



**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS**

**BRENO SECAFIM FERREIRA
CAMILI VITÓRIA SCABINI PASCHOA
JOÃO PEDRO MARTINS BULGARELLI
SOFIA RODRIGUES CARDOSO FIM BARBIERI**

**USO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ISQUEMIAS
CRÍTICAS**

**FERNANDÓPOLIS
2025**

BRENO SECAFIM FERREIRA
CAMILI VITÓRIA SCABINI PASCHOA
JOÃO PEDRO MARTINS BULGARELLI
SOFIA RODRIGUES CARDOSO FIM BARBIERI

USO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ISQUEMIAS CRÍTICAS

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Luís Lênin Vicente Pereira

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FERNANDÓPOLIS – SP

2025

USO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ISQUEMIAS CRÍTICAS

USE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF CRITICAL ISCHEMIC EVENTS

FERREIRA, Breno Secafim¹; PASCHOA, Camili Vitória Scabini¹; BULGARELLI, João Pedro Martins¹; BARBIERI, Sofia Rodrigues Cardoso Fim¹; PEREIRA, Luis Lenin Vicente².

E-mail: sofia Rodriguesbarbieri10@gmail.com; profdrluislenin@gmail.com

ABSTRACT: *Critical limb ischemia is understood as a serious and highly debilitating condition, characterized by intense pain at rest, skin ulcerations, and a high risk of amputations, as well as mortality. Ischemia is understood as a condition of reduced or interrupted blood flow to a tissue or organ, leading to a decrease in the supply of oxygen and nutrients necessary for cellular maintenance. Conventional therapies for this condition consist of surgical revascularization procedures and angioplasty, but they have limitations, especially in patients with diffuse disease or who are not clinically fit for invasive procedures. In this context, the use of hematopoietic stem cells emerges as a promising alternative, since these cells have the potential for differentiation and the release of angiogenic factors, capable of stimulating the formation of new blood vessels. This literature review aims to analyze the available evidence on the use of bone marrow-derived stem cells in the treatment of ischemia, focusing on their mechanisms of action, experimental and clinical results, limitations, and future perspectives.*

Keywords: *Stem cells; ischemia; regenerative medicine.*

¹ Acadêmico(a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

² Biomédico, orientador e professor do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

RESUMO: A isquemia crítica de membros é compreendida como uma condição grave e de alto grau debilitante, caracterizada por intensa dor em repouso, úlceras cutâneas e risco elevado de amputações, bem como de mortalidade. Entende-se por isquemia um quadro de redução ou interrupção do fluxo sanguíneo em um tecido ou órgão, o que leva à diminuição do aporte de oxigênio e nutrientes necessários para a manutenção celular. As terapias convencionais direcionadas para essa condição consistem em procedimentos de revascularização cirúrgica e a angioplastia, porém apresentam limitações, especialmente em pacientes com doença difusa ou sem condições clínicas para procedimentos invasivos. Nesse contexto, o uso de células-tronco hematopoiéticas surge como alternativa promissora, uma vez que tais células possuem potencial de diferenciação e de liberação de fatores angiogênicos, capazes de estimular a formação de novos vasos sanguíneos. O presente trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre a utilização de células-tronco originárias da medula óssea no tratamento de isquemias, visando o enfoque acerca de seus mecanismos de ação, resultados experimentais e clínicos, limitações e perspectivas futuras.

Palavras-chave: Células-tronco; isquemia; medicina regenerativa.

1. INTRODUÇÃO

A isquemia crítica de membros (ICM) é uma manifestação avançada da doença arterial obstrutiva periférica, frequentemente associada à aterosclerose, diabetes mellitus e outras condições vasculares crônicas. Estima-se que pacientes com ICM possuam um alto risco de amputação e mortalidade dentro de cinco anos após o diagnóstico. As terapias convencionais incluem agentes farmacológicos, angioplastia ou procedimentos de revascularização. No entanto, nem todos os pacientes são candidatos a essas abordagens, seja em decorrência da extensão das lesões ou devido a comorbidades associadas (Araujo et al., 2009).

Essa limitação terapêutica impulsiona novas terapias médicas, e a terapia com células-tronco da medula óssea é uma dessas técnicas. Isso estimulou a busca por novas modalidades terapêuticas focadas em células-tronco adultas derivadas da medula óssea que podem regenerar tecidos, estimular a angiogênese e melhorar a perfusão tecidual (Zago; Covas, 2006). A medicina regenerativa progrediu

notavelmente nos últimos anos, levantando discussões sobre o potencial translacional dessas terapias, que podem transformar o manejo de doenças crônicas e de difícil tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Revisar as evidências científicas acerca do uso de células-tronco derivadas da medula óssea no tratamento das isquemias.

