



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR

STEM CELLS IN THE TREATMENT OF PAIN

CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Fabiano de Abreu Rodrigues¹, Luiz Felipe Chaves Carvalho²

e27156

<https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i7.156>

PUBLICADO: 07/2022

RESUMO

O corpo humano é composto por centenas de células, dentre essas centenas, existem as denominadas células tronco, que possuem a capacidade de dar origem a diversos tecidos e são responsáveis por formarem nossos órgãos. É possível que através desse potencial regenerador das células tronco sobre as células nervosas, as células tronco desempenhem um efeito terapêutico sobre as neuropatias, que são consequências de disfunções ou lesões no sistema nervoso. Estudos recentes corroboram que a administração de células tronco pode levar à redução de dores neuropáticas comportamentais não só em modelos experimentais com ligadura de nervo isquiático, mas também com a neuropatia diabética. O presente estudo tem como objetivo principal revisar a literatura sobre quais as formas e quais as utilidades de células-tronco para tratamento de dores neuropáticas. O método utilizado para a realização deste estudo foi a revisão bibliográfica sistemática, e os resultados foram obtidos de oito publicações selecionadas. Concluiu-se com esse trabalho que existem diversos registros que corroboram os efeitos positivos obtidos no tratamento para dor neuropática utilizando células-tronco transplantadas de diferentes origens e para diferentes tratamentos de dores, mas ressalta-se que mais pesquisas devem ser feitas sobre o assunto para padronização do tratamento.

PALAVRAS-CHAVES: Dor neuropática. Neuropatia. Células-tronco. Mesenquimais.

ABSTRACT

The human body is composed of hundreds of cells, among these hundreds, there are so-called stem cells, which have the ability to give rise to various tissues and are responsible for forming our organs. It is possible that through this regenerating potential of stem cells on nerve cells, stem cells have a therapeutic effect on neuropathies, which are consequences of dysfunctions or lesions in the nervous system. Recent studies have corroborated that the administration of stem cells can lead to the reduction of behavioral neuropathic pain not only in experimental models with sciatic nerve ligation, but also with diabetic neuropathy. The main objective of this study is to review the literature on what forms and uses of stem cells for the treatment of neuropathic pain. The method used to perform this study was systematic bibliographic review, and the results were obtained from eight selected publications. It was concluded with this work that there are several records that corroborate the positive effects obtained in the treatment for neuropathic pain using transplanted stem cells from different origins and for different pain treatments, but it is emphasized that more research should be done on the subject to standardize the treatment.

KEYWORDS: Neuropathic pain. Neuropathy. Stem Cells. Mesenchymal.

RESUMEN

El cuerpo humano está compuesto por cientos de células, entre estas cientos, hay las llamadas células madre, que tienen la capacidad de dar lugar a diversos tejidos y son responsables de formar nuestros órganos. Es posible que a través de este potencial regenerador de las células madre en las células nerviosas, las células madre tengan un efecto terapéutico sobre las neuropatías, que son

¹ Logos University international

² Logos University International



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

consecuencias de disfunciones o lesiones en el sistema nervioso. Estudios recientes han corroborado que la administración de células madre puede conducir a la reducción del dolor neuropático conductual no solo en modelos experimentales con ligadura del nervio ciático, sino también con neuropatía diabética. El objetivo principal de este estudio es revisar la literatura sobre qué formas y usos de las células madre para el tratamiento del dolor neuropático. El método utilizado para realizar este estudio fue la revisión bibliográfica sistemática, y los resultados se obtuvieron de ocho publicaciones seleccionadas. Se concluyó con este trabajo que existen varios registros que corroboran los efectos positivos obtenidos en el tratamiento del dolor neuropático utilizando células madre trasplantadas de diferentes orígenes y para diferentes tratamientos del dolor, pero se enfatiza que se debe hacer más investigación sobre el tema para estandarizar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Dolor neuropático. Neuropatía. Células madre. Mesenquimais.

1. INTRODUÇÃO

O corpo humano é composto por centenas de células, dentre essas centenas, existem as denominadas células tronco que possuem a capacidade de dar origem a diversos tecidos e são responsáveis por formarem nossos órgãos (ALVES *et al.*, 2019). Essas células possuem uma grande capacidade de replicação e proliferação, além de também terem a capacidade de autorrenovação (ALVES, 2017).

Essas células são divididas em dois grupos, as células tronco embrionárias e as células tronco adultas (ALVES, 2017). As células tronco adultas são encontradas em estágios posteriores de desenvolvimento, em diferentes regiões do corpo, e podem gerar células com subtipos diferentes dentro do tecido dos quais elas derivam. Já as células tronco embrionárias são pluripotentes, ou seja, possuem a capacidade de se diferenciarem e se especializarem em diferentes tipos celulares, e são encontradas durante a fase embrionária do organismo (PEREIRA, 2010).

Quando as células tronco embrionárias são transplantadas em animais doentes ou lesionados, essas células tronco transplantadas são capazes de ajudar no tratamento e avaliação dos sintomas de diversas doenças como paralisias causadas por lesão na medula espinal, leucemia e até doença de Parkinson (PEREIRA, 2010).

Além disso, as células mesenquimais de medula óssea (CmsMO) são células tronco com um grande potencial para diferenciação, por terem como função fisiológica manter a homeostase dos organismos pela reposição das células destruídas por doenças ou por lesões (WAGERS, WEISSMAN, 2004).

Diante desse contexto, foi iniciado o uso de células tronco para estudos clínicos como potencial terapêutico para doenças do sistema nervoso (RIVERA *et al.*, 2006). É possível que através desse potencial regenerador das células tronco sobre as células nervosas, as células tronco desempenhem um efeito terapêutico sobre as neuropatias, que são consequências de disfunções ou lesões no sistema nervoso (CHOPP; LI, 2002).

