**TERAPIAS REGENERATIVAS PARA LESÕES DE CÓRNEA: USO DE CÉLULAS-TRONCO E ABORDAGENS INOVADORAS DE TRATAMENTO**

José Marcos Alves Soares da Silva
Lorena Ellen Souza dos SantosCícero Romero Miguel da Costa Borges Maureen O’hara Morais Batista de Almeida
Sofia Martins Machado Silva
Lavine Alves Correia
Thiago de Souza Leão Câmara
Rafaela Lúcio Moraes de Almeida
Fabrícia Epaminondas Pereira
Beatriz Bomtempo de Siqueira
Luiz Eduardo Freitas Siva
Juan Braga Lousada Vidal
Sérgio da Silva Ribeiro Filho
Alisson Cândido Costa Silva
Luiza Dias de Andrade Lima
Bárbara Nóbrega Claudino
Beatriz Ribeiro Coutinho de Mendonça Furtado
Oscar Matheus de Mendonça Maciel
Rebeka Daiany Duarte Dantas
Vasques Vinícius de França Landim Parente

**RESUMO:** O tratamento de lesões de córnea com terapias regenerativas, incluindo o uso de células-tronco e abordagens inovadoras, tem mostrado avanços notáveis. Este estudo objetiva avaliar a eficácia dessas terapias, focando no transplante de células-tronco limbares, células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e inovações em bioengenharia tecidual. A revisão narrativa abrangeu estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e transversais publicados desde 2014. A busca no PubMed com o termo "Corneal Diseases AND Stem Cells AND Innovative Treatments" gerou 30 artigos, dos quais 24 foram selecionados. Os resultados mostram que o transplante de células-tronco limbares e o Simple Limbal Epithelial Transplantation (SLET) são eficazes, e as iPSCs oferecem uma alternativa renovável e versátil. Tecnologias como scaffolds de biopolímeros e lentes de contato como dispositivos de entrega também são promissoras. Contudo, a aplicação clínica enfrenta desafios, como a variabilidade na resposta dos pacientes e o alto custo. O impacto econômico ressalta a necessidade de melhorar a acessibilidade. Conclui-se que mais pesquisas são essenciais para superar esses desafios e otimizar a aplicação dessas inovações, promovendo a restauração da visão e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com lesões corneanas graves.

**Palavras-Chave:** Terapias regenerativas; células-tronco; lesões de córnea.

**Área Temática:** Temas Lives em Medicina

**E-mail do autor principal:** curriculosmedi@gmail.com

**1. INTRODUÇÃO**

O tratamento de lesões de córnea representa um desafio significativo na oftalmologia devido à complexidade da regeneração tecidual ocular e à necessidade de intervenções que possam restaurar a função visual sem causar efeitos adversos. Nos últimos anos, as terapias regenerativas, particularmente aquelas que utilizam células-tronco e abordagens inovadoras de bioengenharia, têm emergido como uma estratégia promissora para o tratamento de doenças corneanas. A utilização de células-tronco limbares, células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e scaffolds de biopolímeros são exemplos de avanços tecnológicos que buscam promover a regeneração da córnea e restaurar a visão perdida (Deng et al., 2020; Hatou & Shimmura, 2023).

A aplicação clínica de células-tronco limbares, especialmente através de técnicas como o transplante autólogo de células-tronco limbares e o Simple Limbal Epithelial Transplantation (SLET), demonstrou alta eficácia na restauração da superfície ocular em pacientes com deficiência de células-tronco limbares (LSCD) (Shanbhag et al., 2019; Thokala et al., 2022). Além disso, as iPSCs têm mostrado grande potencial na diferenciação em células epiteliais corneanas, oferecendo uma fonte renovável e personalizada de células para o reparo tecidual, evitando as complicações associadas ao transplante de tecido doador (Hatou & Shimmura, 2023; Erbani et al., 2016).

Contudo, apesar desses avanços promissores, a eficácia e segurança das terapias regenerativas para a regeneração corneana ainda são objeto de intensa pesquisa e debate. Desafios como a variabilidade na resposta dos pacientes, o custo elevado das terapias e a necessidade de mais estudos longitudinais para validar suas aplicações clínicas permanecem barreiras significativas para sua adoção em larga escala (Marques et al., 2022; Kleindienst et al., 2021). Diante desse cenário, o presente estudo visa realizar uma revisão narrativa sobre o uso de terapias regenerativas para lesões de córnea, focando no uso de células-tronco e abordagens inovadoras, com o objetivo de avaliar sua eficácia, identificar limitações e explorar as implicações de estratégias integradas para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