2.2. ESPECÍFICOS

Descrever os principais tipos e características das célulastronco da medula óssea; explicar os mecanismos de ação dessas células na regeneração vascular, correlacionando-os com o microambiente isquêmico; analisar os resultados obtidos em estudos pré-clínicos e clínicos; discutir limitações e riscos da terapia celular nesse contexto.

3. METODOLOGIA

Com o propósito de examinar as principais evidências científicas em relação ao uso de células-tronco da medula óssea para o tratamento de isquemia crítica de membros realizou-se uma revisão bibliográfica sistemática da literatura. Sendo assim, para o estudo de revisão bibliográfica foi utilizado as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVSALUD), National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed/MEDLINE) e Scielo (Scientific Electronic Library Online). O levantamento bibliográfico foi efetivado utilizando os seguintes descritores: Célula-tronco; célula-tronco hematopoiética, isquemia crítica de membros inferiores. Como critérios de seleção foram utilizados artigos escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 CONCEITO E TIPOS DE CÉLULA TRONCO

As células-tronco são definidas pela capacidade de autorrenovação, isto é, a habilidade de se dividir indefinidamente gerando cópias idênticas, e pelo seu potencial de diferenciação em uma variedade de tipos de células especializadas. Como tal, elas são peças centrais na biologia do desenvolvimento e na medicina regenerativa, possuindo perfis terapêuticos avançados em doenças degenerativas, cardiovasculares, neurológicas e isquemia tecidual (Zago; Covas, 2006).

De acordo com sua origem e grau de plasticidade, as células-tronco podem ser classificadas em embrionárias, adultas e pluripotentes induzidas. As embrionárias são derivadas da massa celular interna do blastocisto e apresentam ampla capacidade de diferenciação, podendo dar origem à maioria dos tecidos do organismo. Apesar de seu elevado potencial, o uso clínico dessas células é limitado por barreiras éticas e pelo risco de formação de tumores, como os teratomas, o que restringe sua aplicação prática (Zago; Covas, 2006).

As células-tronco adultas estão presentes em tecidos já desenvolvidos, como a medula óssea, o sangue periférico e o tecido adiposo, e apresentam multipotência, ou seja, conseguem gerar diferentes linhagens, mas de forma mais restrita que as embrionárias. Dentro deste grupo, destacam-se as células-tronco hematopoiéticas, responsáveis pela produção das células sanguíneas, que há décadas vêm sendo utilizadas em transplantes de medula óssea para tratamento de doenças hematológicas, e que também demonstraram potencial em processos de regeneração vascular (Krause et al., 2001).

Outro subgrupo de grande importância é formado pelas células-tronco mesenquimais, capazes de se diferenciar em células de tecido ósseo, cartilaginoso, adiposo e muscular, além de apresentarem funções parácrinas relevantes, como a liberação de citocinas e fatores de crescimento envolvidos na angiogênese e na modulação da resposta imune (Ribeiro-Paes et al., 2009).

Mais recentemente, as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), que são células pluripotentes induzidas pela reprogramação dos genes das células adultas, também surgiram para desenvolver e exibir características das células-tronco embrionárias. Essas células demonstraram grande promessa, mas ainda são

experimentais e estão acompanhadas de questões de estabilidade genética e segurança para uso clínico (Passequé et al., 2003).

No contexto específico da isquemia crítica de membros, o maior destaque é dado às células-tronco adultas, em especial as derivadas da medula óssea. Essas células podem ser obtidas de forma relativamente simples e segura, não enfrentam os dilemas éticos associados às células embrionárias e já demonstraram resultados consistentes em modelos animais e em ensaios clínicos, configurandose como uma das estratégias mais promissoras no cenário atual da terapia celular (Araújo et al., 2009; Zago; Covas, 2006).

4.2 FISIOPATOLOGIA DA ISQUEMIA CRÍTICA

A isquemia crítica de membros (ICM) representa o estágio mais avançado da doença arterial obstrutiva periférica, caracterizada por obstruções arteriais extensas e sustentadas, que comprometem severamente a perfusão tecidual. Clinicamente, manifesta-se por dor em repouso, úlceras isquêmicas, necrose e risco elevado de amputação, sendo considerada uma condição de alto risco para mortalidade em médio prazo (Araújo et al., 2009).

