



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



## ***Avaliação do uso de células tronco no tratamento de lesões medulares espinhais.***

Luan Gabriel Affonso <sup>1</sup>, João Vitor Macedo de Oliveira <sup>2</sup>, Maria Victória da Costa Farfan <sup>3</sup>, Ana Clara Pinheiro <sup>4</sup>, Juliana Silveira Sola <sup>5</sup>, Mariana Alfena Ostwald <sup>6</sup>, Milla Daudt Ribeiro <sup>7</sup>, Gustavo Alves Henderson Cardoso <sup>8</sup>, Maria Antônia Coelho Moreira <sup>9</sup>, Fábio Lopes Telles <sup>10</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p1109-1124>

Artigo recebido em 18 de Fevereiro e publicado em 18 de Março de 2026

### **REVISÃO INTEGRATIVA**

#### **RESUMO**

As lesões medulares espinhais são um grande problema da medicina moderna tanto pelo seu caráter crônico e permanente, quanto pela grande gama de complicações que ela traz para a vida do paciente. Atualmente, é possível ter uma esperança de uma terapia que consiga trazer para tal paciente uma melhora significativa da qualidade de vida, e que traga também uma melhora da função motora e sensitiva, e essa esperança é a célula tronco. O objetivo dessa revisão integrativa avaliar a segurança, viabilidade e eficácia do tratamento do uso de células tronco em lesões de medula espinhal. Foi realizada um busca prévia nas plataformas PubMed e BVS, utilizando os descritores "stem cells" e "spinal injury" utilizando o operador booleano "AND", tendo um total de 24 artigos que foram selecionados após a aplicação de critérios de inclusão, sendo eles - artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), artigos cujo estudos eram ensaios clínicos, ensaios clínicos controlados e estudos observacionais; e os de exclusão são - artigos fora do tema, e artigos que não foram possíveis de serem lidos na íntegra. De acordo com os estudos selecionados, a terapia com células tronco possui uma boa segurança, uma boa viabilidade, e uma boa eficácia que ainda necessita de melhores conclusões. Em conclusão, é possível dizer que a terapia com células tronco é um tratamento viável para lesões de medula espinhal, e que representa grande melhora, tanto motora e sensitiva, quanto para a qualidade de vida do paciente. Porém, ainda é de suma importância que as células tronco continuem sendo estudadas, e que maiores ensaios clínicos sejam feitos no futuro, com o objetivo de se chegar conclusões mais definitivas.

**Palavras chaves:** células tronco, lesão medular, medula espinhal, fraturas espinhais,

degeneração da medula espinhal, tratamento com células tronco.

## ***Assessment of the use of the stem Cells in the treatment of spinal cord injuries***

### **ABSTRACT**

Spinal cord injuries are a significant problem in modern medicine, both due to their chronic and permanent nature and the wide range of complications they bring to the patient's life. Currently, there is hope for a therapy that can significantly improve the quality of life for such patients, as well as enhance motor and sensory function, and this hope lies in stem cells. The objective of this integrative review is to evaluate the safety, feasibility, and efficacy of stem cell treatment in spinal cord injuries. A preliminary search was conducted on the PubMed and BVS platforms using the descriptors "stem cells" and "spinal injury" with the boolean operator "AND." A total of 24 articles were selected after applying inclusion criteria, which included: articles published in the last 5 years (2019-2024), articles whose studies were clinical trials, controlled clinical trials, and observational studies; and the exclusion criteria included: articles unrelated to the topic and articles that could not be read in full. According to the selected studies, stem cell therapy shows good safety, feasibility, and efficacy, although more conclusive results are still needed. In conclusion, it can be stated that stem cell therapy is a viable treatment for spinal cord injuries, representing significant improvements in both motor and sensory functions, as well as in the quality of life for patients. However, it remains crucial that stem cells continue to be studied, and that larger clinical trials are conducted in the future to reach more definitive conclusions.