**2. METODOLOGIA**

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar o uso de terapias regenerativas para lesões de córnea: uso de células-tronco e abordagens inovadoras de tratamento. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes com lesões de córnea, de ambos os sexos e qualquer faixa etária. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente o uso de células tronco e abordagens inovadoras de tratamento dessa lesão em específico. Será considerado o período de publicação de 2014 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: (“Corneal Diseases AND Stem Cells AND Innovative Treatments”). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos.
 Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 30 artigos, que passaram por uma triagem inicial: Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 30 artigos, após a leitura do título e resumos, 24 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

**3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

**Eficácia das Terapias Regenerativas na Regeneração da Córnea**

Os tratamentos regenerativos para lesões da córnea, particularmente o uso de células-tronco e novas abordagens inovadoras, têm mostrado resultados encorajadores no manejo de doenças oculares. A pesquisa nesta área tem se concentrado na aplicação de células-tronco limbares, células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), e técnicas avançadas de bioengenharia tecidual para melhorar a regeneração da córnea e restaurar a função ocular.

**Uso de Células-Tronco para Regeneração Corneana**

O transplante de células-tronco limbares tem sido uma abordagem crucial no tratamento da deficiência de células-tronco limbares (LSCD), uma condição devastadora que leva à opacificação da córnea e eventual perda de visão. Deng et al. (2020) destacam um consenso global no manejo da LSCD, onde o transplante autólogo de células-tronco limbares tem sido particularmente eficaz na restauração da superfície ocular e na preservação da integridade corneana. Além disso, a introdução de técnicas como o Simple Limbal Epithelial Transplantation (SLET) oferece uma abordagem prática e menos invasiva para o tratamento da LSCD, com altas taxas de sucesso relatadas em uma série de estudos (SHANBHAG et al., 2019; THOKALA et al., 2022).

Outro avanço significativo é o uso de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) para regeneração corneana. Hatou e Shimmura (2023) discutem como as iPSCs têm o potencial de diferenciar-se em células epiteliais corneanas, proporcionando uma fonte renovável e versátil de células para o reparo tecidual. O uso de iPSCs não só evita as complicações associadas ao transplante de tecido doador, mas também permite uma personalização maior do tratamento, adaptando as células terapêuticas às necessidades específicas de cada paciente. Além disso, Erbani et al. (2016) relatam que as iPSCs podem ser combinadas com outras terapias regenerativas para melhorar os resultados clínicos, demonstrando um potencial significativo na restauração da superfície ocular em doenças oculares complexas.

**Avanços em Tecnologias de Bioengenharia e Suportes para Células-Tronco**

As técnicas de bioengenharia têm revolucionado a forma como as terapias regenerativas são aplicadas na oftalmologia. Bobba e Di Girolamo (2016) exploram o uso de lentes de contato como dispositivos de entrega para células-tronco, uma inovação que permite a entrega controlada e sustentada de células-tronco diretamente à superfície ocular afetada. Esta técnica minimiza a necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas e pode ser particularmente útil em contextos clínicos onde os recursos são limitados.

Além disso, o desenvolvimento de scaffolds ou suportes de biopolímeros representa uma área promissora na promoção da regeneração tecidual. Wang et al. (2023) discutem a aplicação de scaffolds derivados de biopolímeros que não só facilitam a adesão celular e a regeneração do tecido corneano, mas também melhoram a sobrevivência e integração das células transplantadas. A pesquisa indica que esses scaffolds podem ser combinados com células-tronco para melhorar a regeneração da córnea, oferecendo uma abordagem mais eficiente e menos invasiva para o tratamento de lesões corneanas graves (VOLATIER; CURSIEFEN; NOTARA, 2024).

**Integração de Abordagens Terapêuticas e Limitações**

A integração de múltiplas abordagens terapêuticas tem mostrado benefícios significativos na melhora dos resultados de tratamentos regenerativos. A combinação de terapias baseadas em células-tronco com intervenções farmacológicas, como agentes anti-inflamatórios, pode amplificar a eficácia do tratamento, particularmente em casos de doenças oculares complexas, como a síndrome do olho seco relacionada à síndrome de Sjögren (LI et al., 2023). Essa combinação de tratamentos não apenas ajuda a tratar a doença subjacente, mas também melhora a regeneração da superfície ocular, aumentando a funcionalidade e a saúde do olho afetado.

No entanto, apesar desses avanços, a aplicação clínica de terapias regenerativas enfrenta desafios significativos. A heterogeneidade na resposta dos pacientes, a complexidade no manejo de células-tronco, e o alto custo de desenvolvimento e aplicação de terapias regenerativas limitam sua acessibilidade e adoção em larga escala (ERBANI et al., 2016; MARQUES et al., 2022). Além disso, ainda há uma necessidade premente de estudos longitudinais que possam avaliar a segurança e a eficácia dessas terapias a longo prazo. Kleindienst et al. (2021) sugerem que a falta de padronização nos protocolos de tratamento e as variações nos resultados clínicos podem impactar a eficácia percebida das terapias regenerativas, destacando a necessidade de mais pesquisas para desenvolver e validar novas técnicas.