O evento central na ICM é a hipóxia tecidual crônica, resultante da obstrução vascular geralmente causada por aterosclerose e agravada por fatores de risco como diabetes mellitus, hipertensão arterial e tabagismo. A hipóxia promove ativação de cascatas inflamatórias e leva ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio, resultando em dano endotelial e apoptose celular (Araújo et al., 2005).

No nível microvascular, a resposta fisiológica inicial tenta compensar a redução do fluxo sanguíneo por meio de angiogênese e arteriogênese. Entretanto, em pacientes com isquemia crítica, esses mecanismos são insuficientes ou falham devido à exaustão das células progenitoras endoteliais circulantes e à perda da capacidade de remodelamento vascular (Passequé et al., 2003).

Do ponto de vista sistêmico, a doença reflete não apenas um problema localizado, mas um desequilíbrio global na capacidade do organismo de manter a homeostase vascular. É nesse contexto que terapias convencionais, como angioplastia ou revascularização cirúrgica, muitas vezes falham em proporcionar resultados duradouros, especialmente em pacientes com doença difusa (Araújo et al., 2009; Ribeiro-Paes et al., 2009).

4.3 MECANISMOS DE AÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO DA MEDULA ÓSSEA

As células-tronco da medula óssea (CTMO) apresentam múltiplos mecanismos de ação que explicam seu potencial terapêutico em condições isquêmicas. De forma geral, atuam tanto de maneira direta, pela diferenciação em células vasculares funcionais, quanto de forma indireta, por meio da secreção de fatores paracrinis que estimulam a regeneração do tecido lesado (Zago; Covas, 2006; Araújo et al., 2005).

A angiogênese corresponde à formação de novos capilares a partir de vasos pré-existentes. Esse processo é fundamental para aumentar a perfusão em tecidos com suprimento sanguíneo insuficiente. Estudos demonstram que as CTMO liberam fatores como VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e FGF (Fibroblast Growth Factor), que estimulam a proliferação e migração de células endoteliais, favorecendo o crescimento de microvasos em áreas de hipóxia (Iba et al., 2002).

A arteriogênese é caracterizada pelo desenvolvimento de vasos colaterais funcionais a partir de artérias já existentes. Diferente da angiogênese, esse processo aumenta de forma significativa a capacidade de fluxo sanguíneo, o que é crucial em situações de obstrução arterial extensa. A CTMO contribui para esse fenômeno ao liberar citocinas que ativam células endoteliais e remodelam a parede vascular, promovendo o aumento do calibre arterial e da circulação colateral (Araújo et al., 2005).

A vasculogênese envolve a formação de vasos sanguíneos, a partir da diferenciação de células progenitoras endoteliais (CPE) derivadas da medula óssea. KRAUSE et al. (2001) demonstraram a capacidade de uma única célula-tronco da medula originar múltiplas linhagens, incluindo células endoteliais, comprovando seu papel na reconstituição vascular. Esse mecanismo é especialmente relevante em regiões onde a rede capilar está severamente destruída.

Além da diferenciação celular, as CTMO atuam pela secreção de fatores tróficos com ação paracrina, incluindo citocinas, angiopoietinas e fatores de crescimento. Esses mediadores não apenas recrutam outras células progenitoras circulantes, mas também estimulam a sobrevivência celular, reduzem a apoptose e favorecem a remodelação tecidual (Araújo et al., 2009; Ribeiro-Paes et al., 2009).

Outro mecanismo importante é a capacidade das CTMO de modular o microambiente inflamatório. Passequé et al. (2003) destacam que as células-tronco

podem atuar regulando a hematopoiese e equilibrando processos inflamatórios e proliferativos. Essa regulação contribui para reduzir a inflamação crônica e melhorar a cicatrização de úlceras isquêmicas.

Estudos também exploram a possibilidade de potencializar os efeitos das CTMO por meio da terapia gênica, inserindo genes que codificam fatores angiogênicos, como VEGF e FGF. Essa associação tem mostrado resultados promissores em modelos animais e representa uma perspectiva futura para aumentar a eficácia da terapia celular (Araújo et al., 2005).

4.4 EVIDÊNCIAS EM MODELOS ANIMAIS

Estudos consumados em ratos com membros isquêmicos demonstraram que a injeção de células mononucleares da medula óssea aumentou a densidade capilar e favoreceu a formação de circulação colateral. O efeito foi mediado principalmente pela liberação de VEGF e citocinas angiogênicas, uma vez que o bloqueio com anticorpos anti-VEGF inibiu a formação de novos vasos (Iba et al., 2002).

Iwaguro et al. (2002) utilizaram células progenitoras endoteliais modificadas com VEGF em ratos e observaram aumento significativo da circulação em comparação com animais que receberam células não modificadas, evidenciando a possibilidade de sinergia entre terapia celular e terapia gênica.

