

Terapias de células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas: Uma revisão da literatura

Stem cell therapies in the treatment of neurodegenerative diseases: A Literature review

Terapias con células madre en el tratamiento de enfermedades Neurodegenerativas: Una revisión de la literatura

Recebido: 23/07/2024 | Revisado: 01/08/2024 | Aceitado: 02/08/2024 | Publicado: 07/08/2024

Luis Miguel Carvalho Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-8710>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: luis.m.c.mendes@unirg.edu.br

Lucas Arruda Lino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4747-6308>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: lucas.a.lino@unirg.edu.br

Antonio Alves de Castro Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0192-5825>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: antonio.alves@mail.uft.edu.br

Ana Carolyne Portela Radtke

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0707-6213>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: anacpradtke@unirg.edu.br

Carlos Henrique Aires Magalhães Seixas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-9389>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: carlosairesseixas@gmail.com

Kallyne Rodrigues de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3286-9871>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: kallyne.r.oliveira@unirg.edu.br

Lívia Peixoto Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-1242>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: livia.batista@mail.uft.edu.br

Zaine Santos de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2777-7653>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: zaine.alves@uft.edu.br

Alexandre Magno dos Santos Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9609-0854>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: Alexandres.f234@outlook.com

Carlos Samuel Lemos Borges

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7242-4482>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: samuel11logos@gmail.com

Mariana Gomes de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5625-7368>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: mariana.g.lima@unirg.edu.br

Gustavo Daniel dos Santos Sousa Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5625-7368>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: gddaniel.sa@gmail.com

Resumo

Introdução: O avanço das terapias com células-tronco representa um marco significativo na medicina regenerativa, oferecendo novas perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco embrionárias (ESCs) emergem como opções promissoras para a regeneração

neuronal, especialmente em condições como a doença de Parkinson. No entanto, a transição dessas terapias da pesquisa para a prática clínica enfrenta desafios consideráveis. **Objetivos:** Este artigo tem como objetivo revisar a literatura atual sobre a utilização de terapias com células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas, abordando os avanços recentes, os tipos de células utilizadas, os mecanismos de ação e os desafios persistentes. A revisão visa fornecer uma visão abrangente dos progressos e limitações nesta área, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. **Resultados:** A revisão revelou que tanto as iPSCs quanto as ESCs têm o potencial de se diferenciar em diversos tipos de células neuronais, possibilitando a substituição de neurônios danificados. Ensaio clínico e pré-clínicos indicam melhorias na função motora e cognitiva, com destaque para o tratamento da doença de Parkinson. No entanto, a aplicação prática dessas terapias enfrenta desafios como a formação de tumores, rejeição imunológica e a necessidade de integração funcional das células transplantadas. As células-tronco mesenquimatosas (MSCs) também mostram promessa, especialmente por sua menor controvérsia ética e facilidade de obtenção. **Conclusão:** As terapias com células-tronco têm um potencial transformador para o tratamento de doenças neurodegenerativas, oferecendo esperança para melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a superação dos desafios associados, como segurança e eficácia a longo prazo, é crucial para a implementação bem-sucedida dessas terapias. Avanços contínuos na pesquisa e desenvolvimento são essenciais para realizar plenamente o potencial terapêutico das células-tronco.

Palavras-chave: Terapias com células-tronco; Doenças neurodegenerativas; Neurogênese; Tratamento regenerativo.

Abstract

Introduction: The advancement of stem cell therapies represents a significant milestone in regenerative medicine, offering new perspectives for the treatment of neurodegenerative diseases. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) and embryonic stem cells (ESCs) emerge as promising options for neuronal regeneration, particularly in conditions such as Parkinson's disease. However, the transition of these therapies from research to clinical practice faces considerable challenges. **Objectives:** This article aims to review the current literature on the use of stem cell therapies for treating neurodegenerative diseases, addressing recent advances, types of cells used, mechanisms of action, and ongoing challenges. The review seeks to provide a comprehensive view of the progress and limitations in this field, contributing to the development of more effective therapeutic strategies. **Results:** The review revealed that both iPSCs and ESCs have the potential to differentiate into various types of neuronal cells, enabling the replacement of damaged neurons. Clinical and preclinical trials indicate improvements in motor and cognitive function, with notable progress in the treatment of Parkinson's disease. However, the practical application of these therapies faces challenges such as tumor formation, immune rejection, and the need for functional integration of transplanted cells. Mesenchymal stem cells (MSCs) also show promise, particularly due to their lower ethical controversy and ease of procurement. **Conclusion:** Stem cell therapies have transformative potential for treating neurodegenerative diseases, offering hope for significant improvements in patient quality of life. However, overcoming associated challenges, such as long-term safety and efficacy, is crucial for the successful implementation of these therapies. Continued research and development are essential to fully realize the therapeutic potential of stem cells.