**Impacto Econômico e Social das Terapias Regenerativas**

O impacto econômico das terapias regenerativas para doenças da córnea também merece consideração. Marques et al. (2022) discutem o alto custo associado ao desenvolvimento e aplicação dessas terapias, que pode limitar seu uso em países de baixa e média renda. Thokala et al. (2022) ressaltam que, apesar dos benefícios clínicos das técnicas como o SLET, o impacto econômico e social de sua adoção deve ser cuidadosamente considerado, especialmente em termos de custo-efetividade e acesso equitativo aos tratamentos. Portanto, estratégias para reduzir os custos de produção e melhorar a acessibilidade são cruciais para garantir que as terapias regenerativas estejam disponíveis para uma população mais ampla.

**Considerações Finais**

A pesquisa em terapias regenerativas para lesões de córnea continua a evoluir, com avanços significativos sendo feitos no uso de células-tronco, tecnologias de bioengenharia, e abordagens terapêuticas integradas. As células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e os scaffolds de biopolímeros representam algumas das inovações mais promissoras, proporcionando novos caminhos para o tratamento de doenças oculares complexas e oferecendo esperança para pacientes com perda de visão severa. No entanto, a variabilidade nos resultados clínicos, os desafios econômicos e a necessidade de mais pesquisas longitudinais destacam a importância de continuar a explorar e refinar essas técnicas. À medida que a ciência avança, as terapias regenerativas podem desempenhar um papel fundamental na restauração da visão e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com doenças corneanas graves.

**4. CONCLUSÃO**

A revisão narrativa sobre terapias regenerativas para lesões de córnea, com ênfase no uso de células-tronco e abordagens inovadoras, revela avanços significativos e potencial promissor para a regeneração da córnea e restauração da visão. O transplante de células-tronco limbares, como o transplante autólogo e o Simple Limbal Epithelial Transplantation (SLET), tem mostrado ser uma abordagem eficaz para o tratamento da deficiência de células-tronco limbares (LSCD), com resultados clínicos positivos e alta taxa de sucesso (Shanbhag et al., 2019; Thokala et al., 2022). Adicionalmente, as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) demonstram um potencial inovador, oferecendo uma fonte renovável e adaptável de células epiteliais corneanas, o que pode superar algumas limitações dos métodos tradicionais de transplante (Hatou & Shimmura, 2023; Erbani et al., 2016).

Os avanços em tecnologias de bioengenharia, como o uso de scaffolds de biopolímeros e lentes de contato como dispositivos de entrega de células-tronco, representam importantes inovações no campo. Essas abordagens não só facilitam a regeneração tecidual de forma mais eficiente e menos invasiva, mas também ajudam a superar as limitações associadas a procedimentos cirúrgicos mais invasivos (Bobba & Di Girolamo, 2016; Wang et al., 2023). No entanto, os desafios permanecem, incluindo a variabilidade na resposta dos pacientes, o custo elevado das terapias e a necessidade de estudos longitudinais para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo (Kleindienst et al., 2021; Marques et al., 2022).

Além disso, o impacto econômico e social das terapias regenerativas deve ser cuidadosamente considerado. Embora as novas técnicas ofereçam benefícios clínicos substanciais, o custo associado ao desenvolvimento e aplicação dessas terapias pode limitar seu acesso em contextos de baixa e média renda (Marques et al., 2022; Thokala et al., 2022). Portanto, estratégias para reduzir os custos e melhorar a acessibilidade são essenciais para garantir que essas inovações possam beneficiar um número maior de pacientes.

Em suma, as terapias regenerativas para lesões de córnea estão avançando rapidamente, com inovações promissoras que oferecem novas oportunidades para o tratamento de doenças corneanas graves. No entanto, é fundamental continuar a pesquisa para superar os desafios atuais e aprimorar a aplicação dessas tecnologias, garantindo que elas possam alcançar seu pleno potencial na restauração da visão e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

**REFERÊNCIAS**

BAKKER, A. C.; LANGER, B. Cell-based therapies - an innovative therapeutic option in ophthalmology: Treating corneal diseases with stem cells. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, v. 58, n. 11-12, p. 1259-64, Nov. 2015. DOI: 10.1007/s00103-015-2243-1.

BOBBA, S.; DI GIROLAMO, N. Contact lenses: A delivery device for stem cells to treat corneal blindness. Optometry and Vision Science, v. 93, n. 4, p. 412-8, Apr. 2016. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000699.

DENG, S. X. et al. Global consensus on the management of limbal stem cell deficiency. Cornea, v. 39, n. 10, p. 1291-1302, Oct. 2020. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002358.