De forma geral, os modelos animais evidenciam que as células-tronco da medula óssea atuam por múltiplos mecanismos, incluindo angiogênese, arteriogênese, vasculogênese e secreção de fatores parácrinos. Logo, estas são capazes de restaurar a perfusão tecidual. Ademais, estudos sugerem que estratégias como o pré-condicionamento hipóxico e a associação com terapia gênica podem potencializar seus efeitos (Araújo et al., 2005; Araújo et al., 2009).

4.5 LIMITAÇÕES E RISCOS

Apesar dos avanços obtidos em estudos pré-clínicos e clínicos, a terapia celular com células-tronco da medula óssea ainda enfrenta importantes limitações metodológicas e clínicas. Uma das principais questões é a quantidade ideal de células necessária para se alcançar o efeito terapêutico desejado. Alguns estudos sugerem que a resposta clínica seja dependente da dose de células implantadas, mas ainda não

existe consenso sobre um número mínimo ou esquema padronizado para garantir eficácia (Araújo et al., 2005).

Outro ponto relevante é a possibilidade de necessidade de múltiplas aplicações para manutenção do efeito terapêutico. Como os fatores de crescimento e citocinas secretados pelas células possuem meia-vida relativamente curta, existe a hipótese de que os benefícios possam se reduzir ao longo do tempo, exigindo novas aplicações para sustentar a neovascularização e a função endotelial (Araújo et al., 2009).

Do ponto de vista da segurança biológica, embora as células-tronco adultas apresentem menor risco de formação de tumores quando comparadas às embrionárias, não se pode descartar totalmente a possibilidade de alterações genéticas adquiridas ao longo da vida do indivíduo. Além disso, respostas inflamatórias exacerbadas também podem ocorrer em alguns pacientes (Passegué et al., 2003).

As variabilidades individuais dos pacientes e as diferenças nos protocolos clínicos empregados constituem outra limitação significativa. A heterogeneidade em termos de idade, presença de comorbidades (como diabetes e aterosclerose), técnicas de isolamento celular e vias de administração dificultam a comparação entre os estudos e a definição de protocolos universalmente aceitos (Krause et al., 2001; Zago; Covas, 2006).

Há ainda desafios de ordem ética e logística, como a necessidade de acesso a laboratórios especializados, o custo elevado da coleta e manipulação celular, além da disponibilidade limitada de centros capacitados para realizar o procedimento de forma segura. Esses fatores dificultam a aplicação em larga escala e podem limitar o acesso dos pacientes, principalmente em países com sistemas de saúde mais restritivos (Riberio-Paes et al., 2009).

Por fim, deve-se considerar que a longevidade dos efeitos clínicos ainda não está plenamente estabelecida. A maioria dos ensaios clínicos possui tempo de seguimento relativamente curto, o que impossibilita avaliar os impactos da terapia celular em longo prazo, tanto em termos de eficácia quanto de segurança (Tura et al., 2007).

Assim, embora os resultados disponíveis sejam promissores, a terapia celular com células-tronco da medula óssea ainda deve ser considerada uma abordagem em fase experimental, que requer a consolidação de protocolos padronizados, ensaios clínicos multicêntricos de maior escala e um acompanhamento prolongado para validar seu uso rotineiro (Araújo et al., 2005; Araújo et al., 2009).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura evidencia que a terapia celular com células-tronco da medula óssea apresenta efeitos benéficos tanto em modelos experimentais quanto em ensaios clínicos, embora ainda com limitações relevantes. Nos modelos animais, os resultados foram consistentes em demonstrar aumento da neovascularização e melhora da perfusão tecidual. Estudos como os de Iba et al. (2002) evidenciaram o papel das células mononucleares da medula óssea na indução da angiogênese e vasculogênese, com incremento da densidade capilar e da circulação colateral.

Nos ensaios clínicos em humanos, os benefícios também se mostraram relevantes, ainda que menos homogêneos. O estudo piloto conduzido por TateishiYuyama et al. (2002) demonstrou redução da dor, aumento da perfusão e prevenção de amputações, enquanto Higashi et al. (2006) identificaram melhora da função endotelial após implante celular. Estudos como o relatado por Terranova et al. (2024) reforçaram o potencial de recuperação tecidual em situações graves.