**Keywords:** stem cells, spinal injury, spinal cord, spinal fractures, spinal cord degeneration, stem cell treatment.

**Instituição afiliada** – Universidade de Vassouras.

**Autor correspondente:** Luan Gabriel Affonso – [luanlp2008@gmail.com](mailto:luanlp2008@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A lesão medular espinhal cursa com diversas disfunções físicas e nervosas no indivíduo afetado, e em sua grande maioria, de caráter permanente. Atualmente, tais lesões possuem uma incidência de 10.4–83 milhões de casos por ano, e são responsáveis por afetar funções motoras, como em braços e pernas; funções do trato gastrointestinal; controle esfinteriano, e em até relações sexuais.<sup>1</sup>

Concomitante a esse ponto, os custos de pacientes com esse tipo de lesão são altos, e usualmente, tem um caráter progressivo com a doença. Os tratamentos atuais são praticamente vitalícios, e os pacientes acabam adquirindo comorbidades referentes as consequências da lesão. Apesar disso, há no mundo atual uma nova esperança para tais pacientes em torno de seu tratamento e melhoria da qualidade de vida, as células tronco.<sup>1</sup>

De maneira geral, as lesões de medula espinhal seguem dois principais caminhos: lesões de caráter físico da medula (primárias) – traumas, contusões diretas – e lesões de caráter celular da medula (secundárias) - alteração da homeostase, apoptose, morte tecidual.<sup>1</sup> Hoje, com os avanços dos estudos sobre o tema, é possível perceber algumas janelas de tratamento para ambos os tipos de lesão<sup>1</sup>, que possam melhorar tais casos, como é o caso do transplante de células tronco.<sup>2,3,4</sup>

As células tronco são células não especializadas do corpo humano, e possuem a capacidade de se diferenciar em qualquer célula do organismo e de se auto renovar.<sup>2</sup> Essa capacidade é devido ao caráter pluripotente das células tronco que as possibilita gerar qualquer célula do organismo. Em conjunto a isso, tais células são capazes de reparar sistemas do corpo, desde que o organismo se mantenha vivo.<sup>2</sup> Logo, doenças neurológicas/neurodegenerativas e condições médicas severas, como é o caso das lesões de medula espinhal, tem a possibilidade de serem tratadas com tal terapia<sup>3</sup>. Dessa maneira, é possível perceber a grande influência das células tronco em terapias regenerativas e de transplante.<sup>3</sup>

Tal terapia regenerativa ocorre através da diferenciação direta, mecanismo em que há a produção de estímulos mimetizados para células que estariam em estágios de desenvolvimento, com o intuito de gerar células necessárias para o processo

regenerativo.<sup>4</sup> Pela manipulação das condições do meio extracelular, que possui um papel muito importante no controle do estado da célula, é possível restringir caminhos específicos, e gerar culturas de células desejadas *in vitro*. Esse mecanismo *in vivo* requer um controle mais apurado do ambiente e mais específicos dos sinais enviados com o objetivo de se criar o tecido desejado.<sup>2</sup>

Entretanto, ainda há muitos entraves em relação ao estudo das células tronco. Um exemplo que afeta claramente a definição da eficácia do tratamento é incapacidade de se realizar um estudo em larga escala, pois há muitas dificuldades em relação à obtenção de material orgânico suficiente para suplantiar a produção de células tronco necessária em um estudo de grande porte.<sup>2</sup> Além disso, muitos estudos não possuem material humano suficiente, são inconclusivos pela perda de pacientes devido as comorbidades, ou acabando tendo um término precoce.<sup>5,6</sup>

De maneira a concluir, mesmo com o grande avanço dos estudos sobre as células tronco, o seu uso para tratamento, por ser uma terapia emergente e que enfrenta dificuldades<sup>2</sup>, ainda não há muitas evidências sobre o uso específico para as lesões medulares espinhais<sup>7</sup>, e, portanto, não há definições maiores sobre o benefício em comparativo com outros tipos de terapia.<sup>2</sup> Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura é avaliar a segurança, viabilidade e eficácia do uso das terapias de células tronco em pacientes com tal tipo de lesão.

