

DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS



1

VOLUME

ORGANIZADORES

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO
LENNARA PEREIRA MOTA



DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS



1

VOLUME

ORGANIZADORES

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO
LENNARA PEREIRA MOTA





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



LICENÇA CREATIVE COMMONS

A editora detém os direitos autorais pela edição e projeto gráfico. Os autores detêm os direitos autorais dos seus respectivos textos. DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS de [SCISAUDE](#) está licenciado com uma Licença [Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional](#). (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/doencas-neurologicas-e-psiquiaticas/64>

2024 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE

DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS

ORGANIZADORES

Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

Esp. Lennara Pereira Mota

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

Editor chefe

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Projeto gráfico

Lennara Pereira Mota

Diagramação:

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

Revisão:

Os Autores

Conselho Editorial

Ana Flavia de Oliveira Ribeiro	Elane da Silva Barbosa	Juliane Maguetas Colombo Pazzanese
Ana Florise Morais Oliveira	Francine Castro Oliveira	Júlia Maria do Nascimento Silva
André de Lima Aires	Giovanna Carvalho Sousa Silva	Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Angélica de Fatima Borges Fernandes	Heloísa Helena Figuerêdo Alves	Laíza Helena Viana
Camila Tuane de Medeiros	Jamile Xavier de Oliveira	Leandra Caline dos Santos
Camilla Thaís Duarte Brasileiro	Jean Carlos Leal Carvalho De Melo Filho	Lenmara Pereira Mota
Carla Fernanda Couto Rodrigues	João Paulo Lima Moreira	Luana Bastos Araújo
Daniela de Castro Barbosa Leonello	Juliana Britto Martins de Oliveira	Maria Isabel Soares Barros
Dayane Dayse de Melo Costa	Juliana de Paula Nascimento	Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Vitalina Alves de Sousa	Raissa Escandiusi Avramidis	Wesley Romário Dias Martins
Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos	Renata Pereira da Silva	Wilianne da Silva Gomes
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	Sannya Paes Landim Brito Alves	Willame de Sousa Oliveira
Mayara Stefanie Sousa Oliveira	Suellen Aparecida Patricio Pereira	Naila Roberta Alves Rocha
Michelle Carvalho Almeida	Thamires da Silva Leal	Neusa Camilla Cavalcante Andrade Oliveira
Márcia Farsura de Oliveira		

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Doenças neurológicas e psiquiátricas [livro eletrônico] : volume 1 / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2024.
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-85376-50-1

1. Neurologia 2. Psiquiatria 3. Sistema nervoso - Doenças I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz.
II. Mota, Lennara Pereira.

24-234265

CDD-617.48

NLM-WL-368

Índices para catálogo sistemático:

1. Sistema nervoso : Medicina 617.48

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380



10.56161/sci.ed.202410221



978-65-85376-50-1



SCISAUDE
Teresina – PI – Brasil
scienceesaude@hotmail.com
www.scisaude.com.br



APRESENTAÇÃO

Doenças Neurológicas e Psiquiátricas

Este livro é uma contribuição essencial para a compreensão das complexidades que envolvem as doenças neurológicas e psiquiátricas. Organizado de forma clara e acessível, ele aborda uma ampla gama de condições que afetam o sistema nervoso central e a saúde mental, com foco nas interações entre fatores biológicos, psicológicos e sociais.

O conteúdo foi cuidadosamente estruturado para oferecer uma visão abrangente das principais patologias, desde distúrbios neurológicos degenerativos, como Alzheimer e Parkinson, até transtornos psiquiátricos, como depressão, esquizofrenia e transtornos de ansiedade. Cada capítulo explora as últimas descobertas científicas, tratamentos e perspectivas terapêuticas, proporcionando tanto uma base teórica sólida quanto insights práticos para profissionais de saúde, pesquisadores e estudantes da área.

Além de discutir as doenças em si, o livro também destaca a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e da reabilitação, aspectos cruciais para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

"Doenças Neurológicas e Psiquiátricas" é um recurso valioso para quem busca aprofundar o conhecimento sobre as questões de saúde neurológica e mental, com um olhar atento para os avanços da medicina moderna e os desafios emergentes na área.

Boa Leitura!!!

CAPÍTULO 1.....	10
A RELAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
10.56161/sci.ed.202410288C1	10
CAPÍTULO 2.....	19
AVANÇOS RECENTES NA SÍNTESE DE MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON	19
10.56161/sci.ed.202410288C2	19
CAPÍTULO 3.....	33
COLABORAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE MENTAL: ABORDAGENS EFICAZES PARA O TRATAMENTO INTEGRADO	33
10.56161/sci.ed.202410288C3	33
CAPÍTULO 4.....	41
ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA (CTE): UMA PERSPECTIVA DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NEUROPATOLÓGICAS E DO DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	41
10.56161/sci.ed.202410288C4.....	41
CAPÍTULO 5.....	53
ESCLEROSE MÚLTIPLA: DA PATOGÊNESE À TERAPIA	53
10.56161/sci.ed.202410288C5	53
CAPÍTULO 6.....	68
NEUROMODULAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS NA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA.....	68
10.56161/sci.ed.202410288C6.....	68
CAPÍTULO 7.....	81
NOVAS FRONTEIRAS: TERAPIAS CELULARES NA REABILITAÇÃO APÓS LESÃO DA MEDULA ESPINHAL	81
10.56161/sci.ed.202410288C7	81
CAPÍTULO 8.....	101
O IMPACTO DAS TECNOLOGIAS DIGITAIS NO DESENVOLVIMENTO EMOCIONAL E COGNITIVO INFANTIL	101
10.56161/sci.ed.202410288C8	101
CAPÍTULO 9.....	112
SÍNDROME DE BURNOUT ENTRE PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO CONTEXTO DA COVID-19	112
10.56161/sci.ed.202410288C9	112

CAPÍTULO 7

NOVAS FRONTEIRAS: TERAPIAS CELULARES NA REABILITAÇÃO APÓS LESÃO DA MEDULA ESPINHAL

NEW FRONTIERS: CELL THERAPIES IN REHABILITATION POST SPINAL CORD INJURY

 10.56161/sci.ed.202410288C7

Rhuan da Silva Santos

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0001-5835-5205>)

Alexandre Abreu Carvalho

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0009-3499-3016>)

Geovanna dos Santos Pereira

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0004-3820-2473>)

Isabela de Freitas Maia

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0006-4653-2725>)

Isadora de Araujo Freitas

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0000-7382-464X>)

Matheus Henrique Oliveira Santos

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0005-3766-3056>)

Maylla Karolina Leão Céio Brandão

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0004-6942-7050>)

Mel Rocha de Melo

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0003-6707-985X>)

Murilo Leite Mamedio Bahia

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0001-5224-6577>)

Luciana Thais Rangel Souza

Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0003-9133-5446>)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Lesão de Medula Espinhal (LME) se caracteriza por um dano à medula espinhal, acometendo a função nervosa gravemente devido à incapacidade do Sistema Nervoso Central (SNC) de se regenerar. A LME desencadeia degeneração axonal, neuroinflamação e cicatrização glial. **OBJETIVO:** Discutir as terapias celulares utilizadas no manejo pós-LME. **MÉTODOS:** Revisão narrativa de literatura com caráter descritivo e qualitativo com levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados *online* da *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a busca, utilizou-se os descritores “*Spinal Cord Injuries*”, “*Cell Proliferation*”, “*Spinal Cord Regeneration*” e “*Transplantation*”, acrescidos com operador booleano AND. **RESULTADOS:** Encontrou-se 157 artigos, dentre os quais 29 corresponderam aos critérios de inclusão deste estudo. As Células Progenitoras de Oligodendrócitos (OPCs) são fundamentais para a mielinização no SNC e proliferam rapidamente após lesões, com o IGF-1 acentuando sua sobrevivência e acelerando a remielinização. As Células de Schwann (SCs) atuam no Sistema Nervoso Periférico (SNP) e liberam fatores neurotróficos que favorecem a regeneração nervosa. Quando combinadas com eletroacupuntura, evidenciou-se mostrou resultados satisfatórios na recuperação funcional. As células ependimárias possuem características de células-tronco e aumentam sua capacidade regenerativa após lesões, embora a modulação de conexinas possa impactar esse processo. As Células-Tronco Neurais (NSCs) são pluripotentes, podendo se diferenciar em células neurais, com hidrogéis melhorando sua eficácia no transplante. As Células-Tronco Mesenquimais (MSCs) também têm potencial no tratamento de lesões medulares, modulando a inflamação e promovendo a regeneração, enquanto exossomos derivados de SCs ajudam na regeneração axonal. **CONCLUSÃO:** Notou-se a complexidade nos mecanismos de regeneração neural, nas interações entre o microambiente da LME e nas células transplantadas, necessitando de pesquisas adicionais para melhorar intervenções terapêuticas e resultados funcionais para pacientes com LME.

