando beta-amiloide em excesso. Essa substância começa a se acumular e formar depósitos tóxicos no cérebro que com o tempo se agrupam e dão origem às placas senis, que danificam os neurônios ao redor, destruindo suas estruturas internas e levando à formação dos emaranhados neurofibrilares que são depósitos da proteína tau hiperfosforilada, que quando está em bom funcionamento, desempenha um papel essencial na estabilidade das estruturas internas dos neurônios responsáveis pelo transporte de nutrientes e pela manutenção da forma celular.¹⁵

O estudo de Perluxo, Barreto e Cardoso traz que a produção de beta-amiloide é feita a partir do precursor da proteína β -amiloide “que é inicialmente clivado por uma enzima conhecida como β -secretase [...] que é um alvo fundamental para o desenvolvimento de novos medicamentos”. O acúmulo de beta-amiloide é considerado o principal responsável pela morte dos neurônios na DA. Esses peptídeos são tóxicos para as células e sua nocividade aumenta conforme eles se agrupam. Uma das maiores evidências de que esse acúmulo é o ponto inicial da doença é que algumas mutações genéticas hereditárias já identificadas levam justamente à produção ou agregação anormal de beta-amiloide, desencadeando o processo degenerativo.¹⁶

Em adição a isso, Freire, Silva e Borin descrevem que “Na DA há alterações nas vias colinérgicas, resultando em perda neuronal e consequente perda de colina-acetil-transferase (ChAT), causando diminuição na capacidade de produção da acetilcolina (ACh)”. Por isso inibidores de colinesterase são efetivos na DA, pois inibem a enzima que degrada a acetilcolina e ajuda a aumentar os níveis dela no organismo⁷, conforme figura 2.

Figura 2 - Alterações cerebrais da Doença de Alzheimer



Fonte: Freire, Silva e Borin⁷

Legenda: Alterações cerebrais celulares causadas pela Doença de Alzheimer em casos em que ela já está em estado avançado.

Dessa forma, observa-se que a DA resulta de alterações estruturais e bioquímicas no cérebro, especialmente pelo acúmulo anormal de proteínas e pelo comprometimento das vias colinérgicas. Compreender esses mecanismos é fundamental para orientar terapias atuais e o desenvolvimento de novos tratamentos voltados à fisiopatologia da doença.

3.4 DIAGNÓSTICO

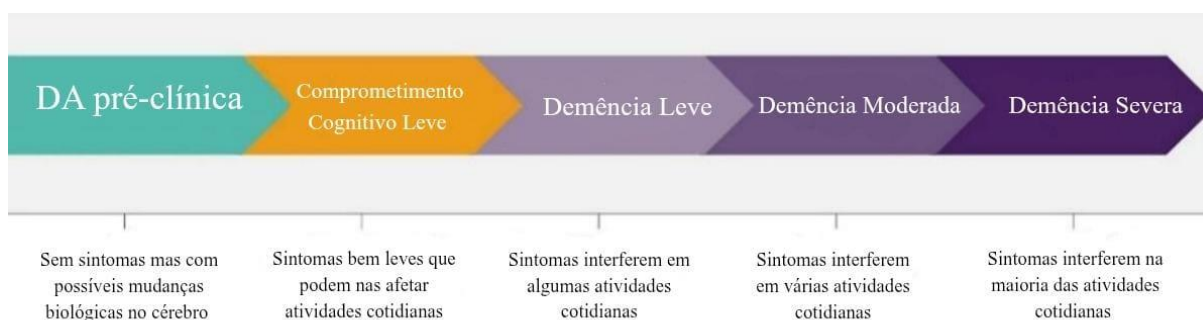
Segundo Khan, Barve e Kumar, o diagnóstico da DA é feito através de diversos exames laboratoriais e físicos para inicialmente excluir doenças como depressão e alterações hormonais antes que comece a se pensar na possibilidade do paciente ter a doença.¹⁷

Um dos exames que podem ser usados para auxiliar a fazer o diagnóstico de DA é o de biomarcadores que, de acordo com Schilling e colaboradores, os biomarcadores “[...] permitem também identificar pacientes com possível indicação para futuros tratamentos específicos para DA”.¹⁸ Os biomarcadores com maior potencial de detecção precoce da DA são os títulos do peptídeo beta-amilóide (A β 42) e da proteína Tau total e fosforilada.¹⁹

Ainda de acordo com Schilling e colaboradores, exames de imagem como a tomografia computadorizada e, para uma melhor observação, o exame de ressonância magnética do crânio devem ser realizados visando excluir outras doenças que causem sintomas semelhantes e também para identificar atrofia que condizem com a DA.¹⁸

Nos antigos critérios para o diagnóstico da DA, a falta de memória era necessária para que pudesse ser fechado esse diagnóstico, já nos novos não. Além disso, foram descritos três estágios para o diagnóstico, sendo eles pré-clínico, comprometimento cognitivo leve e demência.²⁰ Com a figura 3 é possível entender esses estágios.

Figura 3 - Estágios da DA



Fonte: Alzheimer's Association²⁰

Legenda: Estágios da Doença de Alzheimer e os comprometimentos que os acompanham, tradução própria.

Percebe-se que o diagnóstico da DA exige uma avaliação abrangente, que inclui exames clínicos, laboratoriais e de imagem para descartar outras causas de sintomas semelhantes. Com a atualização dos critérios diagnósticos o processo se tornou mais preciso e alinhado ao entendimento atual da evolução da doença.

3.5 IMUNOTERAPIA

A Imunoterapia, também chamada de terapia celular, tem como objetivo auxiliar no tratamento de diversos tipos de doenças. Ela consiste em capacitar o sistema imunológico para reconhecer e combater um antígeno. De acordo com VI Seminário Científico do Unifacig, esse tipo de terapia é principalmente útil para “[...] reprogramar o sistema imunológico para impedir a exacerbação das respostas maléficas e potencializar as respostas benéficas para o combate de patologias”. Esse tipo de terapia é usado para tratar doenças como a Dermatite atópica, alergias respiratórias e diversos tipos de câncer, como o de mama e a Leucemia²¹, como será descrito a seguir.