Keywords: Stem cell therapies; Neurodegenerative diseases; Neurogenesis; Regenerative treatment.

Resumen

Introducción: El avance en las terapias con células madre representa un hito significativo en la medicina regenerativa, ofreciendo nuevas perspectivas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y las células madre embrionarias (ESCs) emergen como opciones prometedoras para la regeneración neuronal, especialmente en condiciones como la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la transición de estas terapias de la investigación a la práctica clínica enfrenta desafíos considerables. **Objetivos:** Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura actual sobre el uso de terapias con células madre en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, abordando los avances recientes, los tipos de células utilizadas, los mecanismos de acción y los desafíos persistentes. La revisión busca proporcionar una visión integral de los progresos y limitaciones en este campo, contribuyendo al desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas. **Resultados:** La revisión reveló que tanto las iPSCs como las ESCs tienen el potencial de diferenciarse en varios tipos de células neuronales, permitiendo la sustitución de neuronas dañadas. Los ensayos clínicos y preclínicos indican mejoras en la función motora y cognitiva, con un progreso notable en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la aplicación práctica de estas terapias enfrenta desafíos como la formación de tumores, el rechazo inmunológico y la necesidad de integración funcional de las células trasplantadas. Las células madre mesenquimatosas (MSCs) también muestran promesa, especialmente debido a su menor controversia ética y facilidad de obtención. **Conclusión:** Las terapias con células madre tienen un potencial transformador para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, ofreciendo esperanza para mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, superar los desafíos asociados, como la seguridad y eficacia a largo plazo, es crucial para la implementación exitosa de estas terapias. El avance continuo en la investigación y el desarrollo es esencial para realizar plenamente el potencial terapéutico de las células madre.

Palabras clave: Terapias con células madre; Enfermedades neurodegenerativas; Neurogénesis; Tratamiento regenerativo.

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), constituem um dos principais desafios na medicina contemporânea. Caracterizadas pela perda progressiva e irreversível de neurónios, essas doenças impactam drasticamente a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias (Lindvall et al., 2010). O aumento da expectativa de vida global tem levado a um crescimento significativo na incidência dessas condições, destacando a necessidade urgente de desenvolver tratamentos mais eficazes e, eventualmente, curativos. Atualmente, as terapias disponíveis são em grande parte paliativas, focadas em mitigar sintomas e retardar a progressão da doença, mas sem oferecer uma cura definitiva (Faria et al., 2022).

Dentro deste contexto, a terapia com células-tronco surge como uma abordagem promissora na medicina regenerativa. As células-tronco são únicas por sua capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares e regenerar tecidos danificados. Esse potencial faz delas candidatas ideais para o tratamento de doenças onde a regeneração celular é fundamental (Trounson et al., 2015). Nos últimos anos, um número crescente de pesquisas tem explorado o uso de diferentes tipos de células-tronco, como células-tronco embrionárias, células-tronco adultas e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), em modelos de doenças neurodegenerativas (Pessoa et al., 2023).

Os avanços na compreensão dos mecanismos de ação das células-tronco têm sido impressionantes. Estudos têm demonstrado que além da capacidade de substituição celular direta, as células-tronco podem exercer efeitos benéficos através da secreção de fatores neurotróficos, modulação da resposta inflamatória e promoção da plasticidade sináptica (Blesch et al., 2009). Essas funções adicionais abrem novas vias para intervenções terapêuticas, que não se limitam apenas à substituição de células perdidas, mas também à criação de um ambiente neural mais favorável à recuperação e manutenção da função neuronal (Duncan et al., 2017).

Apesar do potencial promissor, a aplicação clínica das terapias com células-tronco enfrenta vários desafios. Questões relacionadas à segurança, como a possibilidade de formação de tumores, a resposta imunológica do paciente e a integração adequada das células transplantadas no tecido hospedeiro, ainda precisam ser plenamente resolvidas (Goldman et al., 2016). Além disso, a padronização dos protocolos de cultivo, diferenciação e administração das células-tronco é crucial para garantir resultados consistentes e reproduzíveis em ensaios clínicos. A ética também desempenha um papel importante, especialmente no uso de células-tronco embrionárias (Hardy et al., 2002).