PALAVRAS-CHAVE: Traumas da Medula Espinhal; Regeneração da Medula Espinal; Proliferação Celular; Transplantação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Spinal Cord Injury (SCI) is characterized by damage to the spinal cord, severely affecting nerve function due to the inability of the Central Nervous System (CNS) to regenerate. SCI triggers axonal degeneration, neuroinflammation and glial scarring. **OBJECTIVE:** To discuss the cell therapies used in post-SME management. **METHODS:** A descriptive and qualitative narrative literature review with a bibliographic survey carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) online databases. The search used the descriptors “*Spinal Cord Injuries*”, “*Cell Proliferation*”, “*Spinal Cord Regeneration*” and “*Transplantation*”, plus the Boolean operator AND. **RESULTS:** 157 articles were found, 29 of which met the inclusion criteria for this study. Oligodendrocyte Progenitor

Cells (OPCs) are essential for myelination in the CNS and proliferate rapidly after injury, with IGF-1 enhancing their survival and accelerating remyelination. Schwann Cells (SCs) act in the Peripheral Nervous System (PNS) and release neurotrophic factors that favor nerve regeneration. When combined with electroacupuncture, they have shown satisfactory results in functional recovery. Ependymal cells have stem cell characteristics and increase their regenerative capacity after injury, although modulation of connexins can impact this process. Neural Stem Cells (NSCs) are pluripotent and can differentiate into neural cells, with hydrogels improving their efficacy in transplantation. Mesenchymal Stem Cells (MSCs) also have potential in the treatment of spinal cord injuries, modulating inflammation and promoting regeneration, while exosomes derived from SCs help in axonal regeneration. **CONCLUSION:** The complexity in the mechanisms of neural regeneration, in the interactions between the microenvironment of the SCI and the transplanted cells was noted, necessitating further research to improve therapeutic interventions and functional outcomes for SCI patients.

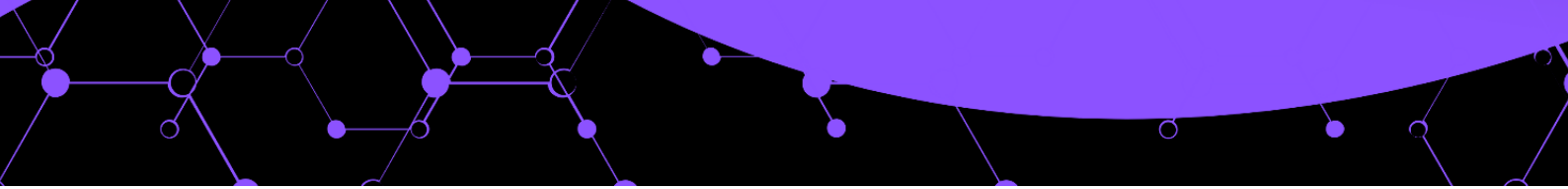
KEYWORDS: Spinal Cord Injuries; Spinal Cord Regeneration; Cell Proliferation; Transplantation.

1. INTRODUÇÃO

A Lesão de Medula Espinhal (LME) é uma condição traumática destrutiva que requer intervenções de tratamento regenerativo porque o Sistema Nervoso Central (SNC) não tem a capacidade de se recuperar espontaneamente. Desse modo, a LME leva à neuroinflamação, perda de tecido, cicatrizes gliais, degeneração axonal, desmielinização e à formação de um cisto que, assim como a degeneração axonal e a desmielinização, está associado à perda permanente das funções motoras, sensoriais e autonômicas e ao antagonismo do auto-reparo. Apesar da considerável pesquisa investigativa para identificar novas terapias, uma cura ou a restauração significativa da função perdida após a LME permanece indefinida (TAN *et al.*, 2021; GOSH; PEARCE, 2023; KIM *et al.*, 2023).

Nessa perspectiva, a Lesão de Isquemia-reperfusão da Medula Espinhal (SCII - do inglês *Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury*) ocorre quando o suprimento sanguíneo se recupera após a remoção dos fatores que causam isquemia da medula espinhal, agravando ainda mais o dano. Diante disso, apesar do desenvolvimento de várias estratégias terapêuticas, como, por exemplo, terapias farmacológicas, fisioterapia e terapia biológica, abordagens eficazes para a aplicação clínica permanecem indefinidas (JEONG *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, o transplante de Células-Tronco Neurais (*neural stem cell* - NSCs) tem o potencial de ser uma modalidade de tratamento eficaz, uma vez que as células-tronco podem substituir as células neurais perdidas em uma medula espinhal lesionada. Especificamente, os NSCs da medula espinhal de embriões são candidatos promissores para a terapêutica celular, visto que são pluripotentes e podem, portanto, se diferenciar em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. No entanto, ainda existem vários desafios que restringem o



transplante de NSC como uma aplicação clínica, incluindo o comprometimento da recuperação funcional devido à formação de sinapses inespecíficas, baixa capacidade regenerativa e baixa sobrevivência de NSCs transplantados no meio da lesão (KIM *et al.*, 2023; YIN *et al.*, 2023).

No SNC maduro, alguns neurônios têm capacidade regenerativa, e os axônios centrais podem apresentar uma resposta inicial de crescimento. No entanto, a capacidade regenerativa é baixa e a resposta de crescimento geralmente não resulta em conexões significativas. Desse modo, o reparo cerebral é necessário e existem mecanismos neuroregenerativos para restaurar a função neuronal, embora a maioria deles ainda permaneça desvendada. Além disso, a hipótese de que a neurodegeneração é uma falha da neuroregeneração, aumenta a importância e a complexidade do processo regenerativo. Não há uma fronteira clara entre neuroregeneração e neuroproteção, pois muitos compostos empregados com fins neuroprotetores também foram descritos como fatores indutores da proliferação e diferenciação neuronal (MIRAS-PORTUGAL *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2021).

Assim, a neuroproteção pode ser definida como os mecanismos que tentam reduzir os efeitos colaterais secundários de uma grande variedade de agressões internas ou externas que requerem a exibição de mecanismos específicos para a sobrevivência das células neurais. Dentre essas agressões, será dada atenção à excitotoxicidade induzida pelo receptor NMDA de glutamato, estresse oxidativo, estresse genotóxico, diminuição das neurotrofinas cerebrais ou estradiol e outros esteroides neuroativos (MIRAS-PORTUGAL *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o meio do Sistema Nervoso Periférico (SNP), composto principalmente de células de *Schwann* (SCs), é mais favorável para a regeneração de axônios do SNC lesionados do que o ambiente do SNC, células gliais mielinizantes especializadas do SNP que suportam e protegem os neurônios periféricos, além de desempenharem um papel central na regeneração bem-sucedida do SNP. Após a LME, os SCs nas raízes nervosas podem migrar para o local da lesão, mielinizando axônios regenerados ou desmielinizados na medula espinhal lesada (TAN *et al.*, 2021; GHOSH, PEARSE, 2023).

Estudos demonstraram que os SCs são os principais candidatos para promover o crescimento e a mielinização dos axônios, e o transplante de SC é uma estratégia terapêutica promissora para o reparo da medula espinhal, oferecendo inúmeros benefícios após uma LME, como a limitação dos danos aos tecidos, modulação da inflamação, redução da cavitação cística, além do fornecimento de substratos de crescimento e secreção de fatores de crescimento para a regeneração de axônios e reparo da remielinização, o que, em conjunto, melhora os resultados em modelos experimentais de lesão medular. No entanto, o transplante de SCs é insuficiente para restaurar completamente a função neurológica devido à baixa sobrevivência das SCs

enxertadas e à cicatriz glial, que impede a regeneração axonal. Assim, são necessárias abordagens adicionais para melhorar esse tratamento para lesão medular (TAN *et al.*, 2021; GHOSH, PEARSE, 2023).