Quando comparados, os resultados em animais apresentam maior uniformidade e previsibilidade, provavelmente devido ao controle experimental e à ausência das variáveis clínicas humanas. Já em pacientes, a resposta reflete a complexidade do microambiente isquêmico e a influência das comorbidades. Apesar disso, tanto em modelos animais quanto em humanos, os efeitos convergem para a redução da dor, estímulo à angiogênese e melhora da perfusão, consolidando a base científica que sustenta a terapia celular como alternativa promissora.

Por outro lado, as limitações e riscos permanecem em ambos os contextos. Em animais, a eficácia está associada a condições controladas, enquanto em humanos ainda faltam protocolos padronizados e seguimento a longo prazo. Além disso, a dose ideal de células, a necessidade de reaplicações e a segurança em relação a alterações genéticas e respostas inflamatórias seguem como pontos em aberto. Assim, os resultados disponíveis permitem concluir que a terapia celular é segura e promissora, mas exige maior padronização e estudos multicêntricos para confirmar sua eficácia em larga escala.

6. CONCLUSÃO

A terapia celular com células-tronco da medula óssea representa um avanço significativo no campo da medicina regenerativa e mostra-se uma alternativa promissora para pacientes com isquemia crítica de membros, condição caracterizada por elevado risco de amputações e mortalidade.

Os estudos pré-clínicos evidenciaram, de forma consistente, a capacidade dessas células de promover angiogênese, vasculogênese e remodelamento vascular, enquanto os ensaios clínicos demonstraram benefícios clínicos relevantes, como alívio da dor, melhora da perfusão e redução da necessidade de amputações. Apesar desses resultados encorajadores, ainda existem limitações importantes que impedem a consolidação da técnica como prática de rotina. Entre elas destacam-se a falta de padronização quanto à dose e ao tipo celular utilizado, a heterogeneidade dos pacientes estudados, o curto tempo de acompanhamento e as incertezas em relação à segurança a longo prazo. Além disso, os custos e a disponibilidade de centros especializados ainda representam barreiras para a implementação em larga escala.

O futuro da terapia celular na isquemia crítica de membros tende a ser marcado pela integração com outras abordagens, como a terapia gênica e o uso de biomateriais, além do aprimoramento das técnicas de cultivo e précondicionamento celular. Ensaios clínicos multicêntricos, com maior número de pacientes e seguimento prolongado, serão fundamentais para confirmar sua eficácia e segurança.

Assim, embora ainda seja considerada uma estratégia experimental, a terapia celular com células-tronco da medula óssea já oferece perspectivas concretas de melhora na qualidade de vida de pacientes sem alternativas terapêuticas convencionais. Com o amadurecimento científico e clínico, essa abordagem poderá consolidar-se como uma importante ferramenta no arsenal terapêutico contra a isquemia crítica e outras doenças degenerativas.

7. REFERÊNCIAS

ARAÚJO JD; et al A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. **J Vasc Br**; 4(4): 357-65 2005.

ARAÚJO, JD.; et al Células-tronco de medula óssea em isquemia crítica de membros. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, 2009.

HIGASHI, Yukihiro et al. Oxidative stress, endothelial function and angiogenesis induced by cell therapy and gene therapy. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 7, n. 2, p. 109-116, 2006.

IWAGURO H, et al Endothelial progenitor cell vascular endothelial growth factor gene transfer for vascular regeneration. **Circulation**. 2002; 105(6):732-8.

IBA O, MATSUBARA H, NOZAWA Y, FUJIYAMA S, AMANO K, MORI Y, et al Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. **Circulation**.;106 (15):2019-25; 2002.

KRAUSE, D. S.; et al. Multi-Organ, Multi-Lineage Engraftment by a Single Bone Marrow-Derived Stem Cell. **Cell**, v. 105, p. 369–377, 2001.

PASSEGUÉ, E.; JAMIESON, C. H. M.; AILLES, L. E.; WEISSMAN, I. L. Normal and leukemic hematopoiesis: Are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 100, p. 11842–11849, 2003.

RIBEIRO-PAES, J.T.; et al. Terapia celular em doenças pulmonares: existem perspectivas? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, 2009.

TATEISHI-YUYAMA, Eriko et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 360, n. 9331, p. 427-435, 2002.

TERRANOVA, Clarice et al. Avanços Recentes na Terapia de Células-Tronco para Regeneração Tecidual: Desafios e Perspectivas Futuras. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 8, p. 681-690, 2024.

TURA, B. R.; MARTINO, H. F.; GOWDAK, L. H.; DOS SANTOS, R. R.; DOHMANN, H. F.; KRIEGER, J. E. et al. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study. **Trials**, v. 8, n. 2, 2007.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. Células-tronco: a nova fronteira da medicina. São Paulo: **Atheneu**, 2006.