



CURSO DE BIOMEDICINA

STANSLAY DE AMORIM BERNAL MORENO

**REGENERAÇÃO CELULAR E REPARAÇÃO TECIDUAL COM
CÉLULAS-TRONCO: ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL**

**Sinop/MT
2025**



CURSO DE BIOMEDICINA

STANSLAY DE AMORIM BERNAL MORENO

**REGENERAÇÃO CELULAR E REPARAÇÃO TECIDUAL COM
CÉLULAS-TRONCO: ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Avaliadora do Departamento de
Biomedicina, do Centro Universitário Fasipe –
UNIFASIPE, como requisito para a obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Jacqueline Kerkhoff
Richoppo.

**Sinop/MT
2025**

STANSLAY DE AMORIM BERNAL MORENO

**REGENERAÇÃO CELULAR E REPARAÇÃO TECIDUAL COM
CÉLULAS-TRONCO: ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina - do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 20/06/2025.

Professora Orientadora: Dra. Jacqueline Kerkhoff Richoppo
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor Avaliador: Me. Tiago Albano Montagner
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professora Avaliadora: Ma. Ludmylla Lins Gondim dos Santos
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professora Avaliadora: Ma. Silmara A. Bonani de Oliveira
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE
Coordenadora do Curso de Biomedicina

DEDICATÓRIA

Primeiramente, dedico este trabalho a Deus, por me guiar, fortalecer e proporcionar sabedoria ao longo desta jornada, a Ele, toda honra e glória por me capacitar a chegar até aqui. Dedico também, aos meus pais e avós, pela base sólida de valores, pela inspiração, amor e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida. Aos meus irmãos, por serem meu porto seguro em todas as tempestades e aos meus filhos, razão da minha busca constante por ser uma pessoa e profissional melhor a cada dia. Este trabalho é reflexo do amor e suporte de cada um de vocês.

AGRADECIMENTOS

-Agradeço primeiramente a Deus, que me concedeu sabedoria e resiliência, cuja presença constante me proporcionou forças nos momentos mais difíceis e coragem para enfrentar cada desafio ao longo desta jornada.

-Aos meus pais, Josias e Vera Lucia, pelo amor incondicional, pela paciência e pelos ensinamentos que me moldaram e me inspiraram a nunca desistir dos meus sonhos.

-Aos meus irmãos, Stefania e Abner, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando, incentivando e compartilhando cada momento.

-Aos meus avós, Hercílio e Maria que, com muita sabedoria e amor me ensinaram valores que levarei para toda a vida.

-Aos meus filhos, Arthur Miguel e Antonietta, que são a minha maior motivação e a razão de eu nunca desistir e superar todos os obstáculos.

-A minha professora da disciplina Me. Anny Christiann Garcia Granzoto pela infinita paciência, compreensão e apoio durante todo o processo de elaboração deste trabalho. A minha orientadora Dra. Jacqueline Kerkhoff Richoppo pela sua excelente orientação e acompanhamento durante o desenvolvimento deste trabalho. Sua dedicação e disponibilidade foram essenciais para o meu resultado. E aos demais professores, que proveram cada qual, com sua porção de sabedoria, contribuindo imensamente para ampliar meus conhecimentos.

-A todos amigos que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e permitiram o enriquecimento de minha aprendizagem.

-Este trabalho é fruto do esforço conjunto de todos que sempre acreditaram em mim. Meu sincero agradecimento. Esta conquista é tanto deles quanto minha.

EPÍGRAFE

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original” Albert Einstein.

MORENO, Stanslay de Amorim Bernal. Regeneração celular e reparação tecidual com células-tronco: abordagens terapêuticas em pacientes com insuficiência renal. 2025. 46 folhas.

Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE

RESUMO

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura exploratória com abordagem qualitativa, cujo objetivo foi compreender as abordagens terapêuticas mais recentes envolvendo o uso de células-tronco na regeneração celular e reparação tecidual de pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) ou doença renal crônica (DRC). A metodologia envolveu a análise de artigos científicos publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em bases de dados como SciELO, PubMed, BIREME, BVS e MDPI. A insuficiência renal representa um grave problema de saúde pública, caracterizado por alta morbimortalidade e elevado custo assistencial, com limitações nos tratamentos tradicionais como diálise e transplante. Diante disso, as terapias com células-tronco, em especial as mesenquimais, vêm demonstrando resultados promissores por suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antifibróticas e regenerativas. Os resultados apresentados destacam a capacidade dessas células de modular o microambiente renal, reduzir o estresse oxidativo, estimular a angiogênese e favorecer a recuperação da função renal. Além disso, o trabalho explorou o potencial de novas fontes celulares como as derivadas da urina, os efeitos das vesículas extracelulares e microRNAs, as terapias combinadas com antioxidantes e fatores de crescimento, e as vias de administração e biodistribuição celular. Conclui-se que as terapias celulares representam uma alternativa terapêutica inovadora e viável, com potencial para melhorar o prognóstico de pacientes renais, ainda que sejam necessários mais estudos clínicos controlados para validar sua eficácia e segurança em larga escala para a aplicação clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Células-tronco; Insuficiência renal; Medicina regenerativa; Reparação tecidual; Terapia celular.