Outrossim, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor 1 - IGF-1*) é um hormônio do crescimento que desempenha um papel crítico em vários processos celulares, incluindo a neurogênese. Estudos também apontaram o papel essencial do IGF-1 na auto-renovação, proliferação, diferenciação e neurogênese do NSC. O IGF-1 mostrou-se, portanto, eficaz no tratamento de neurotraumas, incluindo LME. No entanto, os efeitos diretos do IGF são semelhantes aos de outros fatores de crescimento convencionais, que têm meias-vidas curtas, má retenção tecidual e dificuldade em manter bioatividades *in vivo*, limitando suas bioatividades (SONG *et al.*, 2024).

Diante disso, SONG *et al.* (2024) projetaram peptídeos contendo sequências de aminoácidos funcionais para imitar as funções biológicas de fatores de crescimento direcionados. Além disso, esses peptídeos projetados podem se auto-montar em diferentes tipos de nanomateriais por meio de interações não covalentes para formar nanoestruturas ou hidrogéis. Quando esses peptídeos sintéticos estão ligados a nanomateriais, eles exibem melhor retenção tecidual, permitindo que exerçam suas atividades biológicas de forma contínua e estável *in vivo*.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura com abordagem qualitativa e descritiva, sem categorização, que foi norteada pela pergunta “Quais são os avanços mais recentes na pesquisa sobre terapias celulares para lesões da medula espinhal?”. A busca se deu nas plataformas de busca *online* da *National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). A partir dos descritores selecionados no Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings* (Decs/Mesh), foi utilizado os termos facilitadores “*Cell Proliferation*”, “*Spinal Cord Regeneration*”, “*Spinal Cord Injuries*” e “*Transplantation*” com inter-relação do operador booleano “AND”.

Para pesquisa, utilizou-se como critérios de inclusão textos publicados dentro do recorte temporal dos últimos 10 (dez) anos e com texto disponibilizado gratuitamente na íntegra. Como critério de exclusão, foi usado como parâmetro artigos que, após a leitura do título e do resumo disponibilizado, não estavam correlacionados à associação entre terapias celulares e lesão da medula espinhal proposta por este trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca com os descritores, encontrou-se um total de 157 artigos na base de dados da PubMed, 1 na LILACS e nenhum no SciELO. Posteriormente, houve a aplicação dos critérios supracitados, totalizando 29 artigos, sendo todos lidos na íntegra pelos pesquisadores e utilizados para compor esta discussão.

Para facilitar o entendimento, a discussão foi subdividida em seções de acordo com o tipo celular e/ou método terapêutico. Por fim, há uma análise dos principais desafios que dificultam os estudos da eficácia dos modelos de tratamento.

Células Progenitoras de Oligodendrócitos (*oligodendrocyte precursor cells* - OPCs)

As Células Precursoras de Oligodendrócitos (*oligodendrocyte precursor cells* - OPCs) são a principal fonte de oligodendrócitos, os quais são responsáveis pela mielinização dentro do Sistema Nervoso Central (SNC). A maioria das OPCs é quiescente com divisão limitada em circunstâncias normais, mas podem responder rapidamente a lesões e, em particular, à desmielinização (LI; LEUNG, 2015; GIRALDO *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo e a resposta inflamatória podem levar ao aumento das lesões, que, associados à perda de oligodendrócitos e à desmielinização, são os principais processos relacionados aos danos secundários após a LME. Para a substituição de oligodendrócitos, as OPCs se mostraram uma ótima alternativa para recuperação desse local acometido, uma vez que elas reagem rapidamente e se proliferam em alta taxa, aumentando no primeiro dia pós-LME e permanecendo elevada na semana seguinte. Estudos indicam que o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor 1* - IGF-1) promove a sobrevivência dessas células, reduzindo o estresse oxidativo e, assim, favorecendo a regeneração neuronal em ambientes altamente lesivos, como o da lesão medular (WANG *et al.*, 2017; ALLAHDADI *et al.*, 2019).

Além disso, o IGF-1 exerce um papel crítico na diferenciação das OPCs em oligodendrócitos maduros, acelerando o processo de remielinização. Esse mecanismo é particularmente importante no contexto da lesão medular, onde a perda de mielina afeta diretamente a condução dos impulsos nervosos. O uso de OPCs tratadas com IGF-1 resultou em uma maior taxa de remielinização e na formação de oligodendrócitos funcionais, o que é crucial para restaurar a transmissão sináptica e melhorar os resultados funcionais após a lesão. Dessa forma, o aumento da regeneração endógena por OPCs inatas e o transplante de

células mielinizantes representam estratégias terapêuticas muito promissoras (RUVEN *et al.*, 2017; YIN *et al.*, 2023)

Células de Schwann (*Schwann cells* - SCs)

As células de Schwann (*Schwann cells* - SCs) são células gliais especializadas na formação de mielina no Sistema Nervoso Periférico (SNP). Elas fornecem suporte e proteção aos neurônios periféricos e desempenham um papel crucial na regeneração eficiente dos nervos periféricos (GOSH; PEARCE, 2023).

Para tal, liberam fatores neurotróficos que incentivam o crescimento axonal. Devido a essa capacidade de promover a regeneração axonal e facilitar a recuperação neural, as SCs são vistas como fortes candidatas para terapias de transplante em LME e em lesões periféricas extensas. O objetivo do transplante de SCs em LME é favorecer a neuroproteção, a imunomodulação e a regeneração dos axônios, além de reduzir o tamanho de cistos e melhorar a recuperação funcional. Essas células podem ser obtidas de nervos periféricos humanos, cultivadas e multiplicadas em laboratório, sendo então transplantadas para tecidos danificados. (PAN *et al.*, 2023)

KHAN *et al.* (2022) sistematizou um protocolo para produção em larga escala de células de Schwann purificadas, visando seu uso em ensaios clínicos voltados para lesões da medula espinhal e nervos periféricos. A coleta das SCs por meio de cirurgia minimamente invasiva, seguida pela expansão em ambiente controlado, garante a viabilidade e pureza das células. Os resultados obtidos confirmam a eficácia da criopreservação, assegurando um melhor planejamento das intervenções clínicas e oferecendo uma reserva em casos de problemas técnicos. Assim, esses avanços no cultivo e na aplicação de células-tronco e células de Schwann representam um progresso significativo nas estratégias de tratamento para lesões medulares.

Além disso, a combinação de Eletroacupuntura (EA) com transplante de células de Schwann se mostra eficaz na promoção da regeneração axonal e na recuperação neurológica após lesões na medula espinhal. Em estudos com ratas *Sprague-Dawley*, a comparação de grupos tratados com EA, SCs e a combinação de ambas as intervenções revela que essa abordagem integrada não apenas melhora significativamente a função locomotora, mas também aumenta a sobrevivência e proliferação das SCs, inibe a apoptose e estimula a remielinização axonal. Esses achados sugerem que a eletroacupuntura potencializa os efeitos benéficos do transplante de SCs, oferecendo uma nova perspectiva para tratamentos de lesões medulares (TAN *et al.*, 2021).