No tratamento do câncer Júnior e colaboradores pontua que a imunoterapia serve para “[...] capacitar o sistema imunológico do próprio paciente para que ele reconheça e combata as células do tumor, tornando-o hábil para driblar as barreiras imunossupressoras criadas pelas células cancerígenas”.²²

Um dos tipos de terapia celular mais utilizada é com células CAR-T que agem engatilhando a resposta imunológica contra as células cancerígenas através de seus receptores antigênicos quiméricos. A Imunoterapia é um avanço muito importante na área da oncologia e vem trazendo resultados muito bons, visto que traz resultados duradouros e também pode levar o paciente a entrar em remissão completa.²³

Para alguns tipos de câncer está sendo estudado o uso de inibidores do checkpoint imunológico. O checkpoint imunológico é um mecanismo dos linfócitos que serve para evitar que eles ataquem as células do corpo evitando assim o surgimento de doenças autoimunes.²⁴ Reis e Machado descreve que os mecanismos reguladores do sistema imunológico “[...] mantém as respostas imunes dentro de um desejável nível fisiológico e protegem o hospedeiro de autoimunidade”.²⁵

Doenças nas vias aéreas também possuem um tratamento com terapia celular. Nestes casos, os alérgenos são administrados no paciente para que ele desenvolva lentamente uma tolerância a eles, para que a resposta imunológica não seja tão exacerbada.²⁶

Dessa forma, a imunoterapia se destaca como uma abordagem inovadora e promissora, capaz de fortalecer e direcionar o sistema imunológico para combater diferentes patologias de maneira mais eficaz. Seja no tratamento de câncer ou em doenças alérgicas e respiratórias, essa terapia amplia significativamente as possibilidades terapêuticas. A imunoterapia consolida seu papel como uma das estratégias mais avançadas e impactantes da medicina atual.

3.6 CÉLULAS-TRONCO

Nos últimos anos as células-tronco vêm sendo alvo de diversas pesquisas para o tratamento de várias doenças, devido à sua incrível capacidade de se diferenciar em células diferentes do corpo, podendo então ajudar na renovação e recuperação de órgãos e tecidos do corpo.²⁷

Células-tronco são as células que dão origem a tecidos e órgãos do corpo humano na fase fetal, portanto, possuem a capacidade de se renovarem e se proliferarem para restaurar danos que possam vir a aparecer. Elas são divididas em

dois grupos: embrionárias e adultas, chamadas de hematopoiéticas e mesenquimais.²⁸

As células adultas atualmente podem ser encontradas em diversos órgãos que as derivam, como o fígado, músculo esquelético, pâncreas, medula espinhal, cérebro, entre outros.²⁷

Carvalho e colaboradores ressaltam que as células-tronco podem ser obtidas através de fecundação ou clonagem, sendo que “a primeira, consiste na retirada de células no decorrer do desenvolvimento celular, enquanto que a segunda consiste na retirada do núcleo de uma célula somática adulta e implantação desse em um ovócito anucleado”.²⁹

As células tronco tem um potencial de plasticidade, que refere-se ao poder de diferenciação das células-tronco²⁸, conforme a tabela 1.

Tabela 1 - Classificação das células-tronco

Tipo	Capacidade de diferenciação	Exemplo
Totipotente	Pode se diferenciar em qualquer tipo celular, inclusive os tecidos embrionários como a placenta.	Zigoto (primeiras células após a fecundação).
Pluripotente	Pode originar todos os tecidos do corpo, mas não os tecidos embrionários.	Células-tronco embrionárias.
Multipotente	Pode originar vários tipos celulares, mas dentro de uma mesma linhagem.	Células-tronco hematopoiéticas (formam as células do sangue).
Oligopotente	Diferencia-se em poucos tipos celulares específicos.	Células-tronco mieloides (dão origem a granulócitos).
Unipotente	Só gera um único tipo celular, mas ainda mantém capacidade de autorrenovação.	Células-tronco da pele (queratinócitos).

Fonte: Zorzanelli, Speroni, Menezes e Leibing²⁷; Barban e colaboradores³⁰; Barboza, Ginani, Soares, Henriques e Freitas³¹

Legenda: tipos de células-tronco, no que elas conseguem se diferenciar e quais células fazem parte de cada grupo.

As células-tronco representam uma das ferramentas mais promissoras da medicina regenerativa, graças à sua capacidade de se diferenciar e substituir células danificadas em diversos tecidos do organismo. Isso reforça a relevância das pesquisas atuais, que têm explorado amplamente seu uso no tratamento de inúmeras doenças e na recuperação funcional de órgãos e sistemas.

3.6.1 Células-tronco embrionárias

De acordo com Matias e colaboradores, cerca de 220 tipos de células são originadas por células-tronco embrionárias.³² As células-tronco embrionárias são o tipo mais versátil, pois são derivadas de massa celular de um embrião, podendo então serem diferenciadas em diversos tipos diferentes de células.²⁷

Devido a essa capacidade de autorrenovação e diferenciação, as células-tronco embrionárias são o foco principal para tratamento de doenças degenerativas, lesões e perdas teciduais. Porém, como essas células são derivadas da massa celular de um embrião, a sua remoção torna o blastocisto inviável, o que causa diversas discussões éticas sobre o uso delas.³²

Para Barbosa e Nunes, o dilema ético do uso de células-tronco embrionárias se dá pela “impossibilidade de atender a dois princípios morais: o dever de prevenir ou aliviar o sofrimento [...] e o dever de respeitar o valor da vida humana, uma vez que os embriões teriam o potencial de se tornar seres humanos”. Porém, apesar disso, um argumento muito utilizado a favor desse tipo de terapia ressalta que o uso desse tipo de células-tronco ajudaria a aliviar os sintomas de muitos pacientes com diversos tipos de doenças.³³

Em resumo, as células-tronco embrionárias oferecem grande potencial terapêutico, no entanto, seu uso envolve importantes dilemas éticos, já que sua obtenção implica a inviabilidade do embrião. Assim, o seu uso ainda é uma questão ética muito grande para a ciência.