Estudos recentes corroboram que a administração de células tronco pode levar a redução



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

de dores neuropáticas comportamentais não só em modelos experimentais com ligadura de nervo isquiático, mas também com a neuropatia diabética (MUSOLINO *et al.*, 2007; SINISCALCO *et al.*, 2010; GUIMARÃES *et al.*, 2013).

Dentro do contexto da recente descoberta de diversos estudos, que sugerem a utilização de células-tronco para tratamento de dor neuropática em modelos animais (HUH; JI; CHEN, 2017), faz-se necessário estudos que sintetizem e caracterizem as informações já existentes sobre os diferentes métodos utilizados e sobre a eficácia e limitações desses trabalhos utilizando células-tronco como tratamento para dor.

1.1 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo principal revisar a literatura sobre quais as formas e quais as utilidades na utilização de células-tronco para tratamento de dor neuropáticas. Através dos seguintes objetivos específicos: 1) Realizar uma revisão bibliográfica acerca do tema “Células-tronco”; 2) Realizar uma revisão bibliográfica acerca do tema “Utilizações de células-tronco”; 3) Discutir sobre as formas de utilizações e limitações das células tronco para tratamento de dor neuropática.

2. METODOLOGIA

O método utilizado para a realização deste estudo foi a revisão bibliográfica sistemática, utilizando uma síntese quantitativa através de um delineamento exploratório, aplicando análises críticas nos materiais teóricos disponíveis, com o objetivo de desenvolver, atualizar e elaborar o conhecimento sobre o tema e também contribuir para novas pesquisas.

A primeira etapa foi a determinação, problematização e delimitação do tema abordado. Sequentemente, foi realizado o levantamento bibliográfico sobre o assunto nos bancos de dados BDENF (Base de Dados de Enfermagem), Google Acadêmico, PubMed, e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) em busca de artigos científicos, periódicos e trabalhos acadêmicos. O levantamento foi realizado e foram selecionados os trabalhos nos idiomas português e inglês, publicados entre 2002 a 2022, e que contivessem as palavras-chave: células-tronco (*Stem cells*), tratamento (*treatment*) e dor (*pain*).

Na terceira etapa ocorreu a seleção manual dos trabalhos que contivessem em seu título uma relação ao tema principal deste trabalho, e que abordassem como ideia principal a relação entre células tronco e tratamento para dor vinculando a neurociência com a ortopedia. Dentro os resultados obtidos com a busca, foram selecionados ao todo 8 publicações que possuíam em sua composição dados relevantes sobre a utilização de células tronco para tratamento de dor relacionando a neurociência com a ortopedia.

Por fim, após a seleção dos artigos, os textos foram minuciosamente lidos, analisados, organizados de maneira lógica e fichados para a elaboração da redação do presente artigo. Os



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

resultados foram expostos dividindo e explicando as publicações dentro de quatro diferentes tópicos, sendo eles: Autores e ano de publicação, Objetivos, Metodologia, e por fim, Conclusão.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CÉLULAS TRONCO

O termo células-tronco define as células que possuem a grande capacidade de se diferenciarem e de se auto-renovarem de forma ilimitada, sendo capazes de darem origem a diferentes tipos de tecidos (GRITTI; VESCOVI; GALLI, 2002).

As células tronco indiferenciadas possuem uma grande capacidade de divisão celular, e também possuem a capacidade de se diferenciarem e originarem diferentes células especializadas (EVANGELISTA, 2014). As células tronco embrionárias são encontradas nos estágios iniciais de desenvolvimento do embrião, enquanto as células-tronco adultas são encontradas em estágios posteriores de desenvolvimento em tecidos especializados, possuindo a função de regeneração e manutenção dos tecidos (SANTOS *et al.*, 2011).

3.1.1 Tipos de células-tronco quanto sua plasticidade

De acordo com algumas distinções dessas células-tronco, como quantos caminhos diferentes essas células podem seguir, para qual parte de um organismo funcional elas podem contribuir, e também de acordo com o seu nível de plasticidade, elas também são classificadas podendo ser uni, oligo, pluri, muti ou totipotentes.

Células-tronco totipotentes são encontradas até o estágio de desenvolvimento de mórula nos embriões, e possuem a habilidade de se diferenciar em qualquer tipo celular do corpo, tanto embrionárias quanto extra-embrionárias. Porém essas células são extremamente efêmeras e deixam de existir após poucos dias da fertilização (ROBEY, 2000).

Células-tronco pluripotentes possuem a capacidade de se diferenciarem em qualquer tipo de tecido embrionário, essas células formam toda as células internas do blastocisto e depois do quarto dia do período de desenvolvimento elas participam ativamente da formação dos tecidos (ROBEY, 2000). É possível encontrar essas células no organismo no estágio de desenvolvimento adultos, mas elas são escassas, podendo ser encontradas em pequeno número na medula óssea por exemplo, tendo a capacidade de originarem ossos, músculos, cartilagem, células do sangue, tecido conjuntivo e até mesmo pele (GAGE, 2000).

As células-tronco pluripotentes também podem ser utilizadas para criação de animais transgênicos, além possuírem uma gama de aplicações comerciais e clínicas (SOUZA *et al.*, 2003).

Células-tronco multipotentes podem se diferenciar em um número limitado de tipos de tecido, e são designadas conforme o órgão em que elas derivam, podendo gerar apenas células específicas desse órgão para manter a regeneração deste tecido (GAGE, 2000). Elas ainda podem ser subclassificadas em células-tronco oligopotentes ou unipotentes, tendo a capacidade de se



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

diferenciarem em poucos tecidos ou até mesmo um só respectivamente (WAGERS; WEISSMAN, 2004).