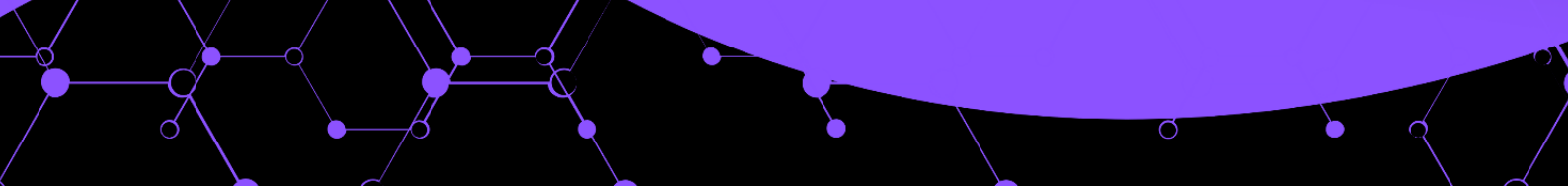
Outrossim, WU *et al.* (2014), realizaram transplante de enxertos de SCs, em ratos adultos com LME, na qual foi observado sua sobrevivência, crescimento e mielinização. As células foram transplantadas para a medula espinhal uma semana após uma LME moderada, sendo quantificado regularmente o número das células após a injeção celular. E apesar de preencher bem a cavidade da lesão, não foram observadas melhorias significativas quanto à escala de classificação locomotora de Basso, Beattie e Bresnahan, erro de pisada, latência de retirada térmica e análise de pegada com os ratos. Ademais, foi observada uma sobrevivência notável das células enxertadas de pelo menos, 24 semanas, após o transplante, tendo como maior tempo observado o período de um ano.

Células Ependimárias

As células ependimárias, que se encontram localizadas no canal central medular, também possuem propriedades de células-tronco e progenitoras neurais, expressando até o dobro de progênes em comparação à OPCs. Após maiores estudos em animais, notou-se que esse tipo celular possui uma expressão gênica que afeta receptores e canais iônicos, moléculas de adesão celular e alguns fatores de transcrição, como *Neurogenin2* e *Mash1*. Com isso, as células ependimárias sofrem alterações fenotípicas e genotípicas após a LME, aumentando sua capacidade de autorrenovação, melhor resposta aos sinais de diferenciação e capacidade regenerativa apropriada, além de estimular a neurogênese e a oligodendrogênese (LI; LEUNG, 2015; RODRIGUEZ-JIMENEZ; JENDELOVA; ERCEG, 2023).

A relação entre Conexina (Cx) e regeneração da medula espinhal foi um dos pontos de um estudo em ratos para analisar se havia algum desempenho importante da Cx na terapêutica para LME. Ao comparar o papel celular de Células-tronco Precursoras Ependimárias (epSPC - do inglês *ependymal stem/progenitor cells*) derivados da medula espinhal adulta localizados no canal ependimário com epSPC de animais com lesão da medula espinhal (epSPCi - *ependymal stem/progenitor cells from spinal cord-injured animals*), verificou-se que a modulação na expressão da Cx em epSPCi é menor em relação a expressa nas epSPC em tecido não lesionado. Essa diminuição da expressão da Cx em epSPCi indica que sua presença está associada a menor regeneração axonal de neurônios e favorece a diferenciação em células gliais, o estudo também analisou que a superexpressão da Cx realmente favorecia a astrogliose, corroborando a ideia da redução da formação de neurônios e aumento da formação de astrócitos (RODRIGUEZ-JIMENEZ *et al.*, 2015).

Células Tronco Neurais (*neural stem cell* - NSCs)

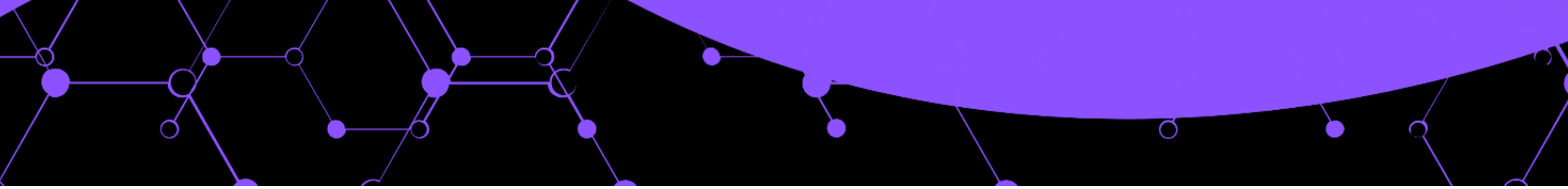


As Células Tronco Neurais (*neural stem cell* - NSCs), obtidas de medulas espinhais de embriões, são pluripotentes, capazes de se diferenciar em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. Células tronco neurais também são encontradas naturalmente no estriado de indivíduos adultos, mas, nesse caso, são células multipotentes, se autorrenovam e podem ser expandidas em laboratório, formando neuroesferas comprometidas com a linhagem neural. O transplante de NSCs apresenta grande potencial terapêutico, uma vez que essas células podem substituir células neurais perdidas após uma lesão na medula espinhal. No entanto, desafios como a formação de sinapses não específicas, a limitada capacidade regenerativa e a baixa taxa de sobrevivência das NSCs no ambiente lesionado ainda precisam ser superados (MIRAS-PORTUGAL *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2023, JEONG *et al.*, 2024).

Para o otimizar o cultivo dessas células, tecnologias estão sendo desenvolvidas, sendo o uso de hidrogéis particularmente uma estratégia promissora. A criação de um suporte nanoestruturado livre de soro, denominado HYDROSAP, facilitou o cultivo de NSCs Humanas (hNSCs) em um modelo tridimensional. A utilização deste suporte contribuiu para a maturação e diferenciação celular, resultando em uma redução significativa da inflamação e da astrogliose, além de promover a regeneração axonal e a recuperação funcional motora em modelos de hemiseção da medula espinhal. A pré-diferenciação das hNSCs antes do transplante também mostrou ser benéfica, indicando que essa abordagem pode ser valiosa para futuras terapias regenerativas (MARCHINI *et al.*, 2019).

Uma outra estratégia promissora para determinar o sucesso da terapia por células tronco neurais é a inibição da *Semaphorin 3A* (Sema3A), uma proteína crucial no desenvolvimento do sistema nervoso. A Sema3A é particularmente conhecida por suas funções na orientação axonal, que é o processo pelo qual os neurônios crescem e se direcionam para os locais corretos durante o desenvolvimento. A inibição de Sema3A, utilizando um sistema de entrega de siRNA acoplado a nanopartículas de ouro, demonstrou não apenas aumentar a sobrevivência e diferenciação das NSCs transplantadas, mas também intensificar a conectividade sináptica e a recuperação funcional em modelos animais de lesão completa da medula espinhal. Os resultados indicam que a redução da Sema3A favorece a regeneração neural, destacando o potencial terapêutico dessa abordagem inovadora (KIM *et al.*, 2023).

O desenvolvimento de técnicas para isolar, propagar e diferenciar células-tronco do SNC, tanto de origem fetal quanto adulta, assim como a derivação de células progenitoras neuronais a partir de células-tronco embrionárias e células-tronco pluripotentes induzidas, resultaram em avanços significativos nas pesquisas científicas. Essas inovações não apenas facilitaram a modelagem de doenças específicas, a avaliação de neurotoxicidade e a realização



de testes de medicamentos, mas também abriram novas fronteiras na investigação do potencial regenerador do sistema nervoso após uma lesão a nível da medula espinhal (HWANG *et al.*, 2018)

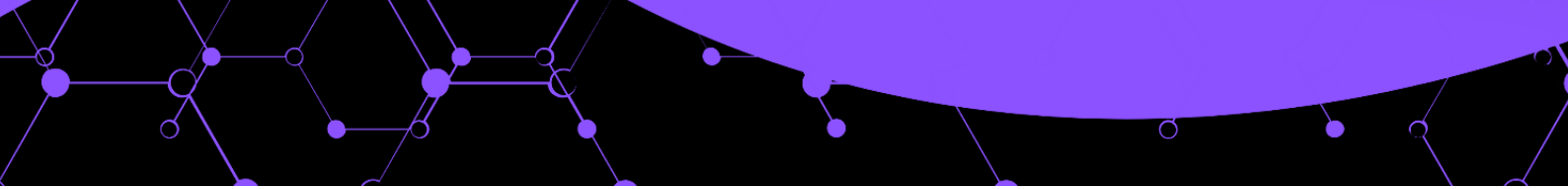
Ademais, o transplante de NSCs com um sistema bifuncional físico-químico constitui uma terapêutica promissora. Para isso, por meio de nanopartículas magnéticas, há regulação da diferenciação das NSCs em neurônios funcionais utilizando estimulação mecânica gerada por um campo magnético estático associado à ativação da via PI3K/AKT/mTOR. Ao mesmo tempo, o próprio sistema libera metilprednisolona para promover a polarização microglial M2, inibir a polarização M1 e reduzir a apoptose neuronal. Desse modo, essa combinação entre estimulação física e liberação química demonstrou ser eficaz nos tratamentos realizados em camundongos, com uma melhor recuperação funcional após o recebimento do transplante por NSCs através desse sistema bifuncional (ZHANG *et al.*, 2024).