3.6.2 Células-tronco hematopoiéticas

Essas células são responsáveis pela hematopoiese, que é o processo de criação de novas células do sangue que acontece continuamente durante toda a vida de um organismo. São retiradas da medula óssea e usadas em diversos tratamentos.³⁴

O trabalho de Mazza e colaboradores descreve o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) como “uma terapêutica que visa à substituição de um sistema auto imune comprometido por um sistema sadio, capaz de produzir novas células sanguíneas após altas doses de imunossupressão, decorrentes de quimioterapia e/ou radioterapia”.³⁵

Existem alguns tipos de Transplantes de Células-tronco Hematopoiéticas. O autólogo é quando a célula-tronco enxertada é do próprio paciente, o alogênico, quando ela é de outro doador, e singênico, quando o doador é um gêmeo univitelino.³⁰

Também chamado de Transplante de Medula Óssea, é usado para tratar diversas doenças hematológicas, desde leucemia até doenças autoimunes. Essas células podem ser obtidas através da medula óssea, do sangue periférico ou até mesmo do cordão umbilical.³⁶

Assim, fica claro que as células-tronco hematopoéticas têm grande relevância clínica por serem responsáveis pela formação contínua das células do sangue, por possibilitarem tratamentos complexos como o transplante de medula óssea e por ser um procedimento que substitui um sistema imunológico comprometido por outro funcional.

3.6.3 Células-tronco mesenquimais

Estas células são encontradas principalmente no tecido adiposo, polpa dentária, ligamento periodontal e medula óssea. Sua função é reparar e repor múltiplos tecidos danificados, como o próprio tecido adiposo, ósseo e o cartilaginoso. Elas possuem um papel muito importante na homeostase, ajudando na cicatrização de feridas, na comunicação intercelular e na imunomodulação. Além disso, são células que possuem um potencial de diferenciação parecido com os das derivadas da medula óssea e podem se diferenciar em tipos de células diferentes, como adipócitos, condrócitos, osteoblastos e mioblastos.³¹

As células-tronco mesenquimais são células multipotentes por possuírem ampla capacidade de diferenciação *in vitro* e *in vivo*, pelo fato delas conseguirem se diferenciar em condrócitos, adipócitos e osteoblastos. Existem estudos em progresso que indicam que esse tipo de célula consegue se diferenciar também em diversas outras, como cardiomiócitos, neurônios motores, hepatócitos e células pancreáticas.^{37, 38}

As células-tronco mesenquimais mostram grande potencial terapêutico e representam uma importante ferramenta para avanços na medicina regenerativa pelas suas funções na cicatrização, comunicação celular e equilíbrio imunológico.

3.6.4 Células-tronco induzidas pluripotentes (iPSCs)

As iPSCs são células retiradas do próprio paciente, portanto não geram nenhum risco de rejeição imunológica. Além disso, esse tipo de célula substitui em alguns casos a necessidade de células-tronco embrionárias na imunoterapia, o que elimina a discussão ética que envolve seu uso para estudos.³⁹

Elas têm como uma de suas vantagens a possibilidade de utilizar células somáticas maduras de pacientes com doenças genéticas, assim exibindo as mudanças genéticas do paciente, abrindo a possibilidade de caracterizar fenótipos específicos de suas células-tronco e a sua diferenciação patogênica.⁴⁰ Raab e colaboradores complementam que esse tipo de célula também pode ser usada em testes de medicamentos para encontrar substâncias que diminuem ou reverterem um fenótipo específico.⁴¹

Os fibroblastos são uma das células iniciais somáticas que podem ser usadas para se obter iPSCs. Elas são células fáceis de cultivar, porém elas têm a desvantagem de terem uma eficiência de reprogramação baixa e pela sua coleta ser feita por biópsias invasivas e desconfortáveis, portanto outras células podem ser usadas, como os queratinócitos obtidos pela raiz dos cabelos, que são células especialmente promissoras por sua coleta ser não invasiva, seu fácil transporte e a sua alta eficiência de reprogramação.⁴¹

Assim, Zakrzewski e colaboradores também abordam que além dos queratinócitos, outras células que podem ser usadas são as células sanguíneas

periféricas e células renais retiradas da urina. Até mesmo células exócrinas do pâncreas já foram com sucesso reprogramadas em células beta produtoras de insulina.³⁹

O estudo de Raab e colaboradores explica que no caso das células sanguíneas, existem dois meios de obter as iPSCs. Em um deles são usadas células do sangue periférico isoladas em um processo onde o doador necessita injetar em si mesmo um fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) por cinco dias consecutivos, o que é doloroso, lento e pode causar efeitos colaterais como dor nos ossos, fadiga e náusea. O segundo é bem menos invasivo consistindo em isolar células mononucleares específicas por um processo de centrifugação, e no final são usadas células T e células mielóides purificadas para fazer a reprogramação.⁴¹

Já na urina, Shi e colaboradores apontam que a coleta delas é um processo simples, não invasivo e barato, levando em consideração que a urina é um descarte do próprio corpo humano, além do fato das iPSCs derivadas da urina possuem um nível muito alto de eficiência de reprogramação. Outra vantagem é que nos casos de pacientes crianças a coleta pode ser realizada várias vezes em diferentes momentos sem assistência médica, o que torna mais fácil.⁴²

Assim percebemos que as células iPSCs representam uma alternativa promissora por serem obtidas do próprio paciente, evitando rejeição imunológica e questões éticas associadas às células embrionárias. Elas permitem estudar doenças genéticas, testar medicamentos e gerar diferentes tipos celulares, com a vantagem de poderem ser produzidas a partir de diversas fontes, como fibroblastos, queratinócitos, sangue periférico e até urina, o que as torna uma ótima fonte para mais estudos.