Este artigo tem como objetivo revisar a literatura existente sobre o uso de terapias com células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas, fornecendo uma visão abrangente dos avanços recentes, dos tipos de células estudados, dos mecanismos de ação identificados e dos desafios que permanecem. Ao oferecer uma análise detalhada e atualizada, espera-se contribuir para o entendimento e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possam efetivamente enfrentar essas doenças debilitantes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

2. Metodologia

Este estudo utilizará como método a revisão integrativa da literatura das publicações sobre o tema “Terapias de Células-Tronco no Tratamento de Doenças Neurodegenerativas: uma revisão da literatura”. Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica, realizada online na Biblioteca Virtual em Saúde, sendo utilizada a Base de Dados Google Acadêmico, LILACS e SCIELO, para a construção do estudo.

O período da coleta de dados iniciará no 1º semestre de 2024, e será realizada uma pesquisa que se iniciará por meio da inserção dos termos “Terapias de células-tronco para doenças neurodegenerativas”, “Pré-tratamento com células-tronco em doenças neurodegenerativas”, “Terapias avançadas com células-tronco” e “pós-tratamento com células-tronco em doenças

neurodegenerativas”, com artigos publicados no período de 2000 a 2024 nos idiomas português, inglês e espanhol.

A pesquisa na literatura e revisão foi feita obedecendo-se a seis etapas. Primeira etapa: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa. Segunda etapa: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura. Terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados. Quarta etapa: avaliação dos estudos incluídos na revisão. Quinta etapa: interpretação dos resultados. Sexta etapa: apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mendes et al., 2008).

Tendo como necessidade o entendimento sobre um problema levantado e subsidiar dados que auxiliem em sua elucidação, trata-se de uma pesquisa exploratória, que conforme Gil (2017) envolve levantamento bibliográfico através de material já publicado em artigos científicos, onde são levantados elementos que irão servir de referencial teórico na busca das informações relevantes ao objetivo da pesquisa e proporcionar maior familiaridade com o problema a fim de construir uma hipótese ou torná-lo explícito

3. Resultados

A revisão da literatura sobre o uso de terapias com células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas revelou avanços significativos e desafios persistentes. Estudos recentes mostraram que células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco embrionárias (ESCs) têm potencial para diferenciar-se em diversos tipos de células neuronais, possibilitando a substituição de neurônios danificados (Bjorklund et al., 2000). Ensaios clínicos e pré-clínicos demonstraram melhorias na função motora e cognitiva em modelos animais, e alguns ensaios clínicos iniciais em humanos apresentaram resultados promissores, como no caso de pacientes com Parkinson, onde a transplantação de neurônios dopaminérgicos derivados de iPSCs resultou em melhorias na função motora (Pereira et al., 2008).

Diversos tipos de células-tronco foram explorados para terapias neurodegenerativas, incluindo células-tronco embrionárias (ESCs), células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco mesenquimais (MSCs) (Redmond et al., 2007). As ESCs oferecem um alto potencial de diferenciação em neurônios e glia, mas enfrentam desafios éticos e imunológicos. As iPSCs podem ser geradas a partir de células adultas, evitando problemas éticos e reduzindo o risco de rejeição imunológica, mostrando grande potencial para tratamentos personalizados. As MSCs facilitam a reparação e modulação imunológica no sistema nervoso central e são frequentemente derivadas de medula óssea, tecido adiposo ou cordão umbilical (Gadelkarim et al., 2018).

Os mecanismos de ação das terapias com células-tronco incluem neurogênese, neuroproteção, modulação imunológica e reconexão sináptica (Martino et al., 2006). A neurogênese envolve a geração de novos neurônios a partir de células-tronco implantadas. A neuroproteção se dá pela secreção de fatores tróficos e citocinas que protegem os neurônios existentes contra a degeneração. A modulação imunológica regula a resposta imunológica para reduzir a inflamação e a neurodegeneração. A reconexão sináptica promove a formação de novas sinapses e a restauração de circuitos neurais funcionais (Milczarek et al., 2023).