O efeito do microambiente pós lesão da medula espinhal pode influenciar na capacidade de células-tronco neurais humanas derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas. Uma das observações foi que a inflamação no local da lesão poderia aumentar a reatividade de diferenciação para células da glia em vez de neurônios e promoção da cicatriz glial, um processo exacerbado pela presença das células tronco mesenquimais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas, esse processo prejudica a integração funcional das células transplantadas no tecido nervoso e reduz seu potencial de recuperação (WRIGHT *et al.*, 2018).

Células-Tronco Mesenquimais (*mesenchymal stem cells* - MSCs)

As Células-Tronco Mesenquimais (*mesenchymal stem cells* - MSCs) são progenitores multipotentes encontrados em tecidos como a pele, medula óssea, tecido adiposo, polpa dentária e cordão umbilical, capazes de se diferenciar em neurônios e células gliais sob condições específicas. Em laboratório, essas células podem ser convertidas em neurônios ao serem cultivadas em meio condicionado ou em líquido cefalorraquidiano incubado com tecido cerebral fetal ou neonatal, que contém os fatores neurotróficos necessários. Além disso, as MSCs também podem ser diferenciadas com sucesso em células gliais *in situ* (POOGONDI *et al.*, 2021).

As MSCs têm demonstrado um potencial significativo no tratamento de lesões medulares devido à sua capacidade de promover a regeneração neural e modular o ambiente inflamatório. Não obstante, após uma lesão medular, a resposta inflamatória excessiva pode resultar em danos secundários aos neurônios e células gliais. As MSCs, por sua vez, exercem



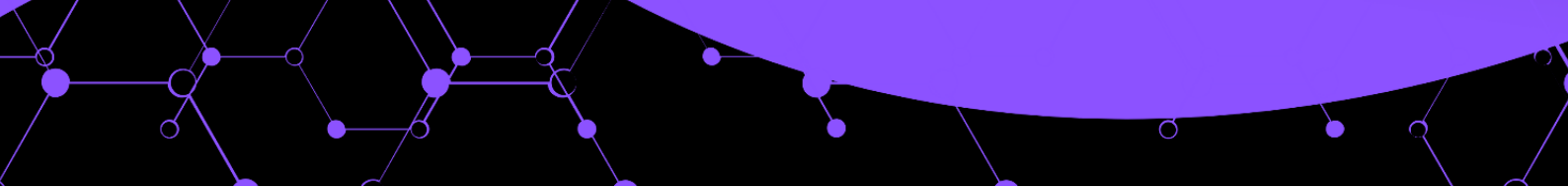
um papel imunomodulador, suprimindo a inflamação ao secretar citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10) e o fator de crescimento transformador beta (*transforming growth factor-β* - TGF-β), que ajudam a proteger o tecido nervoso lesionado. Esse efeito protetor é de extrema importância para limitar a progressão da lesão após o trauma inicial (WEI *et al.*, 2018).

Um outro tipo celular associado à recuperação pós-LME do tipo isquemia-reperfusão são as Células-Tronco Mesenquimais da Medula Óssea (*bone marrow-derived mesenchymal stem cells* - BMMSCs), em que apenas algumas estão localizadas na medula espinhal. Nesse contexto, por meio de genes como BTG2, Fosl2, EGR1 e Serpine1, as BMMSCs são superexpressas pelo fator neurótico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) e podem promover melhor recuperação medular se comparadas à atuação de BMMSCs sozinhas. Sob essa perspectiva, também há o aumento da expressão de IGF-1 que, potencializando o processo terapêutico das BMMSCs, também aumentou a taxa de sobrevivência celular em camundongos. Assim, além de possuir ações pró-sobrevivência e antiapoptóticas, o IGF-1 também promove a diferenciação ao se ligar diretamente aos seus receptores nas células-tronco neurais (ALLAHDADI *et al.*, 2019; YIN *et al.*, 2023).

A supressão do microRNA-383 (miR-383) também se apresentou como medida para aumentar o potencial terapêutico das MSCs em LME. Um estudo *in vitro*, utilizando MSCs cultivadas em laboratório, analisou fatores decorrentes da supressão do miR-383, com um foco em três principais: BDNF, CD-19 e VEGF-A, que estão associados à proliferação celular e ao potencial pró-angiogênico. Os resultados da pesquisa demonstraram que a supressão do miR-383 regula negativamente os fatores de proliferação e angiogênese, assim sendo prejudicial ao tratamento, além disso houve elevação dos níveis de BDNF, resultando em efeitos terapêuticos aprimorados (WEI *et al.*, 2018).

Além disso, para melhores resultados com células-tronco mesenquimais, um estudo analisou a utilização de hidrogéis baseados em quitosana para hospedar MSCs. As MSCs constituem uma alternativa futura promissora como medida terapêutica para LME, tendo como principal desafio a baixa sobrevivência de células transplantadas. Verificou-se que os hidrogéis são uma alternativa promissora na melhora da eficácia do desempenho utilizando MSCs, por possuírem uma alta porosidade e permeabilidade, o que auxilia num enxerto bem sucedido e estável, além disso, ela não promoveu astrogliose e teve uma resposta inflamatória e imune controlada (BOIDO *et al.*, 2019).

A sumarização molecular de questões de células-tronco e dos fatores de crescimento nos fornece uma compreensão aprofundada dos processos fundamentais de lógica e



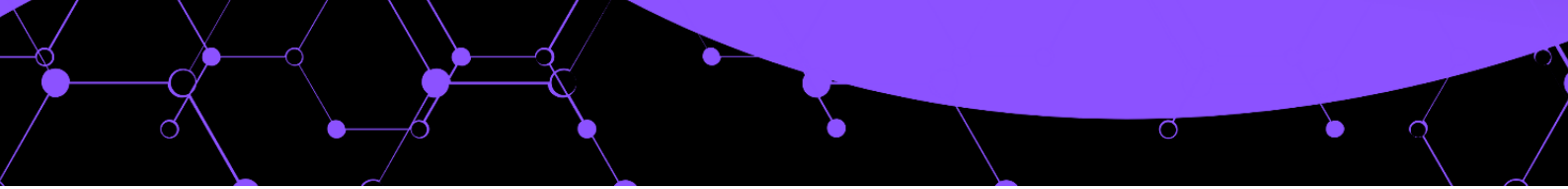
diferenciação celular. Além disso, permite a identificação de marcadores específicos para diferentes estágios de especialização ou comprometimento de linhagem, facilitando a classificação de células altamente purificadas. Utilizando essas técnicas, é possível caracterizar as mudanças em proteínas celulares e em vias de sinalização durante a diferenciação de NSCs suínas em N-glicoproteínas de superfície celular de NSCs humanas (HUANG *et al.*, 2017).

Há evidências de que a proliferação induzida pelo fator de crescimento do endotélio vascular A (VEGF-A, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) e a inibição da apoptose são dependentes da dose transplantada ou administrada com injeção intravenosa. Enquanto isso, evidenciou-se que doses maiores de outros fatores de crescimento, como o VEGF165 têm efeitos menores ou até opostos e podem ser neurotóxicas. Ademais, um estudo específico na temática demonstra que a expressão de VEGF-A é diminuída na região da lesão da medula espinhal por até 1 mês, mas a suplementação de VEGF165 não tem efeito na sobrevivência neuronal. No entanto, a inibição de anticorpos de todas as isoformas de VEGF-A levou a um número ainda menor de neurônios sobreviventes, sugerindo que outras isoformas de VEGF-A além de VEGF165 podem desempenhar um papel neuroprotetor (BLOOM, 2023).