## **METODOLOGIA**

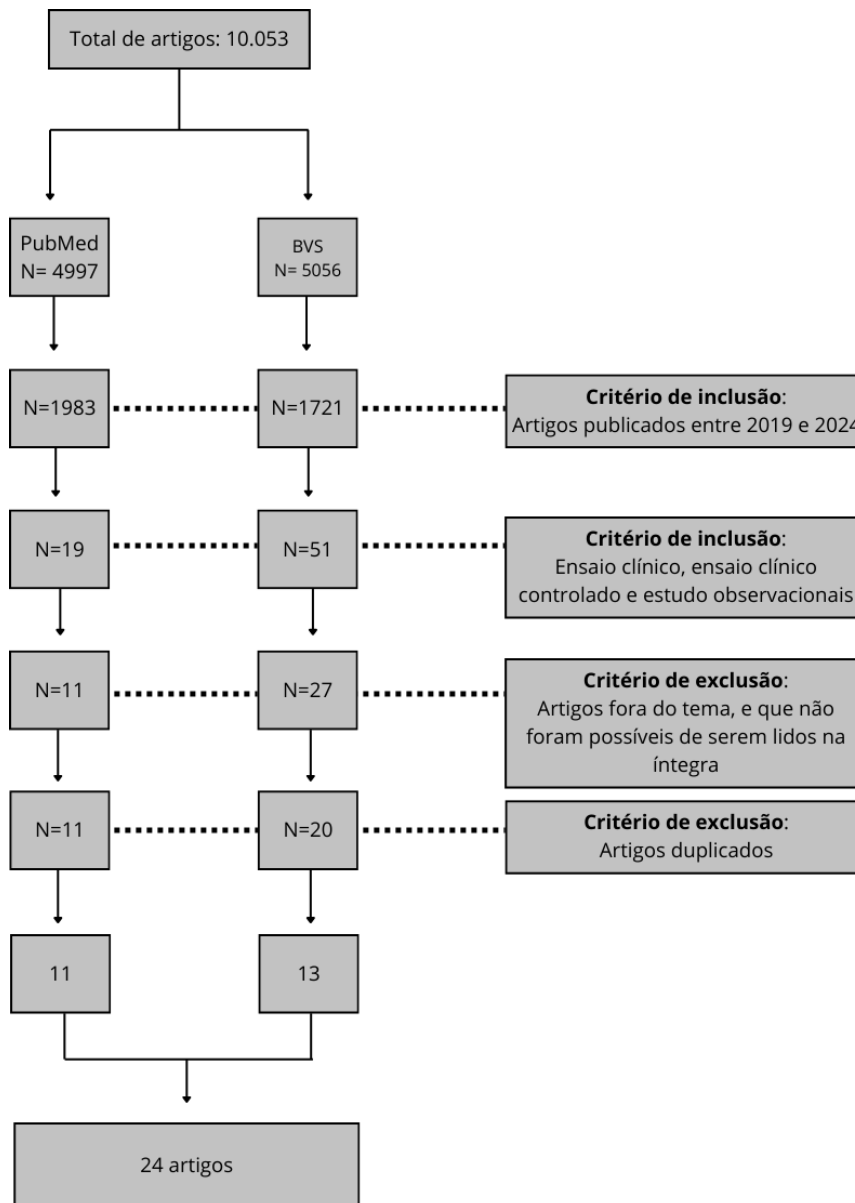
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “stem cells” e “spinal injury” utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), artigos cujo estudos eram ensaios clínicos, ensaios clínicos controlados e estudos observacionais. Foram excluídos artigos fora do

tema, e artigos que não foram possíveis de serem lidos na íntegra.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A busca resultou em um total de 10.053 trabalhos. Foram encontrados 4997 artigos na base de dados PubMed, 1721 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 11 artigos na base de dados PubMed, 13 artigos no BVS, sendo que 7 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, e BVS.



Fonte: Autores (2024)

Dos 24 artigos selecionados 8 são ensaios clínicos, 2 são ensaios clínicos controlados, 2 são ensaios clínicos controlados randomizados, 3 são estudos observacionais, 8 são estudos experimentais e 1 é série de casos (Tabela 1). Desses vinte e quatro estudos, todos fizeram avaliações em relação a segurança, viabilidade e eficácia do tratamento utilizando células tronco. Todos os artigos comprovaram a segurança da utilização desse tratamento. Já em questão da viabilidade da terapia, apenas um artigo não foi capaz de chegar a uma conclusão. No quesito de eficácia, seis artigos não foram capazes definir a eficácia do tratamento.

**Tabela 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e

avaliação da segurança, viabilidade e eficácia.