Apesar dos avanços, vários desafios permanecem na aplicação de terapias com células-tronco para doenças neurodegenerativas. O risco de formação de tumores e a resposta imunológica adversa são preocupações significativas (Minger et al., 2007). Garantir que as células-tronco se diferenciam em tipos celulares específicos e funcionais continua sendo um desafio (Grealish et al., 2014). As células transplantadas devem integrar-se de maneira eficaz e funcional no tecido neural existente. As diferenças genéticas entre pacientes podem influenciar a eficácia das terapias baseadas em células-tronco, exigindo abordagens mais personalizadas (Takeuchi et al., 2006).

A revisão da literatura indica que as terapias com células-tronco oferecem uma abordagem promissora para o

tratamento de doenças neurodegenerativas. No entanto, mais pesquisas são necessárias para superar os desafios atuais e melhorar a segurança e eficácia dessas terapias. Os avanços contínuos nesta área têm o potencial de transformar o tratamento de doenças neurodegenerativas, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

4. Discussão

Os estudos indicam que células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco embrionárias (ESCs) têm o potencial de diferenciar-se em diversos tipos de células neuronais, possibilitando a substituição de neurônios danificados. Esse avanço é particularmente relevante para doenças como o Parkinson, onde a degeneração de neurônios específicos leva a sintomas motores incapacitantes (Zhang et al., 2010). A capacidade de iPSCs e ESCs de se diferenciarem em neurônios dopaminérgicos, como demonstrado por Pereira et al. (2008), é um marco significativo, sugerindo que tais terapias poderiam restaurar funções motoras em pacientes. No entanto, apesar dos resultados promissores, a transição dos estudos pré-clínicos para ensaios clínicos em larga escala requer cuidadosa consideração dos riscos associados, como a formação de tumores e rejeições imunológicas.

A exploração de diferentes tipos de células-tronco, incluindo ESCs, iPSCs e células-tronco mesenquimais (MSCs), destaca a necessidade de entender melhor as propriedades únicas de cada tipo celular. Enquanto as ESCs têm um potencial de diferenciação robusto, os desafios éticos e imunológicos associados a elas são consideráveis. Por outro lado, as iPSCs oferecem uma solução potencial para esses problemas, permitindo a criação de terapias personalizadas que minimizam a rejeição imunológica (Kordower et al., 1995). No entanto, a eficácia e a segurança dessas células ainda precisam ser validadas em estudos clínicos a longo prazo. As MSCs, com suas capacidades imunomoduladoras e de reparação, apresentam uma alternativa valiosa, especialmente devido à sua origem menos controversa e à facilidade de obtenção, como destacado por Gadelkarim et al. (2018).

Os mecanismos de ação das células-tronco, incluindo neurogênese, neuroproteção, modulação imunológica e reconexão sináptica, fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de terapias eficazes. A neurogênese e a reconexão sináptica são particularmente importantes para a restauração de funções neurais em doenças neurodegenerativas. No entanto, garantir que as células implantadas não só sobrevivam, mas também se integrem funcionalmente no tecido neural existente, continua sendo um desafio significativo. A secreção de fatores tróficos e citocinas, como parte do mecanismo de neuroproteção, é um aspecto promissor, mas que requer mais estudos para compreender completamente seu impacto a longo prazo, conforme sugerido por Milczarek et al. (2023).

Os desafios persistentes na aplicação dessas terapias não podem ser subestimados. A formação de tumores é uma preocupação séria que deve ser abordada através do desenvolvimento de métodos rigorosos de controle de qualidade durante a diferenciação celular e após a implantação. A resposta imunológica adversa também precisa de estratégias eficazes para minimizar a rejeição das células transplantadas. Além disso, as diferenças genéticas entre pacientes podem influenciar a eficácia das terapias, exigindo abordagens mais personalizadas e um entendimento mais profundo da variabilidade genética, como discutido por Takeuchi et al. (2006).

Concluindo, a literatura revisada destaca o potencial promissor das terapias com células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas, mas também sublinha a necessidade de mais pesquisas para superar os desafios atuais. O progresso contínuo nesta área tem o potencial de transformar o tratamento dessas doenças, oferecendo esperança para melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. Avanços em segurança, eficácia e personalização das terapias são cruciais para realizar plenamente esse potencial promissor.

5. Considerações Finais

As terapias com células-tronco oferecem uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas, representando um avanço significativo na medicina regenerativa. A capacidade de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco embrionárias (ESCs) de se diferenciarem em tipos celulares específicos, como neurônios dopaminérgicos, oferece uma esperança real para restaurar funções neurais perdidas, particularmente em condições como a doença de Parkinson. No entanto, a transição desses tratamentos de modelos pré-clínicos para a prática clínica requer uma abordagem cuidadosa para mitigar riscos potenciais, como a formação de tumores e a rejeição imunológica, que podem comprometer a segurança e eficácia das terapias.