4. DISCUSSÕES

4.1 MECANISMO DE AÇÃO E TIPOS DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Duncan e Valenzuela trazem que as células mais comumente utilizadas em estudos recentes sobre DA são células-tronco embrionárias (ESCs), células-tronco

mesenquimais (MSCs), células-tronco neurais derivadas do cérebro (NSCs) e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs).⁴³

As células-tronco atuam no tratamento da DA com alguns mecanismos de ação específicos que são a imunomodulação, que atua na redução da neuroinflamação, regulação da microglia e astroglia, e liberação de fatores anti inflamatórios;⁴⁴ a neuroproteção e neurogênese através do estímulo à formação de novos neurônios e sinapses, estimulação de fatores neurotróficos e promoção da plasticidade neural;⁴⁵ a redução de placas amiloides e emaranhados tau através da facilitação da eliminação de depósitos patológicos e melhora do metabolismo neuronal;⁴⁶ o uso do efeito parácrino através da liberação de exossomos e vesículas extracelulares com moléculas terapêuticas;⁴⁶ e por fim a regulação de apoptose e autofagia através da ativação de vias que prejudicam a morte neuronal e promovem limpeza celular.⁴⁷

Semelhante a outros tipos de efeitos do transplante de células-tronco, o transplante de MSCs reduziu a fosforilação de tau, aumentou a neurogênese e forneceu suporte com fatores secretados, além de melhorar os déficits de aprendizagem e memória. Efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios também foram observados, por meio da regulação positiva de citocinas neuroprotetoras e da regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias.⁴⁸

As células-tronco embrionárias apresentam desvantagens, como o risco de desenvolvimento celular descontrolado e tumorigênese e o risco de rejeição imunológica, devido ao seu potencial de diferenciação pluripotente, que é também a maior vantagem desse tipo de célula. Além disso, as ESCs não apresentam risco adicional de rejeição ao transplante e respostas imunes como acontece com as neuronais e as mesenquimais.⁴⁹

Já no caso das NSCs, as células neuronais induzidas apresentaram uma variedade de proteínas neuro específicas, geraram um potencial de ação e formaram sinapses funcionais. Alguns fatores de transcrição adicionais foram encontrados para direcionar a reconstrução de fibroblastos humanos em neurônios dopaminérgicos.⁵⁰

Para as iPSCs, o transplante in vivo foi realizado com células derivadas de fibroblastos de pele de camundongos, por meio do tratamento com extratos proteicos de células-tronco embrionárias. Essas células se diferenciaram em células gliais e diminuíram a deposição de placas no modelo de camundongo transgênico com DA e

ainda melhoraram a disfunção cognitiva.⁴⁸ Na tabela 2 podemos observar o mecanismo de ação das células-tronco no tratamento da DA.

Tabela 2 - Mecanismo de ação das células-tronco no tratamento da DA

Tipo de célula-tronco	Mecanismos principais
Mesenquimal (MSC)	São as células mais usadas para transplantes pois são capazes de realizar imunomodulação, neuroproteção e neurogênese, regulação de apoptose e autofagia, possuem efeito parácrino e ainda reduzem as placas amiloides e os emaranhados tau. ^{51, 44}
Neural (NSC)	Essas células podem substituir neurônios danificados, secretam moléculas relacionadas à neuroplasticidade por meio de ação parácrina para promover a neurogênese, a sinaptogênese, e a recuperação do microambiente no local da lesão. ^{51, 52, 45}
Embrionária (ESCs)	Precusores de neurônios motores derivados de células-tronco embrionárias diferenciaram-se em neurônios motores após serem transplantados para o prosencéfalo basal, melhorando a função cognitiva nas áreas afetadas dos cérebros de ratos. ⁴⁵
Pluripotente induzido (iPSC)	Diminuem a formação de placas e o comprometimento cognitivo. ⁴⁶

Fonte: Duan, Lyu e Zhan⁵¹; Hu e Wang⁴⁴; Chang e colaboradores⁵²; Belousova e colaboradores⁴⁵; Ou, Xue, Liu, Ma, Xie e Ning⁴⁶.

Legenda: principais mecanismos de ação associados aos diferentes tipos de células-tronco.

Os diferentes tipos de células-tronco avaliados no contexto da doença de Alzheimer apresentam diferentes mecanismos complementares. Embora cada tipo celular possui vantagens e limitações específicas, os resultados apontam para um potencial terapêutico significativo, capaz de melhorar funções cognitivas e promover reparo neural. Assim, as células-tronco despontam como uma estratégia promissora para o avanço de intervenções mais eficazes contra a DA.

4.2 CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER VERSUS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

O trabalho de Passeri e colaboradores descreve que a DA é uma doença sem cura, portanto os tratamentos convencionais disponíveis para a doença são

principalmente paliativos e têm como foco mitigar os sintomas e retardar a progressão da doença, mas não oferecem uma cura.⁵³

Para Reis, Marques e Marques, o principal tratamento utilizado atualmente para o tratamento da DA é a administração de fármacos inibidores de acetilcolinesterase que funcionam diminuindo o processo de envelhecimento celular, causando o retardamento da evolução da doença.⁵⁴

Sobre os medicamentos de tratamento da DA, Mambro, Souza e Silva apontam que entre os 4 medicamentos aprovados hoje para o tratamento da DA, um é anti glutamatérgico e três são inibidores da acetilcolinesterase, o que contribui para a vasta quantidade de pesquisas em medicamentos inibidores de colinesterase, visto que eles se têm mostrado de grande valia na redução da perda cognitiva causada em pacientes com DA.⁵⁵

Ainda para Passeri e colaboradores, os inibidores da acetilcolinesterase são moléculas projetadas para aumentar os níveis de acetilcolina no cérebro, uma molécula que permite a transmissão de informações entre certos neurônios e desempenha um papel crucial na memória. Já os antiglutamatérgicos são usados para regular os níveis de glutamato no corpo. O glutamato é um neurotransmissor que desempenha um papel nas funções cerebrais de aprendizagem e memorização. Altos níveis de glutamato podem causar efeitos patológicos, causando a morte de neurônios.⁵³

Segundo Dias e colaboradores a Tacrina foi o primeiro fármaco que começou a ser comercializado para o tratamento da DA em 1993 e é usado principalmente em pacientes com DA leve e moderada. Porém, esse medicamento possui como principal efeito colateral a toxicidade hepática, portanto o seu uso passou a ser restrito a pacientes que não toleram ou respondem aos outros medicamentos disponíveis.⁵⁶

Os autores ainda apontam que os inibidores de AChE que são atualmente usados são galantamina, rivastigmina e o donepezil. O donepezil é o fármaco de primeira escolha no tratamento de pacientes com DA pois ele aumenta a disponibilidade de ACh intra-sináptica, possui poucos efeitos colaterais e demonstra boa transposição da barreira hematoencefálica, atingindo concentração cerebral cerca de 7 vezes maior que no plasma, sendo considerado um inibidor de ação central.⁵⁶