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Segurança	Viabilidade	Eficácia
Bydon M, Qu W, Moinuddin FM, Hunt CL, Garlanger KL, Reeves RK, et al. <sup>3</sup>	2024	Ensaio clínico (N=10)	Sim.	Sim.	Sim.
Zamani H, Soufizomorrod M, Oraee-Yazdani S, Naviifar D, Akhlaghpasand M, Seddighi A, et al. <sup>4</sup>	2022	Ensaio clínico (N=3)	Sim.	Sim.	Não foi capaz de concluir.
Honmou O, Yamashita T, Morita T, Oshigiri T, Hirota R, Iyama S, et al. <sup>5</sup>	2021	Série de caso (N=13)	Sim.	Sim.	Não foi capaz de concluir.
Shim J, Kim KT, Kim KG, Choi UY, Kyung JW, Sohn S, et al. <sup>6</sup>	2021	Ensaio clínico (N=20)	Sim.	Sim.	Sim.
Fessler RG, Ehsanian R, Liu CY, Steinberg GK, Jones L, Lebkowski JS, et al. <sup>7</sup>	2022	Ensaio clínico (N=25)	Sim.	Não foi capaz de concluir.	Não foi capaz de concluir.
Koda M, Imagama S, Nakashima H, Ito S, Segi N, Ouchida J, et al. <sup>8</sup>	2024	Ensaio Clínico (N=10)	Sim.	Sim.	Não foi capaz de concluir.
Albu S, Kumru H, Coll R, Vives J, Vallés M, Benito-Penalva J, et al. <sup>9</sup>	2021	Ensaio clínico randomizado controlado (N=10)	Sim.	Sim.	Sim.
Levi AD, Anderson KD,	2019	Ensaio clínico controlado	Sim.	Sim.	Não foi capaz de

Okonkwo DO, Park P, Bryce TN, Kurpad SN, et al. <sup>10</sup>		(N=16)			concluir.
Awidi A, Al Shudifat A, El Adwan N, Alqudah M, Jamali F, Nazer F, et al. <sup>11</sup>	2024	Ensaio clínico controlado (N=20)	Sim.	Sim.	Não foi capaz de concluir.
Curt A, Hsieh J, Schubert M, Hupp M, Friedl S, Freund P, et al. <sup>12</sup>	2020	Estudo observacional (N=12)	Sim.	Sim.	Sim.
Akhlaghpasand M, Tavanaei R, Hosseinpour M, Yazdani KO, Soleimani A, Zoshk MY, et al. <sup>13</sup>	2024	Ensaio clínico (N=9)	Sim.	Sim.	Sim.
Faleiros F, de Oliveira Braga DC, Schoeller SD, Henriques SH, Cunha NBF, Videira LGN, et al. <sup>14</sup>	2023	Estudo observacional (N=618)	Sim.	Sim.	Sim.
Saini R, Pahwa B, Agrawal D, Singh P, Gurjar H, Mishra S, et al. <sup>15</sup>	2022	Ensaio clínico (N=13)	Sim.	Sim.	Sim.
Dettori JR, Skelly AC, Brodt ED. <sup>16</sup>	2021	Estudo observacional	Sim.	Sim.	Sim.
Yang Y, Pang M, Du C, Liu ZY, Chen ZH, Wang NX, et al. <sup>17</sup>	2021	Ensaio clínico (N=41)	Sim.	Sim.	Sim.
Deng WS, Ma K, Liang B, Liu XY, Xu HY, Zhang J, et al. <sup>18</sup>	2020	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.

Yang Y, Pang M, Chen YY, Zhang LM, Liu H, Tan J, et al. <sup>19</sup>	2020	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.
Chen YT, Tsai MJ, Hsieh N, Lo MJ, Lee MJ, Cheng H, et al. <sup>20</sup>	2019	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.
Srivastava R, Agrahari A, Singh A, Chandra T, Raj S. <sup>21</sup>	2019	Ensaio clínico controlado randomizado (N=192)	Sim.	Sim.	Sim.
Jones JM, DePaul MA, Gregory CR, Lang BT, Xie H, Zhu M, et al. <sup>22</sup>	2019	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.
Nakazaki M, Lankford KL, Yamamoto H, Mae Y, Kocsis JD. <sup>23</sup>	2023	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.
Orlandin JR, Gomes IDS, Sallum Leandro SF, Fuertes Cagnim A, Casals JB, Carregaro AB, et al. <sup>24</sup>	2021	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.
Yoo SH, Lee SH, Lee S, Park JH, Lee S, Jin H, et al. <sup>25</sup>	2020	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.
Huang JH, Xu Y, Yin XM, Lin FY. <sup>26</sup>	2020	Estudo experimental	Sim.	Sim.	Sim.