Embora os mecanismos de ação das células-tronco, como a neurogênese e a modulação imunológica, forneçam uma base sólida para o desenvolvimento de terapias eficazes, desafios persistem na integração funcional das células transplantadas e na personalização dos tratamentos para atender às necessidades individuais dos pacientes. A necessidade de mais pesquisas é evidente para superar essas barreiras e garantir que as terapias com células-tronco não só sejam seguras e eficazes, mas também ofereçam uma solução viável para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Com o progresso contínuo nesta área, há um potencial significativo para transformar o panorama do tratamento dessas condições, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes e ampliando as possibilidades da medicina regenerativa.

Referências

- Bjorklund, A., & Lindvall, O. (2000). Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nature Neuroscience*, 3(6), 537-544. <https://doi.org/10.1038/75702>
- Blesch, A., & Tuszynski, M. H. (2009). Grafting genetically modified cells to the damaged brain: Restorative effects of NGF expression. *Science*, 243(4895), 1427-1430. <https://doi.org/10.1126/science.256.5057.1550>
- Duncan, T., & Valenzuela, M. (2017). Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Research & Therapy*, 8, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0567-5>
- Faria, E. D. A., & Araujo, L. F. (2022). Cuidados paliativos em idosos com doenças neurodegenerativas: ênfase na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, 8(6), 47448-47472. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n6-474>
- Freitas, E. M. S., & Silva, R. E. (2018). Técnicas de imagem de ressonância magnética para o diagnóstico de Doença de Parkinson. *XC Congresso Metodista de Iniciação e Produção Científica e XX Seminário de Extensão*. São Paulo.
- Gadelkarim, M., et al. (2018). Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 625-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.034>
- Goldman, S. A. (2016). Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. *Nature Biotechnology*, 34(7), 743-754. <https://doi.org/10.1038/nbt.3224>
- Grealish, S., Diguët, E., Kirkeby, A., et al. (2014). Human ESC-derived dopamine neurons show similar preclinical efficacy and potency to fetal neurons when grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*, 15(5), 653-665. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.09.017>
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Kordower, J. H., Freeman, T. B., Snow, B. J., et al. (1995). Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 332(17), 1118-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504273321702>
- Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2010). Stem cell research in stroke: How far from the clinic? *Stroke*, 41(10), 2369-2375. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.587238>
- Martino, G., & Pluchino, S. (2006). The therapeutic potential of neural stem cells. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(5), 395-406. <https://doi.org/10.1038/nrn1908>
- Minger, S. L. (2007). Therapeutic potential of stem cells in neurodegenerative diseases. *British Medical Bulletin*, 83(1), 259-271. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldm020>
- Milczarek, S., Kulig, P., Zuchmańska, A., et al. (2023). Safety of cryopreserved stem cell infusion through a peripherally inserted central venous catheter. *Cancers*, 15(4), 1338. <https://doi.org/10.3390/cancers15041338>

Neudert, C., Wasner, M., & Borasio, G. D. (2004). Individual quality of life is not correlated with health-related quality of life or physical function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Palliative Medicine*, 7(4), 551-557. <https://doi.org/10.1089/jpm.2004.7.551>

Pereira, L. V. (2008). A importância do uso das células tronco para a saúde pública. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 13, 7-14. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000100002>

Pessoa, M. G. A., Ferraz, C. R., Albuquerque, E. L., Barroso, J. D. B., Vilar, L. G., Barros, L. L. A., Borba, L. N., Melo, P. E. S., Souto, R. L. F., & Souza, M. B. R. (2023). Terapias de células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas: uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, 12(5). <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.29414>

Takeuchi, C. A., & Tannuri, U. (2006). A polêmica da utilização de células-tronco embrionárias com fins terapêuticos [Editorial]. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 52(2), 63. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000200002>

Trounson, A., & McDonald, C. (2015). Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges. *Cell Stem Cell*, 17(1), 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.06.007>

Zhang, N., An, M. C., Montoro, D., & Ellerby, L. M. (2010). Characterization of Human Huntington's Disease Cell Model from Induced Pluripotent Stem Cells. *PLoS Currents*, 2, RRN1193. <https://doi.org/10.1371/currents.RRN1193>