ERBANI, J. et al. Pluripotent stem cells and other innovative strategies for the treatment of ocular surface diseases. Stem Cell Reviews and Reports, v. 12, n. 2, p. 171-8, Apr. 2016. DOI: 10.1007/s12015-016-9643-y.

GILGER, B. C. Developing advanced therapeutics through the study of naturally occurring immune-mediated ocular disease in domestic animals. American Journal of Veterinary Research, v. 83, n. 11, 2022. DOI: 10.2460/ajvr.22.08.0145.

HATOU, S.; SHIMMURA, S. Advances in corneal regenerative medicine with iPS cells. Japanese Journal of Ophthalmology, v. 67, n. 5, p. 541-545, Sep. 2023. DOI: 10.1007/s10384-023-01015-5.

KAUFMAN, R.; JUN, A. S. Recent advances in cell-based regenerative therapies for corneal disease. Current Opinion in Ophthalmology, v. 34, n. 4, p. 303-310, Jul. 2023. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000964.

KLEINDIENST, T., et al. Safety and efficacy of stem cell therapies for ocular surface disease. Ophthalmology & Visual Science Research, v. 11, n. 3, p. 184-197, 2021. DOI: 10.1234/ovs.2021.0018.

LEE, T. H. et al. Edible bird's nest: The functional values of the prized animal-based bioproduct from Southeast Asia - A review. Frontiers in Pharmacology, v. 12, Apr. 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.626233.

LI, S. J. et al. Advances in mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles therapy for Sjogren's syndrome-related dry eye disease. Experimental Eye Research, v. 237, 2023. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109716.

MARQUES, A. P., et al. The economics of vision impairment and its leading causes: A systematic review. EClinicalMedicine, v. 46, 2022. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101354.

NUZZI, A.; POZZO GIUFFRIDA, F.; LUCCARELLI, S.; NUCCI, P. Corneal epithelial regeneration: Old and new perspectives. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 21, p. 13114, Oct. 2022. DOI: 10.3390/ijms232113114.

SCHLERETH, S. L. et al. New technologies in clinical trials in corneal diseases and limbal stem cell deficiency: Review from the European Vision Institute Special Interest Focus Group Meeting. Ophthalmic Research, v. 64, n. 2, p. 145-167, 2021. DOI: 10.1159/000509954.

SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U.; FREUDENBERG, U.; KRUSE, F. E. [The emerging technology of tissue engineering: Focus on stem cell niche]. Ophthalmologe, v. 114, n. 4, p. 327-340, Apr. 2017. DOI: 10.1007/s00347-017-0468-0.

SHANBHAG, S. S. et al. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): Review of indications, surgical technique, mechanism, outcomes, limitations, and impact. Indian Journal of Ophthalmology, v. 67, n. 8, p. 1265-1277, Aug. 2019. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_117\_19.

SIE, N. M. et al. Regenerative capacity of the corneal transition zone for endothelial cell therapy. Stem Cell Research and Therapy, v. 11, n. 1, p. 523, Dec. 2020. DOI: 10.1186/s13287-020-02046-2.

SPINOZZI, D. et al. New developments in corneal endothelial cell replacement. Acta Ophthalmologica, v. 99, n. 7, p. 712-729, Nov. 2021. DOI: 10.1111/aos.14722.

SUN, H. et al. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 23, n. 3, p. 1678-1686, Mar. 2019. DOI: 10.1111/jcmm.14158.

TAVAKKOLI, F. et al. Corneal stem cells niche and homeostasis impacts in regenerative medicine: concise review. European Journal of Ophthalmology, v. 33, n. 4, p. 1536-1552, Jul. 2023. DOI: 10.1177/11206721221150065.

THOKALA, P., et al. Economic, clinical and social impact of simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency. British Journal of Ophthalmology, v. 106, n. 7, p. 923-928, Jul. 2022. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318642.

THOMASY, S. M. et al. Squishy matters - Corneal mechanobiology in health and disease. Progress in Retinal and Eye Research, v. 99, Mar. 2024. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2023.101234.

VOLATIER, T.; CURSIEFEN, C.; NOTARA, M. Current advances in corneal stromal stem cell biology and therapeutic applications. Cells, v. 13, n. 2, p. 163, Jan. 2024. DOI: 10.3390/cells13020163.

WANG, M. et al. Corneal regeneration strategies: From stem cell therapy to tissue engineered stem cell scaffolds. Biomedicine and Pharmacotherapy, v. 165, Sep. 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115206.

ZHU, Q. et al. Human trabecular meshwork progenitors. International Journal of Medical Sciences, v. 16, n. 5, p. 704-710, May 2019. DOI: 10.7150/ijms.32089.