Fonte: Autores (2024)

Dos artigos apresentados, todos comprovaram sua segurança pela não existência

de efeitos adversos graves diretamente relacionados com a terapia de infusão de células tronco. Mesmo com a segurança comprovada, é importante salientar que foi demonstrado alguns efeitos adversos, sendo todos eles considerados leves e não afetando a segurança do estudo em nenhum âmbito, como por exemplo – dor de cabeça, episódios de vômitos, dor no local da infusão.<sup>9</sup> De maneira a reafirmar a segurança do tratamento, o estudo realizado por Curt, Armin que consistiu em uma avaliação de 6 anos, foi apenas relatado: aumento da bexiga, prolapso retal, desordem psiquiátrica, fratura e ossificação heretópica.<sup>12</sup> Outro grave efeito adverso apresentado, foi a perda de líquido cefalorraquidiana, e infecção bacteriana, analisada pelo estudo realizado por Fesser, Richard G, sendo ambas relacionadas a imunossupressão causada pelo uso de Tacrolimus.<sup>7</sup> Dessa forma, é de grande relevância trazer à tona que, grande parte dos efeitos adversos graves presentes nos estudos, são advindos de comorbidades adquiridas pelos pacientes sendo consequências da lesão medular.<sup>7,12</sup>

Além da segurança, foi avaliado a viabilidade do tratamento, que consiste na facilidade da realização, e rapidez do efeito da terapia. A administração da terapia se resume na infusão direta de células tronco na medula espinhal no nível da lesão medular, constitui um procedimento de fácil realização<sup>10</sup>, e pode ser realizado de forma simples.<sup>6</sup> Em torno da rapidez do efeito, foi-se capaz de detectar mudanças neurológicas, em ratos, desde a primeira infusão, e em poucos meses, se evidenciou alguma melhora motora em alguns casos.<sup>24</sup> Já em estudo feitos em humanos, houveram pacientes do estudo relataram melhora de grau de força muscular em apenas 1 dia pós infusão, de maneira a corroborar com a rapidez do efeito da terapia.<sup>5</sup>

Entretanto, a eficácia do tratamento, mesmo que comprovada, ainda é objeto de dúvida em torno dos estudos. Para melhor entendimento e esclarecimento da eficácia do tratamento, grande parte dos estudos se baseiam na avaliação da American Spinal Injury Association (ASIA) criada em 1973, que tem como objetivo classificar de forma universal os pacientes de maneira a ter uma clara distinção entre cada tipo de paciente, permitindo a troca de pesquisas e ideias entre profissionais no tratamento de lesões medulares, estabelecendo um modelo padronizado de cuidados para pacientes.<sup>27</sup> Em um dos estudos analisados, se foi capaz de definir melhora de pacientes de ASIA C - mais da metade dos músculos-chave abaixo do nível neurológico têm uma classificação muscular inferior a 3 - para ASIA D - mais da metade dos músculos-chave abaixo do nível

neuroológico têm uma classificação muscular superior a 3.<sup>5,27</sup> Também foi relatado que o tratamento com infusão direta de células tronco possui benefício clínico por promover arquitetura óssea, avaliando também o efeito benéfico na melhora da dor, função motora e na qualidade de vida do paciente.<sup>6</sup> Houveram estudos que relataram melhora da disfunção neurológica, como – melhor controle esfinteriano, maior sensibilidade, melhora motora, e recuperação da qualidade de vida.<sup>17</sup> Outro ponto favorável ao tratamento com uso de células tronco, é a comparação com terapias tradicionais, em que se foi visto que o tratamento com células tronco apresentou melhora significativa em comparativo com tratamentos conservadores.<sup>21</sup>