Em 2006, o pesquisador Shinya Yamanaka desenvolveu uma técnica de produção de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) por reprogramação genética de células-tronco adultas já diferenciadas (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006). Essa descoberta foi um grande avanço para as pesquisas com células tronco, pois isso possibilitou a produção de células-tronco semelhantes as células-tronco embrionárias, com as mesmas habilidades de diferenciação e também de renovação, porém sem todas as limitações éticas e religiosas que as células-tronco embrionárias apresentam pois para obtê-las é necessário realizar a coleta de um embrião. Entretanto, assim como as células-tronco embrionárias as células-tronco induzidas também apresentam a possibilidade de indução de tumores e a instabilidade dos cromossomos (MIURA *et al.*, 2009).

3.1.2 Tipos de células-tronco quanto a sua origem e suas aplicações na terapia celular

As células-tronco também podem ser classificadas de acordo com a sua origem, podendo serem células-tronco embrionárias (CTE), quando derivadas da massa interna do blastocisto, e células germinativas embrionárias (CGE), quando derivadas do estágio mais avançado do desenvolvimento do tecido fetal (SOUZA *et al.*, 2003).

As células-tronco embrionárias se diferenciam durante o estágio de blastocisto para formar o ectoderma primitivo, que durante a fase de gastrulação se diferencia em três chamados folhetos embrionários, compostos pela endoderma, mesoderma e ectoderma (SOUZA *et al.*, 2003).

Quando ocorre a remoção dessas células do seu ambiente embrionário para serem cultivadas em condições apropriadas de laboratório, essas células originam células que se proliferam de forma indiferenciada e se renovam de forma indefinida (ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001), sendo capazes até de formarem os três folhetos embrionários mesmo após serem mantidas durante um longo período em cultura (THOMSON *et al.*, 1998).

As células-tronco embrionárias também podem sofrer diferenciação de outras linhagens de células-tronco pluripotentes humanas, sendo definidas como células do carcinoma embrionário (CCE) e células germinativas embrionárias (CGE).

As células do carcinoma embrionário são células tronco-indiferenciadas com origem de tumores de células germinativas, surgindo espontaneamente, e sendo encontradas eventualmente em situações de malformações tanto em ratos quanto em humanos (SOUZA *et al.*, 2003). Enquanto as células germinativas embrionárias são originadas de células germinativas das cristas genitais nos períodos de desenvolvimento fetais de humanos e ratos, sendo também capazes de formar as três camadas germinativas embora com potencial mais limitado que as células-tronco germinativas pois já estão em um período mais avançado do desenvolvimento (PERA; REUBINOFF; TROUNSON, 2000).

Como citado anteriormente, não é apenas durante a fase de desenvolvimento do embrião



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

que é possível encontrar células-tronco nos organismos dos indivíduos, também é possível encontrar células-tronco em vários órgãos e tecidos nos indivíduos adultos, onde elas possuem a função de gerar novas células para renovação fisiológica, manter a homeostase dos tecidos e responder a injúrias (BJORNSON *et al.*, 1999).

As células-tronco adultas, assim como as células-tronco embrionárias possuem telomerase, fazendo com que essas células não sejam sujeitas a senescência celular, que ocorre nas células somáticas diplóides em decorrência do encurtamento dos telômeros após o processo de mitose (WATT; HOGAN, 2000). Entretanto, diferentemente das células-tronco embrionária, as células-tronco adultas possuem baixo nível de proliferação, estando em um estado de quiescência, e são encontradas em regiões específicas em alguns tecidos e em outros tecidos não é possível definir um nicho para a presença das células-tronco, sendo necessário a utilização de marcadores moleculares para o reconhecimento dessas células (GRITTI; VESCOVI; GALLI, 2002).

Dentre as células-tronco adultas, a primeira a ser reconhecida e identificada com essa capacidade pluripotente foram as células-tronco hematopoiéticas, presentes no sistema hematopoiético (LIANG; BICKENBACH, 2002). Essas células, com a utilização de um estímulo apropriado, podem originar um aglomerado de células já comprometidas com uma específica linhagem hematológica, que são as chamadas células formadoras de colônias (CFC), que são precursoras de diversas outras células maduras que estão localizadas no sangue periférico (SILVEIRA, 2000).

As células do sangue periférico ganharam uma importante utilização nos últimos anos em decorrência da sua aplicação para transplante de células hematopoiéticas em substituição ao transplante de medula óssea, e são representadas por subpopulação de células CD34+ após a aplicação de fatores que estimulam colônias (CUTLER; ANTIN, 2001).

Estudos recentes mostraram que mesmo em indivíduos adultos, a neurogênese, ou seja, renovação celular do sistema nervoso através de formação, migração e diferenciação de novos neurônios, ocorre em diversas regiões do cérebro, que possuem células-tronco neurais adultas multipotentes como componentes de astrócitos e células ependimais nas zonas subventriculares adjacentes (GRITTI; VESCOVI; GALLI, 2002). Essas células possuem a capacidade de originarem células sanguíneas, astrócitos, neurônios e oligodendrócitos, e são estimuladas a proliferação quando em resposta a fatores que induzem a mitose, como por exemplo o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGF-2) (VILLA *et al.*, 2001).