A memantina é um antagonista de receptores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), evitando um influxo excessivo de cálcio. Ele age estimulando o neurônio pré-sináptico que engatilha a liberação de glutamato, que liga-se aos receptores NMDA e estimula a entrada de íons de cálcio no citoplasma do neurônio. O influxo de cálcio induz síntese neuronal que leva à liberação de óxido nítrico nos neurônios pós-sinápticos, funcionando como mensageiro para a pré-sinapse e reiniciando todo o processo. O seu uso é principalmente indicado para o tratamento de estágios moderados a severos da DA.⁵⁶

O estudo de Chan e colaboradores aborda que a primeira vez que o transplante de células-tronco foi bem sucedido ocorreu em 1988 nos Estados Unidos, onde fibroblastos foram alterados para produzir o fator de crescimento neural e enxertados no cérebro de ratos com lesão no sistema colinérgico para evitar que células colinérgicas morressem. Os resultados mostraram que essas células sobreviveram após o transplante, secretando o fator de crescimento neural de forma contínua e foram capazes de prevenir a degeneração dos neurônios colinérgicos. Essa abordagem apresenta desvantagens, pois só consegue gerar uma pequena quantidade de tecido, porém este estudo pioneiro abriu caminho para a implantação de células-tronco como terapia para distúrbios neurocognitivos.⁵⁷

Uma das funções terapêuticas mais significativas das células-tronco é a substituição de neurônios danificados. Quando células-tronco são pré-induzidas in vitro para se diferenciarem em neurônios colinérgicos e então reimplantadas, elas podem conseguir melhorar a memória e a função cognitiva do paciente.⁵⁸

Os efeitos positivos das células-tronco na regeneração sináptica podem ser descritos como endógenos ou exógenos: a regeneração sináptica exógena é realizada por meio da integração de células-tronco implantadas em redes neurais, enquanto a regeneração sináptica endógena é realizada por meio da promoção da regeneração sináptica por meio da regulação positiva de fatores positivamente associados à neurogênese. Como alternativa à aplicação de fatores exógenos, diversos estudos têm procurado estimular o reparo cerebral por meio da indução da expressão de fatores de crescimento produzidos pelo próprio organismo, promovendo assim a restauração dos circuitos neuronais. Em vários casos, observou-se um aumento na

expressão de proteínas relacionadas à atividade antioxidante, à conectividade sináptica e à neurogênese.⁵⁸

Conclui-se que embora os tratamentos farmacológicos disponíveis para a doença de Alzheimer ofereçam apenas alívio sintomático e desaceleração da progressão, eles continuam essenciais no manejo clínico. Paralelamente, os avanços na terapia com células-tronco têm ampliado as perspectivas terapêuticas ao possibilitar neuroproteção, regeneração sináptica e substituição neuronal, revelando um potencial promissor para futuras intervenções que possam ir além do caráter paliativo e transformar o cuidado ao paciente com DA.

4.3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS ATUAIS E SEGURANÇA NO USO DAS CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O trabalho de Darehbagh e colaboradores aponta que até o momento, apenas alguns ensaios clínicos foram realizados para investigar a segurança e a viabilidade da terapia com células-tronco em pacientes com DA, porém esses ensaios em estágio inicial apresentam limitações, como amostras pequenas, falta de controles com placebo e curtos períodos de acompanhamento, dificultando a obtenção de conclusões definitivas sobre a eficácia da terapia.⁵⁹

Segundo Chen e colaboradores, diversos testes foram realizados em camundongos, porém embora um número crescente de pesquisadores esteja investigando o envolvimento de proteínas patogênicas no desenvolvimento da DA usando modelos animais, a relevância fisiológica desses modelos para os humanos é discutível porque eles ainda não recapitulam completamente a doença como ela é nos humanos. Algumas limitações que existem nesse tipo de ensaio são início tardio da patologia, origens genéticas diversas, problemas de reprodução, disparidades de gênero na patologia e variabilidade substancial nos níveis de beta-amiloide.⁶⁰

Humanos e animais são bem diferentes, e essas diferenças envolvem várias coisas, como a complexidade do sistema nervoso, o tempo de vida, o funcionamento do metabolismo (incluindo como os neurotransmissores agem), a estrutura do corpo e, principalmente, como o corpo absorve, processa e elimina medicamentos. Até mesmo uma pequena mudança em uma proteína entre camundongos e humanos

pode afetar como um remédio funciona. Em muitos casos, os animais usados em pesquisas têm várias cópias de genes humanos com mutações ligadas a doenças, enquanto os pacientes geralmente têm só uma cópia. Mesmo com altos níveis dessas proteínas alteradas, os animais costumam mostrar só parte dos sintomas que os humanos com a doença têm.⁶¹

Ainda para Haston e Finkbeiner, alguns estudos com roedores ajudaram a encontrar substâncias que melhoram a doença no laboratório, mas quase todas essas substâncias não funcionaram quando testadas em pessoas. Isso mostra que reproduzir apenas alguns sinais da doença em animais pode não ser suficiente para criar modelos confiáveis. As diferenças entre as espécies podem ser uma das principais razões pelas quais os resultados dos testes em animais não funcionam da mesma forma em humanos.⁶¹

A pesquisa de Chuang, Yang e Lin explica que cada tipo de célula tem suas vantagens e desvantagens, como por exemplo a instabilidade genômica tende a ser uma preocupação maior nas iPSCs do que nas ESCs, entretanto, as iPSCs são mais fáceis de obter, tanto do ponto de vista ético quanto em termos de disponibilidade, quando comparadas às ESCs e às células-tronco neurais adultas. Tanto as ESCs quanto as iPSCs apresentam um potencial de diferenciação mais amplo, podendo originar diversos tipos celulares, ao contrário das células-tronco neurais adultas.⁶²

O ensaio clínico de Harach e colaboradores foi conduzido em camundongos transgênicos que receberam injeções de células-tronco mesenquimais humanas que apresentaram propriedades tanto de degradação amilóide quanto anti-inflamatórias. Uma única aplicação reduziu de forma significativa os níveis de beta-amilóide solúvel no cérebro de camundongos após uma semana. Além disso, um tratamento contínuo de 10 semanas diminuiu expressivamente o número de placas de beta-amilóide e a neuroinflamação no cérebro desses animais, sem causar efeitos adversos significativos.⁶³