Porém, há estudos, que, por mais que justifiquem o uso de células tronco no tratamento para lesões de medula espinhal, não foram capazes de concluir sobre a eficácia do tratamento pela pequena parcela de material humano presente nos ensaios clínicos,<sup>4,5,8</sup> ou pelo término precoce do estudo.<sup>10</sup> Junto a esse fato, artigos que foram capazes de definir sobre a eficácia e a existência de efeitos terapêuticos funcionais<sup>11</sup>, reforçaram a ideia de estimular a criação de maiores ensaios clínicos no futuro, com o intuito de se obter melhores conclusões sobre a eficácia por conta da recente descoberta da terapia, e também para alertar sobre a verificação necessária antes da adição desse procedimento como processo terapêutico definitivo.<sup>11,26</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De maneira geral, as células tronco constituem uma grande esperança para a terapia regenerativa, e possui, em seu futuro, um otimismo muito grande em relação as lesões de medula espinhal, podendo até ser utilizada, em nível mundial, como tratamento definitivo para uma lesão tão devastadora como a lesão de medula espinhal. Em conclusão, as células tronco podem ser utilizadas como terapia para lesões de medula espinhal, pelos claros efeitos benéficos terapêuticos, segurança, viabilidade e eficácia comprovadas, porém, é necessário que o estudo, e o estímulo ao desenvolvimento do uso de células tronco se mantenha, com o intuito de melhorar, e aprofundar ainda mais tal terapia.

## **REFERÊNCIAS**



1.

Karsy M, Hawryluk G. Modern Medical Management of Spinal Cord Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jul 30;19(9):65-71.

2.

Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Feb 26;10(1):68-89.

3.

Bydon M, Qu W, Moinuddin FM, Hunt CL, Garlanger KL, Reeves RK, et al. Intrathecal delivery of adipose-derived mesenchymal stem cells in traumatic spinal cord injury: Phase I trial. *Nat Commun.* 2024 Apr 1;15(1):2201-11. Erratum in: *Nat Commun.* 2024 Jun 5;15(1):4799-801.

4.

Zamani H, Soufizomorrod M, Oraee-Yazdani S, Naviafar D, Akhlaghpasand M, Seddighi A, et al. Safety and feasibility of autologous olfactory ensheathing cell and bone marrow mesenchymal stem cell co-transplantation in chronic human spinal cord injury: a clinical trial. *Spinal Cord.* 2021 Sep 9;59(9):917-26

5.

Honmou O, Yamashita T, Morita T, Oshigiri T, Hirota R, Iyama S, et al. Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2021 Apr;203:106565.

6.

Shim J, Kim KT, Kim KG, Choi UY, Kyung JW, Sohn S, et al. Safety and efficacy of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells with teriparatide for osteoporotic vertebral fractures: A phase I/IIa study. *Stem Cells Translational Medicine [Internet].* 2020 Dec 16;10(4):554–67.

7.

Fessler RG, Ehsanian R, Liu CY, Steinberg GK, Jones L, Lebkowski JS, et al. A phase 1/2a dose-escalation study of oligodendrocyte progenitor cells in individuals with subacute cervical spinal cord injury. *Journal of Neurosurgery: Spine.* 2022 Jul 1;1–9.



8.

Koda M, Imagama S, Nakashima H, Ito S, Segi N, Ouchida J, et al. Safety and feasibility of intravenous administration of a single dose of allogenic-Muse cells to treat human cervical traumatic spinal cord injury: a clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2024 Aug 13;15(1):259-67.

9.

Albu S, Kumru H, Coll R, Vives J, Vallés M, Benito-Penalva J, et al. Clinical effects of intrathecal administration of expanded Wharton jelly mesenchymal stromal cells in patients with chronic complete spinal cord injury: a randomized controlled study. *Cytotherapy.* 2021 Feb;23(2):146–56.

10.

Levi AD, Anderson KD, Okonkwo DO, Park P, Bryce TN, Kurpad SN, et al. Clinical Outcomes from a Multi-Center Study of Human Neural Stem Cell Transplantation in Chronic Cervical Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma.* 2019 Mar 19;36(6):891–902.

11.

Awidi A, Al Shudifat A, El Adwan N, Alqudah M, Jamali F, Nazer F, et al. Safety and potential efficacy of expanded mesenchymal stromal cells of bone marrow and umbilical cord origins in patients with chronic spinal cord injuries: a phase I/II study. *Cytotherapy.* 2024 Aug;26(8):825-831.

12.