As células-tronco neurais adultas, quando implantadas em blastocistos de ratos, originaram diferentes tecidos e diferentes órgãos procedentes dos três folhetos embrionários, pois essas células apresentavam específicos marcadores dos tecidos que elas foram introduzidas. Essa descoberta despertou a possibilidade de utilização de células-tronco neurais adultas para transplantes em diferentes doenças como a esclerose múltipla, o mal de Parkinson e o mal de Alzheimer, devido a essa capacidade de gerar diversos tipos celulares (SOUZA *et al.*, 2003).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

Células-tronco do tecido muscular são multipotentes e também possuem a função de regeneração, desenvolvimento muscular pós-natal e hipertrofia muscular (BAILEY; HOLOWACZ; LASSAR, 2001). Essas células possuem capacidade de se diferenciarem em osteoblastos e melhorarem a regeneração óssea quando *in vitro* (LEE et al., 2000), e possuem a capacidade de realizar a reconstituição do sistema hematopoiético em ratos irradiados (GUSSONI *et al.*, 1999).

As células-tronco da musculatura também podem ser utilizadas na terapia celular, mas é necessário que ocorra uma expansão adicionando fatores de crescimento como o FGF-2 e o EGF, pois essas células possuem uma limitação de sua capacidade proliferativa e estão presentes em uma baixa quantidade (SOUZA *et al.*, 2003).

Um estudo de Grounds *et al.* (2002), discute que apesar da controversa existente na diferenciação de células do músculo esquelético para cardiomiócitos, existem experimentos que corroboram que através das células-tronco presentes na medula óssea e em células endoteliais, foi possível a reparação do músculo cardíaco lesionado, e essa descoberta trouxe uma nossa perspectiva para o tratamento e cura de cardiopatias através da utilização de células-tronco para terapia celular.

Na epiderme existem as células-tronco epiteliais que produzem células específicas desse tecido, mas em algumas ocasiões podem formar novos tipos celulares, fenômeno conhecido como metaplasia, que ocorre em decorrência de uma alteração de padrão no desenvolvimento (SLACK, 2000).

Essas células-tronco epiteliais possuem uma alta plasticidade e quando elas são transplantadas para ambientes embrionários, elas possuem a capacidade de serem reprogramadas para então originarem todos os tipos de estratos germinativos, tornando assim a pele uma fonte muito prática para obtenção de células-tronco (LIANG; BICKENBACH, 2002).

Além disso, as células-tronco epiteliais são ricas em b-catenina e integrina b-1 que são responsáveis para garantir a adesão celular e podem suprimir a diferenciação terminal, sendo possível manter as células indiferenciadas juntas a membrana basal (BERNÁ *et al.*, 2001).

Existem também as células-tronco mesenquimais (MSC) que são células-tronco somáticas presentes nos tecidos adultos em pequenas quantidades e em regiões perivasculares, incluindo a medula óssea, o tecido muscular, o periósteo, os órgãos parenquimatosos e o tecido adiposo (ZUCCONI *et al.*, 2009). A medula óssea é uma das principais fontes doadoras para transplantes de células-tronco hematopoiéticas e endoteliais (MINGUELL *et al.*, 2000).

As células-tronco mesenquimais se tornaram importante para a terapia celular em decorrência da sua alta plasticidade, que sugere que elas sejam responsáveis pela manutenção de todos os tecidos dos organismos por serem capazes de se diferenciarem e produzirem diferentes tipos de células quando há necessidade de reparação, como por exemplo neurônios, osteoblastos, células cardíacas, hepatócitos, células renais, e entre outras (PITTINGER *et al.*, 1999; CAPLAN, 2009).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

4. RESULTADOS

Os resultados da revisão bibliográfica sistemática foram descritos e apresentados nesse tópico de maneira sintetizada, identificando os principais registros científicos das publicações utilizadas.

Autores e Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
FRANCHI, Silvia <i>et al.</i> , 2014.	Apresentar de que forma células-tronco de diferentes origens e de diferentes espécies foram utilizadas para tratamento de dor neuropática induzida em diversos modelos animais experimentais.	Revisão bibliográfica.	Os dados pré-clínicos demonstram efeitos positivos das células-tronco para aliviar a dor neuropatia, demonstram também que a dor neuropática periférica é mais responsiva utilizando tratamento com células-tronco do que a dor ocasionada por lesão central como por exemplo a lesão medular. O tratamento de células-tronco nem sempre é capaz de conferir efeitos positivos quanto a recuperação motora dos pacientes, indicando que existem outros mecanismos subjacentes condicionando esses diferentes efeitos. É ressaltado também como o tratamento com células-tronco tem uma resposta rápida e duradoura quanto ao alívio da dor.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

HAN, Yong Hee <i>et al.</i> , 2019.	Apresentar como as oportunidades emergentes da terapia com células-tronco para o tratamento da dor estão sendo discutidas, assim como quais são as limitações que acontecem com a utilização de tratamentos com células-tronco, e também apresentar todas as questões éticas e legais que envolvem o tema.	Revisão bibliográfica.	Concluem que para a terapia celular com células-tronco serem incluídas nos métodos de tratamentos é necessário o desenvolvimento de métodos padronizados, além de ter excelentes resultados clínicos, embasamento em evidências, ser compatível legalmente, e que tenha uma boa relação custo-benefício. Além disso, uma das maiores limitações de aplicabilidade dessa metodologia é a falta de técnicas para controlar a diferenciação celular em tecidos desejados <i>in vivo</i> . Porém, eles acreditam em um futuro brilhante com a utilização de células-tronco e o desenvolvimento de novas tecnologias.
DU, Xiao-Jing <i>et al.</i> , 2018.	Investigar o papel do transplante de células tronco neurais na dor neuropática mediada por receptor P2X e explorar os mecanismos relacionados nesse processo.	Criação de um modelo de lesão medular utilizando o método de queda livre do corpo pesado com um segmento 10 da medula espinal como centro.	Concluíram que o transplante de células-tronco neurais é uma opção para aliviar a dor neuropática mediada por receptores P2X pois eles obtiveram uma melhora nas funções motoras e sensoriais dos ratos que receberam o transplante, juntamente com a melhora e alívio da dor neuropática.
HWANG, Insik <i>et al.</i> , 2016.	Investigar os efeitos e potenciais terapêuticos de neurônios GABAérgicos espinhais de células-tronco embrionárias de camundongos na dor neuropática central depois de uma lesão medular contusiva.	Células precursoras neurais derivadas de células-tronco embrionárias de camundongos (mESC-NPCs) foram cultivadas em meio suplementado com <i>sonic hedgehog</i> (SHH) e ácido retinóico (RA) e eficientemente diferenciadas em neurônios GABAérgicos.	Concluíram que os neurônios GABAérgicos espinhais provindos de mESC-NPCs diminuíram a dor neuropática crônica após a SCI sugerindo que os mESC-NPCs GABAérgicos espinhais cultivados em baixas doses de SHH e RA podem ser considerados fonte alternativas de células para o tratamento com células-tronco da dor neuropática SCI.
VADIVELU,	Revisar estratégias	Revisão	Concluem que os estudos



