

PARA LANÇAMENTO IMEDIATO

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 22 de maio de 2026

Porque é que os resultados da terapia celular variam: O papel da biologia do sistema hospedeiro

por Richard Z. Cheng, MD, PhD

Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Nota do Editor:

Este artigo é o primeiro de uma série de três partes que explora uma questão central na medicina regenerativa:

Porque é que os pacientes que recebem a mesma terapia baseada em células frequentemente experienciam resultados tão diferentes?

Esta série examina essa questão a partir de uma perspectiva sistêmica, focando-se no papel da biologia do hospedeiro, das redes reguladoras e do contexto clínico na formação da resposta terapêutica.

Os artigos seguintes irão explorar os mecanismos subjacentes — especialmente o eixo Insulina-Cortisol-Vitamina C (ICV) — e delinear um quadro prático para a otimização a nível do sistema que melhore os resultados clínicos.

Introdução

As terapias baseadas em células, especialmente intervenções com células estaminais, estão entre as fronteiras mais promissoras da medicina moderna. Desde doenças metabólicas a distúrbios reprodutivos, oferecem o potencial não só de controlar doenças, mas também de restaurar a função.

No entanto, na prática clínica, surge uma observação constante:

Os resultados variam significativamente entre doentes.

Os pacientes que recebem produtos celulares semelhantes sob protocolos comparáveis normalmente apresentam resultados marcadamente diferentes. Alguns mostram melhorias significativas, enquanto outros alcançam apenas um benefício modesto ou nenhum.

Estudos clínicos tanto em medicina metabólica como reprodutiva reportaram resultados heterogêneos após intervenções baseadas em células, mesmo sob condições [controladas \[1-5\]](#). Estas observações sugerem que fatores para além da qualidade celular e da técnica de administração estão em jogo.

Uma Variável em Falta: O Sistema Anfitrião

Em condições como a diabetes mellitus tipo 2 (DT2) e a falência ovárica prematura (PID), emerge um padrão consistente: as células não funcionam isoladamente.

A mesma intervenção pode produzir resultados diferentes em contextos biológicos distintos.

Isto aponta para um determinante crítico e provavelmente dominante: o sistema hospedeiro no qual a terapia é introduzida [\[6\]](#).

As células não funcionam isoladamente; A sua sobrevivência, integração e atividade são governadas pelo estado metabólico, endócrino e bioquímico do hospedeiro.

Do pensamento centrado na célula ao centrado no sistema

A medicina regenerativa moderna é maioritariamente **centrada nas** células, focando-se em:

- Identificação de populações celulares disfuncionais ou ausentes
- Fornecimento de células substitutas ou estimulantes
- À espera de uma restauração funcional

Implícita neste modelo está a suposição de que o ambiente hospedeiro é suficientemente favorável.

No entanto, as doenças crónicas são frequentemente caracterizadas por:

- Desregulação metabólica
- Sinalização crónica de stress
- Insuficiência de micronutrientes
- Equilíbrio oxidativo-redutivo alterado
- Carga ambiental e tóxica

Estes fatores definem o **terreno** em que as células terapêuticas devem operar [\[7-10\]](#).

Uma questão-chave, então, é como conceptualizar e medir este 'sistema hospedeiro' de uma forma clinicamente significativa.

O eixo ICV: um quadro regulatório

Uma perspetiva ao nível do sistema pode ser conceptualizada através do **eixo Insulina-Cortisol-Vitamina C (ICV)** [\[11\]](#), integrando regulação metabólica, endócrina e **redox** [\[6, 12\]](#).

- **A insulina** regula a sinalização metabólica e a utilização de nutrientes
- **O cortisol** coordena respostas ao stress e adaptação sistémica
- **A vitamina C** desempenha papéis essenciais na defesa antioxidante, na síntese de colagénio e na biossíntese das hormonas esteroides

A vitamina C é especialmente relevante na medicina ortomolecular. Está altamente concentrado nos tecidos endócrinos, incluindo as glândulas supra-renais e ovários, onde apoia a síntese hormonal e protege contra o stress oxidativo. Em condições de doença crónica, a procura fisiológica de vitamina C pode aumentar consideravelmente, o que pode levar ao esgotamento funcional.