Curt A, Hsieh J, Schubert M, Hupp M, Friedl S, Freund P, et al. The Damaged Spinal Cord Is a Suitable Target for Stem Cell Transplantation. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2020 Jul 23;34(8):758–68.

13.

Akhlaghasand M, Tavanaei R, Hosseinpour M, Yazdani KO, Soleimani A, Zoshk MY, et al. Safety and potential effects of intrathecal injection of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in complete subacute spinal cord injury: a first-in-human, single-arm, open-label, phase I clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2024 Aug 26;15(1):264-76.



14.

Faleiros F, de Oliveira Braga DC, Schoeller SD, Henriques SH, Cunha NBF, Videira LGN, et al. Surveying people with spinal cord injuries in Brazil to ascertain research priorities. *Sci Rep*. 2023 Jan 12;13(1):654-61.

15.

Saini R, Pahwa B, Agrawal D, Singh P, Gurjar H, Mishra S, et al. Safety and feasibility of intramedullary injected bone marrow-derived mesenchymal stem cells in acute complete spinal cord injury: phase 1 trial. *Journal of Neurosurgery: Spine* [Internet]. 2022 Apr 8 [cited 2023 May 7];37(3):331–8.

16.

Dettori JR, Skelly AC, Brodt ED. Spine Treatment Appraisal Report (STAR): Bone Marrow-Derived Stem Cells Improve Neurological Recovery in Participants With Spinal Cord Injury. *Global Spine Journal*. 2020 Nov 20;11(1):122–3.

17.

Yang Y, Pang M, Du C, Liu ZY, Chen ZH, Wang NX, et al. Repeated subarachnoid administrations of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for spinal cord injury: a phase 1/2 pilot study. *Cytotherapy* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Oct 29];23(1):57–64.

18.

Deng WS, Ma K, Liang B, Liu XY, Xu HY, Zhang J, et al. Collagen scaffold combined with human umbilical cord-mesenchymal stem cells transplantation for acute complete spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2020 Sep;15(9):1686-700.

19.

Yang Y, Pang M, Chen YY, Zhang LM, Liu H, Tan J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat spinal cord injury in the early chronic phase: study protocol for a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blinded clinical trial. *Neural Regen Res*. 2020 Aug;15(8):1532-38.

20.

Chen YT, Tsai MJ, Hsieh N, Lo MJ, Lee MJ, Cheng H, et al. The superiority of conditioned medium derived from rapidly expanded mesenchymal stem cells for neural repair. *Stem*



Cell Res Ther. 2019 Dec 16;10(1):390.

21.

Srivastava R, Agrahari A, Singh A, Chandra T, Raj S. Effectiveness of bone marrow-derived mononuclear stem cells for neurological recovery in participants with spinal cord injury: A randomized controlled trial. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2019;13(2):120-8.

22.

Jones JM, DePaul MA, Gregory CR, Lang BT, Xie H, Zhu M, et al. Multipotent Adult Progenitor Cells, but Not Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3, Increase Tissue Sparing and Reduce Urological Complications following Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2019 May 1;36(9):1416–27.

23.

Nakazaki M, Lankford KL, Yamamoto H, Mae Y, Kocsis JD. Human mesenchymal stem-derived extracellular vesicles improve body growth and motor function following severe spinal cord injury in rat. *Clin Transl Med*. 2023 Jun;13(6):e1284.

24.

Orlandin JR, Gomes IDS, Sallum Leandro SF, Fuertes Cagnim A, Casals JB, Carregaro AB, et al. Treatment of Chronic Spinal Cord Injury in Dogs Using Amniotic Membrane-Derived Stem Cells: Preliminary Results. *Stem Cells Cloning*. 2021 Oct 18;14:39-49.

25.

Yoo SH, Lee SH, Lee S, Park JH, Lee S, Jin H, et al. The effect of human mesenchymal stem cell injection on pain behavior in chronic post-ischemia pain mice. *The Korean Journal of Pain*. 2020 Jan 1;33(1):23–9.

26.

Huang JH, Xu Y, Yin XM, Lin FY. Exosomes Derived from miR-126-modified MSCs Promote Angiogenesis and Neurogenesis and Attenuate Apoptosis after Spinal Cord Injury in Rats. *Neuroscience*. 2020 Jan;424:133–45.

27.

Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 May;475(5):1499-504.