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
 Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

<p>Sudhakar <i>et al.</i>, 2013.</p>	<p>experimentais de exames de célula-tronco utilizadas para reparo e para tratamento da dor neuropática em diversos modelos de doenças, a fim de entender os modelos já existentes na literatura, identificar as limitações e as aplicações desses tratamentos e também especular sobre direções futuras para essas estratégias.</p>	<p>bibliográfica.</p>	<p>revisados sugerem em favor da exploração do potencial de utilizar as células-tronco para o tratamento de distúrbios da dor neuropática, e que os principais fatores a serem investigados e determinados agora são quanto a longevidade da eficácia dos tratamentos para dor utilizando as células-tronco, a restauração da lesão nervosa através do reparo com substituição celular, e a entrega de fator neurotrófico.</p>
<p>XU, Qian <i>et al.</i>, 2013.</p>	<p>Avaliar os efeitos das células-tronco neurais multipotentes na dor neuropática e entender os possíveis mecanismos subjacentes.</p>	<p>Utilizaram o modelo de rato de lesão por constrição crônica do nervo ciático para observar o efeito do transplante intratecal de células-tronco neurais extrínsecas sobre o comportamento e a expressão de neurotrofinas como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator neurotrófico derivado da célula glial (GDNF), e analisaram os níveis de proteínas BDNF e GDNF que foram secretadas pelas células-tronco neurais <i>in vitro</i> antes e depois da diferenciação.</p>	<p>Concluíram que a secreção de BDNF pelas células-tronco neurais transplantadas pode contribuir para o alívio da dor neuropática, em contraste com a BDNF que não contribui para o alívio da dor neuropática.</p>



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

<p>YOUSEFIFARD, Mahmoud <i>et al.</i>, 2016.</p>	<p>Determinar o efeito das células-tronco derivadas da medula óssea e do cordão umbilical na dor neuropática induzida pela lesão da medula espinhal, e identificar a população de células-tronco com maior sobrevivência e eficácia no transplante para o local da lesão nervosa.</p>	<p>Utilizaram o modelo de compressão para induzir lesão da medula espinhal em um modelo de rato, depois de uma semana transplantaram as células para a medula espinhal, e realizaram testes comportamentais, incluindo recuperação da função motora, alodinia mecânica e ao frio, hiperalgesia mecânica e térmica, e seguiram acompanhando semanalmente por 8 semanas até a realização da unidade de registro e avaliação histológica.</p>	<p>Concluíram que os transplantes de células-tronco derivadas da medula óssea e do cordão umbilical aliviaram os sintomas de dor neuropática e também resultaram em uma recuperação motora subsequente depois da lesão de medula.</p>
<p>LAMPERT, Angelika <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Resumir os desenvolvimentos em andamento das novas técnicas para estudar a fisiologia e a fisiopatologia do sistema nervoso sensorial periférico em modelos derivados de células-tronco humanas, demonstrando uma perspectiva sobre a potencial aplicação dessa técnica como diagnóstico complementar e para a medicina personalizada.</p>	<p>Revisão bibliográfica.</p>	<p>Concluem que existem diversas técnicas diferentes para verificar a fisiologia e a fisiopatologia do sistema nervoso com modelos utilizando células-tronco, e que as perspectivas sobre essa utilização são de grande potencial para inclusão a medicina personalizada, porém ainda precisam mais testes e mais resultados positivos que corroborem os efeitos positivos e regulamentem os efeitos colaterais.</p>

5. DISCUSSÃO

Segundo Franchi *et al.* (2014), que analisaram diversos dados pré-clínicos, a terapia celular utilizando células-tronco para transplante possui um efeito positivo para aliviar a dor neuropática



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

experimental, demonstrando a efetividade dos tratamentos utilizando as células-tronco para dor neuropática. Eles ainda discutem que a dor neuropática periférica é mais responsiva ao tratamento com células-tronco do que a dor ocasionada por lesão central, como por exemplo, uma lesão medular.

É possível que o efeito positivo rápido e duradouro relacionado ao uso de células-tronco para tratamento de dor neuropática seja pela capacidade dessas células de atuarem como modificadores das doenças dentro dos próprios mecanismos de desenvolvimento e manutenção dos quadros algícos, e não só atuar no alívio da dor como sintoma, como os medicamentos fazem (FRANCHI, 2014).

Du *et al.* (2018) também apontaram os efeitos positivos do tratamento para dor neuropática utilizando células-tronco, eles utilizaram células-tronco neurais transplantadas em ratos com lesão medular e observaram o aumento da expressão da proteína do neurofilamento localizado no segmento lesionado, e uma diminuição na expressão da proteína ácida fibrilar glial e dos receptores P2X4 e P2X7, indicando a reconstrução da função locomotora e sensorial, além da regulação neuropática.