Evidências de funções pleiotrópicas do fator de crescimento endotelial vascular A no sistema nervoso foram descobertas. Em estudos em camundongos, confirmou-se que o VEGF-A é essencial para a vascularização e desenvolvimento do SNC, pois sua depleção leva à redução dos vasos e, conseqüentemente, à diminuição da proliferação neuronal e ao aumento da morte neuronal. Em mamíferos, a família de proteínas VEGF é representada por cinco fatores: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e Fator de Crescimento da Placenta (FCP), todos atuando como macromoléculas formadas por dois monômeros iguais *in vivo* (RONG *et al.*, 2019).

Ainda, a atuação de exossomos derivados das NSCs expostos ao IGF-1 também demonstrou ser um auxílio na descoberta de tratamentos para lesões do sistema nervoso central. A partir dos ensaios *in vitro*, confirmou-se que o IGF-1 promoveu o controle e o metabolismo das células neurais associada com a sinalização realizada pelas moléculas mensageiras, transportando RNAs (do inglês, *ribonucleic acid*, uma molécula essencial para a síntese de proteínas, atua na transmissão de informações genéticas do DNA para os ribossomos) e proteínas bioativas. Dessa forma, a apoptose e a neuroinflamação após uma lesão medular espinhal seriam atenuadas, haja vista a prevalência do crescimento dos efeitos protetores e regeneração do sistema (LIU *et al.*, 2019).

Além disso, as Células-tronco derivadas do Sangue Menstrual (*Menstrual Blood-derived Stem Cells* - MenSCs) também são alvos terapêuticos no tratamento de LME.



Consideradas como células-semente, essa linhagem tem chamado atenção pelos seus métodos de coleta e separação não invasivos e por aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro nos experimentos com animais. Os presentes estudos usaram camundongos fêmeas de 7 a 8 semanas de idade que foram expostas a uma incisão de aproximadamente 2 cm de comprimento que foi feita no décimo segmento da vértebra torácica (T10) do camundongo para expor a medula espinhal com anestesia (CHEN; QU; XIANG, 2019).

As MenSCs também foram utilizadas em outro estudo como para proposta terapêutica de regeneração de hemisseção da medula espinhal de ratos. Como resultado, foi observado uma melhora significativa na recuperação das funções motoras em comparação com o grupo controle, a melhoria foi estipulada por meio da escala de classificação locomotora de Basso, Beattie e Bresnahan. Além disso, foi observada redução da cavidade da lesão, da cicatriz glial e da resposta inflamatória, consequência do aumento ou supressão de fatores como o BDNF, TNF- α e IL- β (WU *et al.*, 2018).

Após serem usados para estabelecer o modelo de esmagamento da medula espinhal em queda livre, revelou-se que os camundongos transplantados com a MenSCs ativaram respostas imunológicas e de defesa, com base na significância das diferenças de expressão gênica, fatores relacionados à inflamação e marcadores de células gliais. Ademais, o transplante aumentou significativamente a expressão de fatores anti-inflamatórios, como a interleucina-10 (IL-10), ao mesmo tempo em que inibiu a expressão do marcador de células gliais (GFAP, do inglês *Glial Fibrillary Acidic Protein*) (HOLMES, 2017).

Outro aspecto relevante das MSCs no tratamento de lesões medulares é sua capacidade de liberar vesículas extracelulares, como exossomos, que serão abordados mais adiante. Estudos recentes sugerem que o uso de exossomos derivados de MSCs pode oferecer uma abordagem terapêutica promissora para lesões medulares, já que esses exossomos conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o local da lesão com maior precisão (POOGONDI *et al.*, 2021).

Por fim, é relevante destacar que o microambiente do tecido lesionado desempenha um papel crucial na eficácia terapêutica das MSCs. Fatores como o grau de inflamação, a presença de cicatrizes gliais e a extensão da degeneração axonal podem influenciar diretamente a capacidade das MSCs de se integrarem ao tecido nervoso e promoverem sua regeneração. Dessa forma, o sucesso clínico das terapias baseadas em MSCs pode depender do uso combinado com outras abordagens terapêuticas, como bio-andaimes, que auxiliam na sustentação das células e na criação de um ambiente propício à regeneração neural (GHOSH; PEARSE, 2023).

Exossomos

Exossomos são vesículas nanométricas de bicamada lipídica, com diâmetros que variam entre 30 e 120 nm, secretadas por diversas células. Elas transportam uma ampla variedade de moléculas, como RNAs, proteínas e lipídios, além de microRNAs, que têm papéis importantes em processos biológicos como angiogênese, excitose e comunicação intercelular. Os exossomos exibem proteínas de superfície como CD81, CD9, e CD63, que facilitam sua ligação a células-alvo e a entrega de conteúdo, regulando funções como neurotransmissão, proliferação celular e respostas imunes (POOGONDI *et al.*, 2021)

Ghosh e Pearse (2023) analisaram o potencial das Vesículas Exossômicas derivadas de Células de Schwann (VECSs) na proteção e reparo de lesões na medula espinhal. Os VECSs demonstraram capacidade significativa de promover a regeneração axonal, especialmente em lesões nervosas periféricas e da medula espinhal, através da transferência de miRNA-21, que ativa a via PI3K e suprime a atividade da fosfatase PTEN. Além disso, VECSs podem modular a morfologia dos cones de crescimento, inibindo a GTPase RhoA e aumentando a polimerização de actina. Análises proteômicas identificaram proteínas cruciais para a regeneração do sistema nervoso central, incluindo componentes anti-inflamatórios, e demonstraram que apenas VECSs de células de Schwann em estado de reparo possuem essa capacidade regenerativa (GHOSH; PEARSE, 2023).

Sob esse viés, um estudo em modelos animais revelou a eficácia dos VECSs na neuroproteção e na melhoria da recuperação funcional, com destaque para a integrina- β 1, que promove angiogênese. Apesar dos benefícios, é importante considerar que certos estados fenotípicos das células de Schwann podem estar associados a processos patológicos, como neuropatias, e as diferenças no conteúdo molecular dos VECSs podem influenciar seus efeitos, com VECSs de fenótipo diferenciado possivelmente desencadeando condições adversas (GHOSH; PEARSE, 2023).

No contexto do uso de *scaffolds*, os exossomos oferecem vantagens sobre as células mesenquimais, sendo mais fáceis de armazenar, devido à sua maior estabilidade e pela pouca exigência nas condições de sua preservação. Desse modo, eles também apresentam menor risco de tumorigênese, visto que não contêm material genético completo, o que reduz a possibilidade de formação de tumores. Nesse sentido, tais características fisiológicas tornam-os uma alternativa promissora para aplicações terapêuticas, uma vez que podem modular a resposta celular (POOGONDI *et al.*, 2021).

Bioscaffolds

Os *scaffolds* são biomateriais tridimensionais porosos usados para fornecer suporte estrutural à localização e adesão de células, facilitando também a deposição da matriz extracelular (ECM). Eles permitem o transporte adequado de gases, nutrientes e fatores necessários para estimular a proliferação, sobrevivência e diferenciação das células. Esses scaffolds podem ser de origem natural, como colágeno, quitosana e ácido hialurônico, ou sintéticos, como biocerâmicas e vidros bioativos. Materiais biomédicos carregados com células ou exossomos podem fornecer ao local lesionado fatores nutritivos e tróficos que auxiliam na regeneração celular (POOGONDI *et al.*, 2021),

A seguinte tabela, baseada no trabalho de Poongodi *et al.* (2021), sumariza os principais tipos de *scaffolds* e seus aspectos:

QUADRO 1: PRINCIPAIS TIPOS DE BIOSCAFFOLDS E SUAS CARACTERÍSTICAS (POONGODI *et al.*, 2021)