Em um ensaio realizado por Li e colaboradores (2016), foram usadas células-tronco neurais humanas através de suspensões primárias de células únicas que foram isoladas de tecidos do córtex humano de embriões legalmente abortados na China, que então foram transplantadas em camundongos. Esse ensaio revelou que em camundongos com DA, o transplante de NSCs humanas corrigiu deficiências na

identificação, aprendizagem e memória em comparação ao grupo de controle que não recebeu o transplante.⁶⁴

Um estudo feito por Kim e colaboradores aborda as questões de segurança do transplante com células-tronco, onde os pacientes ficavam hospitalizados por dois dias após as injeções para que fosse possível avaliar o estado deles. Dentro de 24 horas após cada administração foi observado consistentemente febre transitória e aumento na contagem de leucócitos nas amostras de líquido dos pacientes, porém a febre diminuiu entre 1 e 2 dias após, e os leucócitos foram normalizados no próximo exame de líquido que foi realizado 4 semanas depois. Todos os participantes do estudo apresentaram febre em algum momento do processo e então foram tratados com antipiréticos apenas, sem uso de nenhum outro tipo de medicamento. Outros sintomas observados foram náusea, dores de cabeça, vômitos e mialgia, além da dor no local da aplicação, porém não foram observadas anormalidades estruturais, como desenvolvimento de tumor, hidrocefalia ou hemorragia.⁶⁵

Um outro uso das células-tronco é para a criação de modelos para estudo. Esses modelos podem ser utilizados para investigar como fatores genéticos, químicos e ambientais influenciam a doença de Alzheimer, além de servirem para testar novas abordagens de engenharia genética e de edição genômica voltadas à compreensão dos mecanismos patogênicos da enfermidade.⁵⁸

Em suma, as células-tronco, apesar de alguns efeitos adversos propiciados pelo seu uso, trazem inúmeros oportunidades tanto para novos tratamentos quanto para a pesquisa da doença de Alzheimer e de como ela age no corpo humano, configurando uma alternativa que pode revolucionar o futuro da doença e quem sabe até mesmo contribuir para que algum dia ela possa ser curada.

5. CONCLUSÃO

A imunoterapia com células-tronco apresenta um papel inovador e promissor no tratamento da Doença de Alzheimer, especialmente por atuar nos mecanismos moleculares que causam a neurodegeneração. As células-tronco mesenquimais destacam-se pela capacidade de modular a resposta imunológica, reduzir a neuroinflamação, liberar fatores neurotróficos e diminuir o acúmulo de placas beta-

amiloides e emaranhados de proteína tau, características centrais da doença. As células-tronco neurais e pluripotentes induzidas mostraram potencial na substituição de neurônios danificados, na restauração de sinapses e na melhora da plasticidade cerebral, o que se reflete na recuperação parcial das funções cognitivas em modelos experimentais.

Em contrapartida, os tratamentos convencionais, como os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas dos receptores NMDA, apenas aliviam os sintomas e retardam a progressão da doença, sem promover regeneração neural. A terapia com células-tronco, portanto, representa uma alternativa mais abrangente e potencialmente curativa. Contudo, os estudos clínicos ainda enfrentam desafios, como amostras reduzidas, curto tempo de acompanhamento, risco de rejeição imunológica e possibilidade de formação tumoral em terapias com células embrionárias, além da questão ética envolvida com esse tipo de tratamento.

Assim, apesar de os resultados pré-clínicos demonstrarem efeitos positivos quanto à segurança e eficácia das células-tronco na restauração neural e na proteção do tecido cerebral, é essencial ampliar os ensaios clínicos e desenvolver protocolos padronizados que assegurem a reprodutibilidade, a estabilidade genética e a segurança terapêutica. Dessa forma, a imunoterapia com células-tronco poderá, futuramente, consolidar-se como uma abordagem eficaz no tratamento e talvez até na reversão dos danos causados pela Doença de Alzheimer.

Referências

1. Araújo SRM, Cunha ER, Marques IL, Paixão SA, Dias AFG, Sousa PM de, Soares NKP, Sousa MO, Lobato RM, Souza MTP de. Alzheimer's disease in Brazil: an epidemiological analysis between 2013 and 2022. *Res Soci Dev.* 2023;12(2):e29412240345. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40345>
2. Machado APR, Carvalho IO, Rocha Sobrinho HM da. NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER. *Rev Bras Mil Ciênc.* 2020;6(14). Disponível em: <https://rbmc.org.br/rbmc/article/view/33>
3. Ferreira SRD, Silva ER da, Silva GGD da, Landim ECS. Doença de Alzheimer: quais as novidades diagnósticas e terapêuticas? In: CIEH X Congresso

- Internacional: Perspectivas e desafios do cuidado em saúde na contemporaneidade. Realize Editora; 2023. p. 86-108. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/editora/ebooks/cieh/2023/TRABALHO_COMPLETO_EV191_MD5_ID1520_TB249_15112023230914.pdf
4. Folle AD, Shimizu HE, Naves JOS. Representação social da doença de Alzheimer para familiares cuidadores: desgastante e gratificante. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(1):79-85. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/Ptrg6dFYNWMLZGrf3wjxKpD/?lang=pt>
 5. Pessoa MGA, Ferraz CR, Albuquerque EL de, Barroso JDB, Vilar LG, Barros LL de A, Borba LN, Melo PES de, Souto RLF, Souza MBR de. The therapeutic potential of stem cells in Alzheimer's Disease. Res Soci Dev. 2023;12(5):e27012541826. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41826>
 6. Franklin MEA, Soares IVA, Almeida GSGP, Duarte AJG, Miranda MCLB, Siqueira BAG, Cabral LIA, Sampaio MG, Júnior LRA, Martuscelli AR, Milhomem JVB, Sobrinho AAP, Azevedo LF. Alzheimer precoce e o impacto social. Brazilian J Implantol Health Sci. 2024;6(2):1436–46. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/1457>
 7. Freire D, Silva AS, Borin FY. A fisiopatologia da doença de alzheimer. Rev Terra Cult Cad Ens Pesq. 2022;38(especial):237-51. Disponível em: <p://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2767>
 8. Araújo AMGD, Melo ACO, Silva VLO, Lima R, Brito CJD, Santos AM. Linguagem em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Rev CEFAC. 2015;17(5):1657-63. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/dXsmstvbC5gBjP5MWQTyBpg/?lang=pt>
 9. Beltrame GR, Kihara AH, Paschon V. Terapia musical aumenta a atividade psicomotora em pacientes com Alzheimer. Unif Ciências Rev Científica Multidisciplinar. 2016;3(6):1-4. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/294276458_TERAPIA_MUSICAL_AUMENTA_A_ATIVIDADE_PSICOMOTORA_EM_PACIENTES_COM_ALZHEIMER/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Il9kaXJlY3QiLCJwYWdlIjoX2RpcmVjdCJ9fQ
 10. Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. J Prev Alzheimer's Dis. 2021;8(3):313–21. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2274580724005235?via%3Dihub>