Outro efeito positivo apontado com a utilização de células-tronco foi obtido por Hwang *et al.* (2016), que demonstraram que os neurônios GABAérgicos espinhais enxertados nos ratos aumentaram de maneira notável o limiar de retirada da pata e o limiar de vocalização, indicando uma atenuação da doença neuropática crônica. Ainda sobre esse experimento, os neurônios GABAérgicos espinhais que eram derivados de mESC-NPC atenuaram de maneira drástica a dor neuropática crônica após SCI, fazendo com que os cientistas sugiram que os mESC-NPC GABAérgicos quando são cultivados em baixas doses de SHH e RA podem sim ser fontes alternativas de células-tronco para o tratamento da dor neuropática.

Xu *et al.* (2013) também apontaram como efeito positivo que a secreção de GDNF pelas células-tronco neurais transplantadas podem contribuir para alívio e diminuição da dor neuropática, através dos seus resultados mostrando que a expressão de GDNF foi significativamente elevada no grupo de transplante de células-tronco neurais, e que após a diferenciação, a secreção de GDNF foi drasticamente aumentada.

Também foi apontado como efeito positivo, que o transplante de células-tronco derivadas da medula óssea e do cordão umbilical aliviaram os sintomas da dor neuropática e resultaram também na recuperação motora subsequente depois da lesão da medula (YOUSEFIFARD *et al.*, 2016).

Vadivelu *et al.* (2013) corroboram em sua revisão os efeitos positivos obtidos pelo tratamento de dor neuropática com células-tronco, e discutem que os principais elementos a serem levados em conta para perspectivas futuras sobre o tema, e indicam que devam ser realizadas pesquisas sobre a longevidade da eficácia do tratamento para dor utilizando células-tronco, a restauração da lesão nervosa através do reparo com substituição celular e a entrega de fator neurotrófico.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

Existem limitações no tratamento para dor utilizando células-tronco como registrado por Franchi *et al.* (2014) demonstram que o tratamento de células-tronco para lesão medular nem sempre apresenta efeitos positivos quando analisado os sintomas de dor e a recuperação motora, que indicam a presença de mecanismos adjacentes alterando esse padrão de resposta.

Outra limitação para o tratamento utilizando células-tronco é que existem diversas variáveis que alteram as respostas e a efetividade do tratamento, como por exemplo o local de inserção das células-tronco, a dosagem, qual a fonte de origem dessas células, e a administração de forma errada desse tratamento pode resultar em efeitos colaterais como sangramentos e lesões (FRANCHI *et al.*, 2014).

Han *et al.* (2019) também trazem como limitação que, para a implementação de um sistema íntegro e conciso de terapia celular utilizando células-tronco, é necessário o desenvolvimento de um padrão de tratamento, baseado em evidências, que seja legalmente compatível e que traga além de efeitos positivos no tratamento da dor, um custo-benefício aceitável, o que não é possível ainda, pois não há técnicas para controlar a diferenciação celular de tecidos desejados *in vivo*.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o objetivo principal desse estudo, de revisar quais as formas e quais as utilidades na utilização de células-tronco para tratamento de dor em pacientes, desse estudo, foi possível alcançá-lo através do desenvolvimento dos objetivos específicos de revisar sobre células-tronco, revisar sobre a utilização de células-tronco e discutir as formas de utilização de células tronco para tratamento de dor neuropática.

Com o desenvolvimento deste trabalho, conclui-se que existem diversos tipos de células-tronco, separadas de acordo com a sua plasticidade, podendo elas serem: uni, oligo, pluri, muti ou totipotentes. E que as células-tronco também podem ser divididas e classificadas quanto a sua forma de origem, podendo elas serem células-tronco embrionárias ou células-tronco adultas. As células-tronco embrionárias conseguem se diferenciar em qualquer tipo de célula para formar todos os tecidos e órgãos do organismo, enquanto as células-adultas possuem uma função mais restrita de regeneração e de diferenciação. As células-tronco adultas ainda são divididas de acordo com os locais que elas são encontradas, podendo ser: células-tronco hemotopoiéticas, encontrada no sistema hematopoiético; células-tronco neurais, encontradas em astrócitos e células endoteliais dentro de zonas subventriculares adjacentes; células-tronco do tecido muscular, derivadas do próprio tecido muscular; células-tronco epiteliais, localizadas em unidades proliferativas na epiderme.

Em relação a utilização de células-tronco para tratamento de dores neuropáticas, conclui-se que as células-tronco embrionárias podem ser mantidas e cultivadas em laboratório em condições apropriadas e mesmo depois de muito tempo mantidas nessas condições, elas ainda possuem a capacidade de se proliferarem, se diferenciarem e se renovarem de forma indefinida, mantendo



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

ainda a sua capacidade de formar os três folhetos embrionários. Assim como as células-tronco hematopoiéticas, presentes nas células do sangue periférico, que têm sido utilizadas como uma alternativa para substituição ao transplante de medula óssea, por terem as mesmas características de estimular a proliferação e serem de mais fácil acesso do que a medula óssea. Também observou-se, sobre a utilização de células-tronco neurais implantadas em blastocistos de ratos, que possuem a capacidade de originar diferentes tecidos e órgãos, possibilitando o uso desse tratamento para melhora de doenças como esclerose múltipla, mal de Parkinson e mal de Alzheimer. Ressalta-se também a utilização de células-tronco da musculatura para reparação do músculo cardíaco lesionado, trazendo novas perspectivas para o tratamento e cura de cardiopatias. As células-tronco epiteliais também surgem como uma fonte muito prática para obtenção de células-tronco para serem utilizadas no tratamento de doenças neuropáticas. E por fim, as células-tronco mesenquimais possuem ampla importância na terapia celular, em decorrência de sua alta plasticidade e capacidade de serem responsáveis pela manutenção e reparação de todos os tecidos dos organismos, sendo capazes de se diferenciarem em diversos tipos de células.