<i>Scaffold</i>	Natureza e forma de obtenção	Mecanismo de funcionamento/Vantagens	Evidências	Limitações
Ácido Hialurônico (HA)	Glicosaminoglicano da matriz extracelular (MEC). Obtido em grandes quantidades por tecnologia microbiana.	Facilita interações celulares com moléculas extracelulares, promovendo angiogênese, tumorigênese, processos inflamatórios e regulação da viscoelasticidade. Modificações na degradação do HA podem ser feitas por reticulação com sulfona divinílica, criando estruturas porosas que favorecem a proliferação celular.	Sucesso na regeneração axonal e suporte ao crescimento de neuritos. Hidrogéis de HA promovem a sobrevivência e proliferação de precursores neurais. Estruturas de HA com fatores neurotróficos estimularam neurogênese e recuperação motora em modelos animais.	Estruturalmente fraco para a maioria das aplicações regenerativas humanas, necessitando combinação com outros materiais, como quitosana.
Alginato	Extrato de algas marrons composto por ácido gulurônico e ácido manurônico. Obtido a partir de processos de extração de algas.	Suas propriedades mecânicas e físicas são ajustáveis através de reações químicas e reticulação física com Ca ²⁺ , permitindo a imitação das propriedades da MEC. Promove a regeneração nervosa sob condições adequadas.	Hidrogel de alginato reticulado com poli(caprolactona) demonstrou eficácia em reparar o nervo ciático. Utilização de alginato como transportador de exossomos em estudos para tratamento de dor induzida por lesão nervosa.	Resistência mecânica insuficiente para suportar carga física e degradação relativamente rápida, exigindo adição de outros polímeros.
Quitosana e quitina	Quitina é um homopolímero de N-acetil-D-glucosamina encontrado em conchas de crustáceos. Extraída de resíduos de mariscos por métodos microbiológicos ou químicos.	Promove regeneração nervosa, suporte ao crescimento de axônios e redução da formação de tecido cicatricial. A quitosana se decompõe sem induzir inflamação, criando um ambiente favorável à regeneração.	Uso de hidrogéis de quitosana com exossomos de MSC acelerou neurogênese e regeneração tecidual em modelos de camundongos. Nanopartículas de quitosana com fator de crescimento neural promoveram proliferação das células de Schwann.	O desempenho pode depender das técnicas de fabricação e a biodegradação deve ser cuidadosamente controlada.

Colágeno	Proteína polimérica natural, principal componente da MEC. Obtido a partir de tecidos animais, geralmente por extração e processamento.	Contribui para a integridade estrutural da MEC, suporte a células e fármacos, e adaptação a diferentes seções do caminho nervoso. Facilita adesão, sobrevivência e migração celular ao longo do trato nervoso.	Condutos de colágeno demonstraram eficácia em regeneração nervosa e recuperação funcional em estudos clínicos. Estruturas de colágeno com células-tronco neurais mostraram promover regeneração e função motora.	Preocupações com reações inflamatórias devido ao uso de colágeno de origem animal, embora alguns estudos indiquem que colágeno de longa duração pode ser seguro.
Gelatina	Derivado do colágeno, possui propriedades semelhantes, porém mais fracas. Obtida pela hidrólise do colágeno.	Usada em hidrogeis para orientação nervosa e entrega de fatores de crescimento. Suporta crescimento celular em modelos de neuropatia.	Hidrogeis de gelatina demonstraram promover a diferenciação de neurônios e a regeneração em modelos de lesão do nervo ciático. Estudos mostraram que matrizes de gelatina são adequadas para transplante de células-tronco mesenquimatosas (MSCs).	Propriedades mecânicas mais fracas que o colágeno, podendo não ser suficientes para algumas aplicações exigentes.
Fibroína de Seda	Proteína natural produzida por bichos-da-seda, obtida a partir da extração de casulos de seda.	Promove regeneração axonal através da estimulação da migração de células de Schwann. Pode ser combinada com fatores neurotróficos para melhorar o crescimento neuronal.	Hidrogeis de fibroína de seda mostraram melhorar a formação de novas fibras nervosas após lesão. Eficácia demonstrada em modelos experimentais de regeneração.	A produção e a obtenção podem ser limitadas pela disponibilidade de bichos-da-seda e custos associados.
Fibrina	Material de suporte natural derivado do plasma sanguíneo. Formada durante o processo de coagulação sanguínea.	Promove a cicatrização, aumentando a adesão de células de Schwann e a proliferação celular. Cria um ambiente favorável para regeneração neuronal.	Mostrou aumento da regeneração nervosa em estudos que investigaram seu uso como biomaterial. Usada em procedimentos cirúrgicos devido à sua biocompatibilidade.	A depender do método de obtenção, pode haver riscos de contaminação e reações imunológicas.
Peptídeos de auto-montagem (SAPs)	Compostos peptídicos que se organizam espontaneamente em nanoestruturas. Obtidos por síntese química ou biotecnologia.	Proporcionam uma estrutura 3D adequada para células nervosas e liberação de fatores de crescimento. Oferecem microambientes favoráveis para proliferação e diferenciação celular.	Utilizados como andaimes para suportar regeneração neuronal em diversos estudos. Mostraram eficácia em promover a reconstrução de redes neurais.	A eficácia pode variar com a sequência de peptídeos e a complexidade da estrutura desejada.
3D-printed scaffolds	Estruturas fabricadas por bioimpressão 3D, combinando células, fatores de crescimento e substratos.	Estimulam adesão celular, crescimento e organização similar ao tecido nervoso. Criam andaimes com porosidade definida para facilitar a regeneração.	Estudos demonstraram que andaimes impressos em 3D podem suportar o crescimento celular e regeneração após lesões. Eficácia em regenerar tecido neural com células progenitoras neurais.	Desafios técnicos e de custo na produção em larga escala e na replicação precisa das estruturas teciduais.

Nucleotídeos e Receptores de Purinérgicos

O Adenosina Trifosfato (*adenosine triphosphate* – ATP) é a principal molécula de energia nas células, que ao perder um grupo fosfato se converte em Adenosina Difosfato (*adenosine diphosphate* – ADP), liberando energia; quando o ADP perde outro fosfato, torna-

se Adenosina Monofosfato (*adenosine monophosphate* – AMP), representando um nível ainda mais baixo de energia armazenada. Durante lesões cerebrais, a liberação de ATP, ADP e AMP, pode exercer efeitos tanto prejudiciais quanto protetores, dependendo da fase do processo de cura; os receptores purinérgicos — como P2X e P2Y — que se ligam a esses nucleotídeos, desempenham um papel crucial na modulação das respostas celulares a essas lesões, influenciando tanto a recuperação quanto a adaptação do tecido nervoso. Essa ativação está associada à proliferação celular e neurogênese no epitélio olfativo de camundongos, além de estar presente em nichos neurogênicos do cérebro adulto, como a zona subventricular e o giro dentado do hipocampo (MIRAS-PORTUGAL *et al.*, 2016).

Os receptores purinérgicos têm mostrado eficácia na promoção de ações neuroprotetoras em condições patológicas, como doenças neurodegenerativas e lesões, ao influenciar processos de sobrevivência celular e remodelação tecidual. Contudo, a complexidade da sinalização nucleotídica, incluindo a variabilidade nas respostas dos receptores e os possíveis efeitos tóxicos do ATP, ressalta a necessidade de investigações adicionais. A pesquisa em neurobiologia dos nucleotídeos extracelulares tem grande potencial para avanços na neuroregeneração e na compreensão da função cerebral (GIRALDO *et al.*, 2020).

Perspectivas e desafios

Apesar dos esforços de pesquisas básicas e estudos clínicos para encontrar tratamentos mais eficazes para pacientes com LME, o prognóstico permanece desfavorável. Os principais processos patológicos envolvidos incluem a neuroinflamação, a morte celular programada (apoptose) e a inibição da regeneração. Entre os desafios enfrentados, destaca-se a necessidade de identificação assertiva dos tipos de células envolvidas na regeneração neural e as respostas imunes atenuadas que inibem a regeneração nervosa. Além disso, a principal barreira reside no microambiente adverso criado por LME, como inflamação, hipóxia e vulnerabilidade de certos tipos celulares ao estresse, bem como a formação de cicatriz glial que impede a regeneração nervosa. Dessa forma, devido ao microambiente anormal no tecido lesionado, a taxa de sobrevivência das células transportadas é frequentemente baixa, limitando a testagem da eficácia de determinados métodos terapêuticos (Ahuja *et al.*, 2020; Zeng; Tsai, 2023).