11. Ministério da Saúde (BR). Relatório Nacional sobre a Demência estima que cerca de 8,5% da população idosa convive com a doença [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024 set 20 [atualizado 2025 jun 5; citado 2025 Maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/setembro/relatorio-nacional-sobre-a-demencia-estima-que-cerca-de-8-5-da-populacao-idosa-convive-com-a-doenca>.
12. Piovesan EC, de Freitas BZ, Lemanski FCB, Carazzo CA, Dutra LA, Santos AG. Alzheimer's disease: an epidemiological analysis over the number of hospitalizations and deaths in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2023;81(6):683-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/rtpzyRbHSWG3gWkw3q6XBhv/?lang=en>
13. Paschalidis M, Konstantyner TCRO, Simon SS, Martins CB. Tendência de mortalidade por doença de Alzheimer no Brasil, 2000 a 2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2023;32(2):e2022886. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2023.v32n2/e2022886/>
14. Bitencourt EM, Kuerten CMX, Budny J, Tuon T. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. *Inova Saude*. 2018;8(2):116–28. Disponível em: <https://www.periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/article/view/3573>
15. Sant'Ana NJ, Filho PHG, Mendonça RR, Kamada M. Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018;16(2):100–4. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/347/315>
16. Perluxo E, Barreto JP, Cardoso RC. Biomarcadores-chave na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. *Braz J Dev*. 2025;11(4):e79050. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/79050>
17. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020 Nov;18(11):1106–25. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7709159/>
18. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Silagi ML, Smid J, et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento

- Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol*. 2022 Set;16(3 Supl 1):25–39. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/DYTTzwYjKYZV6KWKpBqyfXH/?lang=pt>
19. Diniz BSO, Forlenza OV. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. *Arch Clin Psychiatry* (São Paulo). 2007;34(3):144–5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/MTTxvrkxRDZvs75h33XLR7P/?lang=pt&format=html>
 20. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2024;20(5):3708-3821. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11095490/pdf/ALZ-20-3708.pdf>
 21. Rocha JS, Almeida NR, Oliveira CC, Pereira BM, Miranda NTP, Costa EGD. Imunoterapia em doenças alérgicas respiratórias. *Anais do Seminário Científico do UNIFACIG*. 2020;6. Disponível em: <https://www.pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/1970>
 22. Junior ATF, Reis BS, Zorzanelli BAC, Sadovsky CI, Carletti EZB. Imunoterapia. *Rev Med* (São Paulo). 2020;99(2):148–55. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/151941>
 23. Silva Junior WF, Miranda FA, Cançado BLB, Francescantonio ICM, Rocha Sobrinho HM. Imunoterapia como possível tratamento complementar para o Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2022;15(11):e11230. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e11230.2022>
 24. Laudelino JS, Lima DGL, Zanin FC, Oliveira JES, Lacerda LLM. Imunoterapia no Câncer de Pulmão: avanços, desafios e futuras perspectivas. *Brazilian J Health Rev*. 2023;6(6):29318-29324. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65031>
 25. Reis AP, Machado JAN. Imunoterapia no câncer - inibidores do checkpoint imunológico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(1):72-7. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1381787/v4n1a05.pdf>.
 26. Faccio JSO, Pereira VS, Correa SR, Garcia HSS, Ciccoti SG, Constantino RB, da Cruz AF. Imunoterapia como nova perspectiva no tratamento de hipersensibilidade tipo 1 nas vias aéreas. *Rev Bras Multidiscip*. 2021;24(1):175-

86. Disponível em:
<https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/694>.
27. Zorzanelli RT, Speroni A, Menezes RA, Leibing A. Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. *Hist Cienc Saude-Manguinhos*. 2017;24(1):129-44. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/HpHtsFVjQLN8RTVBFWzzZMh/?lang=pt>.
28. Alves S, Cottafava S, Ferro CA, Santos JA, Santos KF, Cipriano DZ, et al. O uso terapêutico de células tronco. *Revista Saúde em Foco*. 2019;(11):1291-302. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/O-USO-TERAP%C3%8AUTICO-DE-C%C3%89LULAS-TRONCO-1291-a-1302.pdf>.
29. Carvalho BT, Silva GC, da Mota BR, Bomtempo CF, Oliveira MA dos AB, Violante PM, et al. Pesquisa com células-tronco embrionárias: implicações bioéticas. *Braz J Dev*. 2021;7(8):84236-44. Disponível em:
<https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-573>.
30. Barban JB, Simões BP, Moraes BDGC, Anunciação CR, Rocha CS, Pintor DCQ, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:AE4530. Disponível em:
<https://journal.einstein.br/pt-br/article/consenso-brasileiro-de-nutricao-em-transplante-de-celulas-tronco-hematopieticas-adultos/>.
31. Barboza CAG, Ginani F, Soares DM, Henriques ACG, Freitas RA. Laser de baixa intensidade induz à proliferação in vitro de células-tronco mesenquimais. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(1):75-81. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/eins/a/8L4byzjZy7LYh8WM6bj7Tdr/>.
32. Matias DP, Otake AAS, Mordhost FB, Viechineski FN, Mantey JMC, Guimarães RA, Baroni G. A ÉTICA NO USO DE CÉLULAS TRONCO REVISÃO DE LITERATURA. *Publ Biol*. 2019;25(2):25-30. Disponível em:
<https://revistas.uepg.br/index.php/biologica/article/view/14506>.
33. Barbosa EM, Nunes MME. A ÉTICA E BIOÉTICA NO USO DE CÉLULAS TRONCO EMBRIONÁRIAS (CTES). *Rev Científ Unilago*. 2023;1(1). Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/976>.
34. Ng AP, Alexander WS. Haematopoietic stem cells: past, present and future. *Cell Death Discov*. 2017;3:17002. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/cddiscovery20172>.