Perturbações ao longo deste eixo podem resultar num estado biológico que é:

- Metabólicamente instável
- Hormonalmente desregulada
- Redox comprometido

Implicações para terapias regenerativas

O sucesso das terapias baseadas em células depende de vários processos dependentes do sistema:

- Sobrevivência celular
- Diferenciação e sinalização
- Integração de tecido
- Atividade funcional sustentada

Em sistemas comprometidos, os estudos sugerem que:

- A sobrevivência celular pode ser reduzida
- As vias de sinalização podem ser alteradas
- As respostas regenerativas podem ser atenuadas [\[13, 14\]](#)
- Por outro lado, a otimização do ambiente do hospedeiro tem sido associada a um aumento da capacidade regenerativa em contextos experimentais e clínicos [\[15\]](#).

Dois doenças, uma a começar

Esta variabilidade dependente do sistema pode ser observada em diferentes domínios clínicos.

Na diabetes tipo 2:

- Resistência à insulina e hiperinsulinemia
- Disfunção mitocondrial
- Inflamação crónica de baixo grau

criar um ambiente metabolicamente desfavorável para a recuperação e regeneração das células beta [\[6, 16\]](#).

Na falência ovárica prematura:

- Alteração do eixo hipotálamo-hipófise-ovárico
- Stress oxidativo
- Sinalização folicular comprometida

Pode limitar a resposta do tecido ovárico a intervenções regenerativas.

Apesar das diferentes manifestações clínicas, ambas as condições refletem alterações subjacentes na regulação sistêmica.

Repensar a medicina regenerativa

Se os resultados terapêuticos forem influenciados pelo estado do sistema, então a medicina regenerativa poderia beneficiar de um modelo clínico mais amplo:

de "terapia celular" a "terapia condicionada pelo sistema [\[6\]](#)".

Esta abordagem pode incluir:

Antes de falar:

- Estabilização metabólica
- Regulação de tensões
- Correção das Insuficiências de Micronutrientes
- Otimização do equilíbrio oxidativo-redutivo

Após o procedimento:

- Manutenção da estabilidade metabólica e endócrina
- Apoio nutricional contínuo
- Redução de fatores de stress ambientais e tóxicos

Uma mudança no pensamento clínico

Esta perspectiva não diminui o valor das terapias baseadas em células. Em vez disso, fornece um quadro para uma melhor compreensão e, potencialmente, para melhorar os seus resultados.

A terapia celular introduz potencial. O sistema biológico influencia a forma como esse potencial é expresso.

Conclusão

A variabilidade nos resultados da medicina regenerativa provavelmente não é explicada apenas por fatores técnicos [\[15, 17\]](#). Uma perspectiva sistêmica sugere que o ambiente hospedeiro desempenha um papel central e potencialmente modificável.

A integração da otimização metabólica, endócrina e ortomolecular nos protocolos clínicos pode ajudar a melhorar a consistência e durabilidade dos resultados.

Portanto, o futuro da medicina regenerativa pode depender não só do avanço das tecnologias celulares, mas também do desenvolvimento de estratégias para preparar e manter os sistemas biológicos em que estas terapias são aplicadas.

Sobre o autor

Richard Z. Cheng, MD, PhD, é editor-chefe do *Orthomolecular Medicine News Service* e médico-cientista especializado em abordagens integrativas e ortomoleculares a doenças crônicas. O seu trabalho foca-se em estruturas sistêmicas para condições metabólicas, inflamatórias e degenerativas.

Oferece consultas internacionais para casos complexos que requerem uma abordagem baseada em sistemas. Outros textos estão disponíveis no seu Substack.

Referências (selecionadas)

1. Zarei, M. Terapia com células estaminais mesenquimais para diabetes tipo 2: mecanismos, evidência clínica e direções futuras. *Mol Biol Rep* 2025, 52, (1), 1046. DOI: [10.1007/s11033-025-11133-7](https://doi.org/10.1007/s11033-025-11133-7).
2. Manikandan, S.; Hariprasad, R.; Bagepally, B.S. Eficácia e segurança da terapia com células estaminais em doentes com diabetes mellitus - uma revisão sistemática e meta-análise. *Syst Rev* 2026, 15, (1), 75. DOI: [10.1186/s13643-025-03054-0](https://doi.org/10.1186/s13643-025-03054-0).
3. Waris, S.; Begam, S.S.; Kumar, adjunto; e outros. Terapias derivadas de células estaminais com células beta: avanços na encapsulação e obstáculos imunológicos no tratamento da diabetes. *Cells* 2026, 15, (2), 191. DOI: [10.3390/cells15020191](https://doi.org/10.3390/cells15020191).
4. Lin, T.-M.; Lin, T.-C.; Lin, C.-H.; e assim sucessivamente. Resumo dos principais ensaios clínicos que investigam terapias baseadas em células estaminais para diabetes. *Diabetes e Metabolismo* 2026, 52, (2), 101738. DOI: [10.1016/j.diabet.2026.101738](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2026.101738); Disponível online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363626000170>.
5. Schwarz, K.A.; Leonard, J.N. Engenharia de terapias celulares para interagir de forma robusta com a fisiologia do hospedeiro. *Droga Adv Deliv Rev* 2016, 105, (Pt A), 55-65. DOI: [10.1016/j.addr.2016.05.019](https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.019).
6. Martins, A. Unificação da Farmacologia, Biologia de Sistemas e Medicina Regenerativa para Avançar Terapias Personalizadas. *Para a frente. Pharmacol.* 2025, 16. DOI: [10.3389/fphar.2025.1729610](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1729610); Disponível online: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1729610/full>.
7. Lepp, H.-L.; Amrein, K.; Dizdar, O.S.; et al. LLL 44 - Módulo 3: Micronutrientes em doenças crônicas. *Nutrição Clínica ESPEN* 2024, 62, 285-295. DOI: [10.1016/j.clnesp.2024.05.009](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.05.009); Disponível online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457724001281>.