4. CONCLUSÃO

A LME é uma condição grave que resulta em danos funcionais e perda sensorial. Devido a danos mecânicos primários e lesões secundárias subsequentes após trauma, a LME

frequentemente causa a morte de células nervosas locais e células gliais, bem como fratura e desmielinização de fibras nervosas. Nesse sentido, essa revisão apresenta alguns dos conceitos atuais na pesquisa de LME, incluindo a identificação precisa dos tipos de células envolvidas na regeneração neural, o microambiente adverso criado por LMEs, respostas imunes atenuadas que inibem a regeneração nervosa e a formação de cicatriz glial que impede a regeneração axonal.

Para desenvolver terapias eficazes, é vital ter uma compreensão abrangente da interação complexa entre vários tipos de células, vias moleculares e mecanismos de sinalização que desempenham papéis importantes no reparo e regeneração neural. As terapias baseadas em células mostraram seu potencial nos estudos pré-clínicos; no entanto, sua tradução para ambientes clínicos é dificultada pelo conhecimento limitado das populações celulares específicas envolvidas na regeneração neural e os desafios impostos pelo microambiente da LME. Esses desafios incluem inflamação, cicatrização glial, hipóxia e a vulnerabilidade de certos tipos de células ao estresse.

Estratégias emergentes, como engenharia de tecidos e terapia genética, mostram-se promissoras na superação desses obstáculos e na promoção da regeneração axonal e recuperação funcional após uma LME. Ao combinar novas abordagens com biomateriais avançados e sistemas de entrega de genes direcionados, os pesquisadores estão trabalhando para desenvolver soluções inovadoras para melhorar o reparo e a regeneração neural. À medida que esses estudos refinam a compreensão dos processos intrincados envolvidos em LMEs e regeneração neural, torna-se mais plausível o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que podem melhorar significativamente a qualidade de vida e os resultados funcionais para pacientes que sofrem de LMEs.

Destarte, estudos mais aprofundados são necessários para entender completamente os mecanismos de regeneração neural, proteínas e vias de sinalização envolvidas nas interações complexas entre o microambiente da LME e células transplantadas.

REFERÊNCIAS

AHUJA, C. S. *et al.* The leading edge: emerging neuroprotective and neuroregenerative cell-based therapies for spinal cord injury. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 9, p. 1509-1530, 2020.

ALLAHDADI, K. J. *et al.* IGF-1 overexpression improves mesenchymal stem cell survival and promotes neurological recovery after spinal cord injury. **Stem Cell Res Ther.**, v. 10, n. 1, p. 146, 2019.

BOIDO, M. *et al.* Chitosan-based hydrogel to support the paracrine activity of mesenchymal stem cells in spinal cord injury treatment. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 25 abr. 2019.

CHEN, L.; QU, J.; XIANG C.. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine. **Stem Cell Res Ther.**, v. 10, n. 1, p. 1, 2019.

GHOSH, M.; PEARSE, D. D. Schwann Cell-Derived Exosomal Vesicles: A Promising Therapy for the Injured Spinal Cord. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, p. 17317–17317, 10 dez. 2023.

GIRALDO, E. *et al.* Optogenetic Modulation of Neural Progenitor Cells Improves Neuroregenerative Potential. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 365–365, 31 dez. 2020.

HOLMES, D.. Spinal-cord injury: spurring regrowth. **Nature.**, v. 552, n. 7684, p. S49, 2017.

HWANG, D. *et al.* Insulin-like growth factor-1 receptor dictates beneficial effects of treadmill training by regulating survival and migration of neural stem cell grafts in the injured spinal cord. **Experimental Neurobiology**, v. 27, p. 489-507, 2018.

JEONG, J. *et al.* Effects of Human Neural Stem Cells Overexpressing Neuroligin and Neurexin in a Spinal Cord Injury Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 8744–8744, 10 ago. 2024.

KHAN, A. *et al.* Scalable culture techniques to generate large numbers of purified human Schwann cells for clinical trials in human spinal cord and peripheral nerve injuries. **Journal of neurosurgery**, v. 36, n. 1, p. 135–144, 1 jan. 2022.

KIM, S J. *et al.* Axon guidance gene-targeted siRNA delivery system improves neural stem cell transplantation therapy after spinal cord injury. **Biomaterials Research**, v. 27, n. 1, 15 out. 2023.

LI, N.; LEUNG; G. K.. Oligodendrocyte Precursor Cells in Spinal Cord Injury: A Review and Update. **Biomed Res Int.**, v. 2015, p.235195, 2015.

LIU, W. *et al.* Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by suppressing the activation of A1 neurotoxic reactive astrocytes. **Journal of Neurotrauma**, v. 36, p. 469-484, 2019.

MARCHINI, A. *et al.* Multifunctionalized hydrogels foster hNSC maturation in 3D cultures and neural regeneration in spinal cord injuries. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 15, p. 7483–7492, 28 mar. 2019.

MIRAS-PORTUGAL, M T. *et al.* Nucleotides in neuroregeneration and neuroprotection. **Neuropharmacology**, v. 104, p. 243–254, 1 maio 2016.

PAN, B. *et al.* Transplantation of Wnt4-modified neural stem cells mediate M2 polarization to improve inflammatory micro-environment of spinal cord injury. **Cell Proliferation**, 6 fev. 2023.

POONGODI, R. *et al.* Bio-Scaffolds as Cell or Exosome Carriers for Nerve Injury Repair. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13347, 12 dez. 2021.

RODRIGUEZ-JIMENEZ, F. *et al.* Connexin 50 Expression in Ependymal Stem Progenitor Cells after Spinal Cord Injury Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 11, p. 26608–26618, 6 nov. 2015.

RODRIGUEZ-JIMENEZ, F. J. R.; JENDELOVA, P.; ERCEG, S.. The activation of dormant ependymal cells following spinal cord injury. **Stem Cell Res Ther.**, v. 14, n. 1, p. 175, 2023.

RONG Y, *et al.* Neural stem cell-derived small extracellular vesicles attenuate apoptosis and neuroinflammation after traumatic spinal cord injury by activating autophagy. **Cell Death Dis.**, v. 10, n. 340, 2019.

RUVEN, C. *et al.* Transplantation of Embryonic Spinal Cord Derived Cells Helps to Prevent Muscle Atrophy after Peripheral Nerve Injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3, p. 511, 27 fev. 2017.

SONG, P. *et al.* Transplantation of Neural Stem Cells Loaded in an IGF-1 Bioactive Supramolecular Nanofiber Hydrogel for the Effective Treatment of Spinal Cord Injury. **Adv Sci (Weinh)**, v. 11, n. 17, p. e2306577, 2024.

TAN, C. *et al.* Effect of Schwann cell transplantation combined with electroacupuncture on axonal regeneration and remyelination in rats with spinal cord injury. **The anatomical record**, v. 304, n. 11, p. 2506–2520, 28 jul. 2021.

WANG, Y. *et al.* KLF7-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration. **Neuroscience**, v. 340, p. 319–332, jan. 2017.

WRIGHT, A. A. *et al.* Enhancing the Therapeutic Potential of Olfactory Ensheathing Cells in Spinal Cord Repair Using Neurotrophins. **Cell Transplantation**, v. 27, n. 6, p. 867–878, 31 maio 2018.

WU, Q. *et al.* Human menstrual blood-derived stem cells promote functional recovery in a rat spinal cord hemisection model. **Cell Death & Disease**, v. 9, n. 9, 29 ago. 2018.

YIN, F. *et al.* Identification of key genes involved in neural regeneration and the repairing effect of BDNF-overexpressed BMSCs on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats. **Biomed Pharmacother.**, v.160, p.114293, 2023.

ZENG, C. W.; TSAI, H. J.. The Promising Role of a Zebrafish Model Employed in Neural Regeneration Following a Spinal Cord Injury. **Int J Mol Sci.**, v. 24, n. 18, p.13938, 2023.

ZHANG W. *et al.* Magnetic Nanoparticles and Methylprednisolone Based Physico-Chemical Bifunctional Neural Stem Cells Delivery System for Spinal Cord Injury Repair. **Adv Sci (Weinh)**, v. 11, n. 21, p.e2308993, 2024.