35. Mazza VA, Souza C, Estevão AR, Guimarães SL, Mercês NNA. Vivência de famílias de crianças e adolescentes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Rev Eletrôn Enferm. 2016;18:40131. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/40131>.
36. Magedanz L, Leal JVO, Santos BL dos, Brito ES de, Saavedra PAE, Soares LSS, et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. Ciênc Saúde Coletiva. 2022;27(8). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Cyyq9fgw6vSCGZhZW8Pgj7D/>.
37. Ribeiro PC, Mendes-Filho D, Mendes NS, Rodrigues WF, Miguel CB, Parreira RC. CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO: UMA BREVE REVISÃO. Rev Interação Interdiscip. 2017;1(2):182–91. Disponível em: <https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/interacao/article/view/192>.
38. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update. Cell Transplant. 2016;25(5):829-48. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.3727/096368915X689622>.
39. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):68. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/S13287-019-1165-5>.
40. Doss MX, Sachinidis A. Current Challenges of iPSC-Based Disease Modeling and Therapeutic Implications. Cells. 2019;8(5):403. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/5/403>.
41. Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A Comparative View on Human Somatic Cell Sources for iPSC Generation. Stem Cells Int. 2014;2014:1-12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/768391>.
42. Shi L, Cui Y, Luan J, Zhou X, Han J. Urine-derived induced pluripotent stem cells as a modeling tool to study rare human diseases. Intract Rare Dis Res. 2016;5(3):192-201. Disponível em: https://www.istage.jst.go.jp/article/irdr/5/3/5_2016.01062/article/-char/ja/.
43. Duncan T, Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. Stem Cell Res Ther. 2017;8:111. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5427593/>.

44. Hu J, Wang X. Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Mesenchymal Stem Cell Therapy – Bridging the Missing Link. *Front Cell Neurosci.* 2022;15:811852. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2021.811852/full>.
45. Belousova E, Salikhova D, Maksimov Y, Nebogatikov V, Sudina A, Goldshtein D, et al. Proposed Mechanisms of Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12378. Disponível em: <https://mdpi.com/1422-0067/25/22/12378>.
46. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in Alzheimer's disease: current status and perspectives. *Front Neurosci.* 2024;18:1440334. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1440334/full>.
47. Qin C, Li Y, Wang K. Novel Balance Mechanism Participates in Stem Cell Therapy to Alleviate Neuropathology and Cognitive Impairment in Animal Models with Alzheimer's Disease. *Cells.* 2021;10(10):2757. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/10/2757>.
48. Vasic V, Barth K, Schmidt MHH. Neurodegeneration and Neuro-Regeneration—Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4272. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6747457/>.
49. Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *Eur J Med Chem.* 2021;216:113320. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421001690?via%3Dihub>.
50. Kang JM, Yeon BK, Suh YH. Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease: A Review of Recent Clinical Trials. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(3):879-89. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JAD-160406>.
51. Duan Y, Lyu L, Zhan S. Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease: A Scoping Review for 2017–2022. *Biomedicines.* 2023;11(1):120. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/1/120>.
52. Chang J, Li Y, Shan X, Chen X, Yan X, Liu J, et al. Neural stem cells promote neuroplasticity: a promising therapeutic strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2024;19(3):619-28. Disponível em:

https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2024/03000/neural_stem_cells_promote_neuroplasticity_a.37.aspx.

53. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13954. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9697769/>.
54. Reis SP, Marques MLDG, Marques CCDG. Diagnóstico e tratamento da doença de alzheimer / Diagnosis and treatment of alzheimer's disease. *Braz J Health Rev*. 2022;5(2):5951-63. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/46060>.
55. Mambro L de, Souza NV de, Silva WMB da. Atividade de alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *J Health Biol Sci*. 2022;10(1):1-10. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/4196>.
56. Dias KST, Paula CT de, Riquiel MM, Lago STL do, Costa KCM, Vaz SM, et al. Aplicações Recentes da Abordagem de Fármacos Multialvo para o Tratamento da Doença de Alzheimer. *Rev Virtual Quim*. 2015;7(2):1053-83. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/1053>.
57. Chan HJ, Yanshree, Roy J, Tipoe GL, Fung ML, Lim LW. Therapeutic Potential of Human Stem Cell Implantation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576314/>.
58. Cao Z, Kong F, Ding J, Chen C, He F, Deng W. Promoting Alzheimer's disease research and therapy with stem cell technology. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):136. Disponível em: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-024-03737-w>.
59. Darehbagh RR, Seyedoshohadaei SA, Ramezani R, Rezaei N. Stem cell therapies for neurological disorders: current progress, challenges, and future perspectives. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):386. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01987-1>.
60. Chen X, Jiang S, Wang R, Bao X, Li Y. Neural Stem Cells in the Treatment of Alzheimer's Disease: Current Status, Challenges, and Future Prospects. *J Alzheimers Dis*. 2023;94(Suppl 1):S173-S186. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10473082/>.

61. Haston KM, Finkbeiner S. Clinical Trials in a Dish: The Potential of Pluripotent Stem Cells to Develop Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;56:489-510. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4868344/>.
62. Chuang J-H, Yang W-C, Lin Y. Glutamatergic Neurons Differentiated from Embryonic Stem Cells: An Investigation of Differentiation and Associated Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4592. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4592>.
63. Harach T, Jammes F, Muller C, Duthilleul N, Cheatham V, Zufferey V, et al. Administrations of human adult ischemia-tolerant mesenchymal stem cells and factors reduce amyloid beta pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017;51:83-96. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.009>.
64. Li X, Zhu H, Sun X, Zuo F, Lei J, Wang Z, et al. Human Neural Stem Cell Transplantation Rescues Cognitive Defects in APP/PS1 Model of Alzheimer's Disease by Enhancing Neuronal Connectivity and Metabolic Activity. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:282. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2016.00282/full>.
65. Kim HJ, Cho KR, Jang H, Lee NK, Jung YH, Kim JP, et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase I clinical trial. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):1-12. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-021-00897-2>