8. Qin, Y.; Qian, C.; Li, W.; e outros. Stress oxidativo: mecanismos moleculares, doenças e objetivos terapêuticos. *MedComm* (2020) 2026, 7, (2), e70600. DOI: [10.1002/mco2.70600](https://doi.org/10.1002/mco2.70600).
9. Grant, W.B.; Wimalawansa, S.J.; Pludowski, P.; et al. Vitamina D: Benefícios para a saúde baseados em evidências e recomendações para orientações populacionais. *Nutrients* 2025, 17, (2), 277. DOI: [10.3390/nu17020277](https://doi.org/10.3390/nu17020277).
10. Młynarska, E.; Lisińska, W.; Hossa, K.; et al. Vitamina D e doenças crônicas: Uma revisão das doenças metabólicas e cardiovasculares. *Pharmaceuticals* 2025, 18, (10), 1467. DOI: [10.3390/ph18101467](https://doi.org/10.3390/ph18101467); Disponível online: <https://www.mdpi.com/1424-8247/18/10/1467>.
11. Cheng, R.Z.; Levy, T.E.; Hunninghake, R. O eixo insulina-cortisol-vitamina C: um quadro regulador ausente na homeostase metabólica e hormonal. Uma revisão narrativa. 2025. DOI: [10.20944/preprints202512.0217.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202512.0217.v1); Disponível online: <https://www.preprints.org/manuscript/202512.0217>.
12. Pianko, M.J.; Golob, J.L. Interações hospedeiro-microrganismo e resultados em mieloma múltiplo e transplante de células estaminais hematopoiéticas. *Metástase do Cancro Rev* 2022, 41, (2), 367-382. DOI: [10.1007/s10555-022-10033-7](https://doi.org/10.1007/s10555-022-10033-7).
13. Terashvili, M.; Bosnjak, Z.J. Terapias com células estaminais em doenças cardiovasculares. *J Anesto Vasco Cardiotorácico* 2019, 33, (1), 209-222. DOI: [10.1053/j.jvca.2018.04.048](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.048).
14. Gibson, D.; Leonforte, C.; Madrigal, A. Estratégias para tratar a variabilidade do dador. *Perspetivas sobre terapia celular e génica* 2018. DOI: [10.18609/cgti.2018.087](https://doi.org/10.18609/cgti.2018.087); Disponível online: <https://www.insights.bio/cell-and-gene-therapy-insights/journal/article/278/strategies-for-dealing-with-donor-variability>.
15. Petrus-Reurer, S.; Romano, M.; Howlett, S.; e outros. Considerações imunológicas e desafios para terapias celulares regenerativas. *Commun Biol* 2021, 4, (1), 798. DOI: [10.1038/s42003-021-02237-4](https://doi.org/10.1038/s42003-021-02237-4); Disponível online: <https://www.nature.com/articles/s42003-021-02237-4>.
16. Ahn, B. Avanços na resistência à insulina – mecanismos moleculares, alvos terapêuticos e direções futuras. *Int J Mol Sci* 2025, 26, (6), 2574. DOI: [10.3390/ijms26062574](https://doi.org/10.3390/ijms26062574).
17. Academias Nacionais de Ciências, E.; Divisão, H. e M.; Política, B. sobre H.S.; e outros. Fatores que contribuem para a variabilidade dos pacientes. *Em Explorando Fontes de Variabilidade Relacionadas com a Tradução Clínica de Produtos de Engenharia Regenerativa: Atas de um Workshop*, National Academies Press (EUA), 2019.; Disponível online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544024/>.