Através dos resultados e discussão do presente estudo, foi possível concluir que são encontrados na literatura diversos efeitos positivos descritos na utilização de células-tronco para tratamento de doenças neuropáticas. Desde o efeito rápido e mais duradouro do alívio das dores encontrados em dados pré-clínicos utilizando células-tronco como transplante, assim como efeitos positivos utilizando células-tronco neurais em ratos com lesão medular que também apresentaram diminuição das dores neuropáticas, a diminuição de dor neuropática com a utilização de mESC-NPC GABAérgicos cultivados em baixas doses de SHH e RA, a também diminuição da dor neuropática com células-tronco neurais transplantadas analisando a secreção de GDNF, assim como o alívio dos sintomas de dor e recuperação motora com o transplante de células-tronco da medula óssea e do cordão umbilical.

Entretanto, ainda existem muitas limitações quanto à inserção desse método como uma técnica padronizada a ser incluída na medicina, como por exemplo a existência de mecanismos adjacentes que alteram os padrões de respostas obtidos pelo tratamento utilizando as células tronco, além da existência de diversas variáveis dentro da própria técnica que complicam e tornam mais complexa a padronização de um método específico, como por exemplos os efeitos variados decorrentes do local alvo de inserção das células-tronco transplantadas, a dosagem, a fonte de origem das células-tronco transplantadas, e a forma de administração, todas essas variáveis podem causar efeitos colaterais como sangramentos e lesões, tornando uma limitação para a implementação dessa técnica.

Mais estudo sobre o tema ainda são necessários, pois estão surgindo cada vez mais pesquisas utilizando células-tronco para terapia celular e também estão surgindo mais descobertas sobre como utilizar essas células para tratamento de diversas doenças, portanto é necessário o acompanhamento dos estudos e a síntese de novas revisões abrangendo os conteúdos necessários



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

para facilitar o entendimento sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

ALVES, Endrigo Gabellini Leonel. Isolamento e cultivo de células tronco mesenquimais extraídas do tecido adiposo e da medula óssea de cães. **Cienc. anim. bras.**, Goiânia, v. 18, p. 1-14, 2017.

ALVES, Suelen; COTTAFAVA, Shirley; FERRO, Claudineia Almeida; SANTOS, Jaciara Aparecida; SANTOS, Kelly Ferreira; CIPRIANO, Daniela Zacarias; FRASSON, Fernanda; DIAS, Leoni Adriana de Souza. O uso terapêutico de células tronco. **Revista saúde em foco**, v. 11, 2019.

BAILEY, P.; HOLOWACZ, T.; LASSAR, A. B. The origin of skeletal muscle stem cells in the embryo and the adult. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 13, p. 679-699, 2001.

BERNÁ, G. *et al.* Stem cells and diabetes. **Biomed. Pharmacother**, v. 55, p. 206-212, 2001.

BJORNSON, C. R. R. *et al.* Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. **Science**, v. 283, p. 534-537, 1999.

CAPLAN, A. I. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. **Journal of Pathology**, v. 217, p. 318-324, 2009.

CHOPP, M.; LI, Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. **Lancet Neurology**, v. 1, p. 92-100, 2002.

CUTLER, C.; ANTIN, J. H. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. **Stem Cells**, v. 19, p. 108-117, 2001.

DU, Xiao Jing; CHEN, Yue Xia; ZHENG, Zun Cheng; WANG, Nan; WANG, Xiao Yu; KONG, Fan E. Neural stem cell transplantation inhibits glial cell proliferation and P2X receptor-mediated neuropathic pain in spinal cord injury rats. **Neural Regeneration Research**, v. 14, n. 5, p. 876-885, 2019.

EVANGELISTA, Afrânio Ferreira. **Avaliação do efeito do transplante de células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea em modelo murino de neuropatia periférica diabética**. 2014. Mestrado (Dissertação) - Pós-Graduação em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

FRANCHI, Sílvia; CASTELLI, Mara; AMODEO, Giada; NIADA, Stefania; FERRARI, Daniela; VESCOVI, Angelo; BRINI, Anna Teresa; PANERAI, Alberto Emilio; SACERDOTE, Paola. Adult stem cell as new advanced therapy for experimental neuropathic pain treatment. **BioMed Research International**, v. 14, 2014.

GAGE, F. H. Mammalian neural stem cells. **Science**, v. 287, p. 1433-1438, 2000.

GRITTI, A.; VESCOVI, A. L.; GALLI, R. Adult neural stem cells plasticity and developmental potential. **J. Physiol.**, v. 96, n. 1/2, p.81-89, 2002.

GROUND, M. D. *et al.* The role of stem cells in skeletal and muscle repair. **J. Histochem. Cytochem**, v. 50, n. 5, p. 589-610, 2002.

GUIMARÃES, E. T.; CRUZ, G. S.; ALMEIDA, T. F.; SOUZA, B. S. F.; KANETO, C. M.; VASCONCELOS, J. F.; SANTOS, W. L. C.; SANTOS, R. R.; VILLARREAL, C. F.; SOARES, M. B. P.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

Transplantation of Stem Cells Obtained from Murine Dental Pulp Improves Pancreatic Damage, Renal Function and Painful Diabetic Neuropathy in 88 Diabetic Type 1 Mouse Model. **Cell Transplantation**, v. 22, n. 12, p. 2345-2354, 2013.

GUSSONI, E. *et al.* Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. **Nature**, v. 401, p. 390-394, 1999.

HAN, Yong Hee; KIM, Kyung Hoon; ABDI, Salahadin; KIM, Tae Kyun. Stem cell therapy in pain medicine. **Korean J Pain**, v. 32, n. 4, p. 245-255, 2019.

HUH, Y.; JI, R. R.; CHEN, G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. **Front Immunol.**, v. 8, 2017.

HWANG, Insik; HAHM, Suk Chan; CHOI, Kyung Ah; PARK, Sung Ho; JEONG, Hyesun; YEA, Ji Hye; KIM, Junesun; HONG, Sunghoi. Intrathecal transplantation of embryonic stem cell-derived spinal GABergic neural precursor cells attenuates neuropathic pain in a spinal cord injury rat model. **Cell Transplantation**, v. 25, p. 593-607, 2016.

LAMPERT, Angelika; BENNET, David L; MCDERMOTT, Lucy A; NEUREITER, Anika; EBERHARDT, Esther; WINNER, Beate; ZENKE, Martin. Human sensory neurons derived from pluripotent stem cells for disease modelling and personalized medicine. **Neurobiology of Pain**, 2020.

LEE, J. Y. *et al.*, Clonal isolation of muscle-derived cells capable of enhancing muscle regeneration and bone healing. **J. Cell Biol.**, v. 150, n. 5, p. 1085- 1100, 2000.

LIANG, L.; BICKENBACH, J. R. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. **Stem Cells**, v. 20, p. 21-31, 2002.

MINGUELL, J. J. *et al.* Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 8, p. 881-887, 2000.

MIURA, K.; OKADA, Y.; AOI, T. *et al.* Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. **Nature Biotechnology**, v. 27, p. 743-745, 2009.

MUSOLINO, P. L. *et al.* Bone marrow stromal cells induce changes in pain behavior after sciatic nerve constriction. **Neuroscience Letters**, v. 418, n. 1, p. 97-101, 2007.

ODORICO, J. S.; KAUFMAN, D. S.; THOMSON, J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. **Stem Cells**, v. 19, p. 193-204, 2001.

PERA, M. F.; REUBINOFF, B.; TROUNSON, A. Human embryonic stem cells. **J. Cell Sci.**, v. 113, p. 5-10, 2000.

PEREIRA, Lygia da Veiga. Células tronco – promessas e realidade da terapia celular. **Caderno de história da ciência**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 49-56, 2010.

PITTENGER, M. F. *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**, v. 284, p. 143-147, 1999.

RIVERA, F. J.; COUILLARD-DESPRES, S.; PLOETZ, X. P. S.; CAIONI, M.; LOIS, C. BOGDHANN, U.; AIGNER, L. Mesenchymal stem cells instruct oligodendrogenic fate decision on adult neural stem cells. **Stem Cells**, v. 24, p. 2209–2219, 2006.

ROBEY, P. G. Stem cells near the century mark. **J. Clin. Invest.**, v. 105, n. 11, p. 1489-1491, 2000.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA DOR
Fabiano de Abreu Rodrigues, Luiz Felipe Chaves Carvalho

SANTOS, R. R. *et al.* Coleta e cultura de células-tronco obtidas da polpa de dentes decíduos: técnica e relato de caso clínico. **Dental Press J Orthod.**, v. 16, n. 6, p. 111-118, 2011.

SILVEIRA, P. A. Hematopoiese: alguns aspectos. **J. Bras. Nefrol.**, v. 22, p. 5-6, 2000.

SINISCALCO, D.; GIORDANO, C.; GALDERISI, U. *et al.* Intra-brain microinjection of human mesenchymal stem cells decreases allodynia in neuropathic mice. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, p. 655-669, 2010.

SLACK, J. M. W. Stem cells in epithelial tissues. **Science**, v. 287, p. 1431-1433, 2000.

SOUZA, V. F. *et al.* Células-tronco: uma breve revisão. **R. Ci. Méd. Biol.**, v. 2, n. 2, p. 251-256, 2003.

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**, v. 126, p. 663-76, 2006.

THOMSON, J. A. *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**, v. 282, p.1145-1147, 1998.

VADIVELU, Sudhakar D. O.; WILLSEY, Matthew B. S.; CURRY, Daniel J. M. D.; MCDONALD, John W. Potential role of stem cells for neuropathic pain disorders. **Neurosurg Focus**, v. 35, n. 3, 2013.

VILLA, A. *et al.* Human neural stem cells in vitro: a focus on their isolation and perpetuation. **Biomed. Pharmacother**, v. 55, p. 91-95, 2001.

WAGERS, A. J.; WEISSMAN, I. L. Plasticity of Adult Stem Cells. **Cell**, v. 116, n. 5, p. 639–648, 2004.

WATT, F. M.; HOGAN, B. L. M. Out of the Eden: stem cells and their niches. **Science**, v. 287, p. 1427-1430, 2000.

XU, Qian; ZHANG, Minhao; LIU, Jian; LI, Weiyan. Intrathecal transplantation of neural stem cells appears to alleviate neuropathic pain in rats through release of GDNF. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 43, n. 2, 2013.

YOUSEFIFARD, Mahmoud; NASIRINEZHAD, Farinaz; MANAHEJI, Homa Shardi; JANZADEH, Atousa; HOSSEINI, Mostafa; KESHAVARZ, Mansoor. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 7, n. 36, 2016.

ZUCCONI, E. *et al.* Mesenchymal stem cells derived from canine umbilical cord vein – a novel source for cell therapy studies. **Stem Cells and Development, in proof**, p. 1-33, 2009.