MORENO, Stanslay de Amorim Bernal. Regeneração celular e reparação tecidual com células-tronco: abordagens terapêuticas em pacientes com insuficiência renal. 2025. 46 folhas.

Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE

ABSTRACT

This work consists of an exploratory literature review with a qualitative approach, aimed at understanding the most recent therapeutic approaches involving the use of stem cells in cellular regeneration and tissue repair in patients with acute kidney injury (AKI) or chronic kidney disease (CKD). The methodology included the analysis of scientific articles published between 2014 and 2024, available in databases such as SciELO, PubMed, BIREME, BVS, and MDPI. Kidney failure represents a serious public health issue, characterized by high morbidity and mortality rates and elevated healthcare costs, with limitations in conventional treatments such as dialysis and transplantation. In this context, stem cell therapies—especially mesenchymal stem cells—have shown promising results due to their anti-inflammatory, immunomodulatory, antifibrotic, and regenerative properties. The results highlight the ability of these cells to modulate the renal microenvironment, reduce oxidative stress, stimulate angiogenesis, and promote the recovery of renal function. Additionally, the study explored the potential of new cellular sources such as urine-derived cells, the effects of extracellular vesicles and microRNAs, combining therapies with antioxidants and growth factors, as well as the routes of administration and cellular biodistribution. It is concluded that cell-based therapies represent an innovative and viable therapeutic alternative, with the potential to improve the prognosis of renal patients, although further controlled clinical studies are needed to validate their efficacy and safety on a large scale for clinical application.

KEYWORDS: Cell therapy; Kidney failure; Regenerative medicine; Stem cells; Tissue repair.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Potencial de replicação das células-tronco	24
Figura 2: Extração da massa celular interna do blastocisto	25
Figura 3: Fonte de Células-tronco	26
Figura 4: Extração e manipulação das células-tronco pluripotentes induzidas	27
Figura 5: Células-tronco mesenquimais	28

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASCs	Células-tronco adultas
DMO	Distúrbios do metabolismo mineral e ósseo
DN	Nefropatia Diabética
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
EGF	Epidermal Growth Factor / Fator de Crescimento Epidérmico
EMT	Transição epitélio-mesenquimal
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESCs	Células-tronco embrionárias
EVs	Vesículas extracelulares
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i> / Carga Global de Doenças
HD	Hemodiálise
HSCs	Células-tronco hematopoiéticas
IL-1 β	Inter leucina-1 β
IL-6	Inter leucina-6
iPSCs	Células-tronco pluripotentes induzidas
IR	Insuficiência renal
IRA	Insuficiência renal aguda
ISSCR	International Society for Stem Cell Research
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> / Doença renal: Melhorando resultados globais
LRA	Lesão Renal Aguda
miRNA	Micro ácido ribonucleico
mRNA	Ácido ribonucleico Menssageiro
MSCs	Células-tronco mesenquimais
NK	Células <i>Natural Killer</i>
PET	Positron Emission Tomography / Tomografia por Emissão de Pósitrons
RAC	Relação Albumina / Creatinina
SCs	Células-tronco
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona

TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGF- β 1	Fator de Crescimento Transformador beta 1
TNF- α	Fator de Necrose tumoral- α
TRS	Terapias renais substitutivas
TSCs	Terapias com células-tronco
USCs	Urine-Derived Stem Cells / Células-Tronco Derivadas de Urina
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor / Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Problematização.....	14
1.2 Justificativa	14
1.3 Objetivo	15
1.3.1 Geral	15
1.3.2 Específicos.....	15
1.4 Procedimento metodológico.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Insuficiência renal: Conceitos básicos	17
2.1.1 Insuficiência Renal Aguda (IRA): Definição e Características	18
2.1.2 Doença Renal Crônica (DRC): Definição e Estágios.....	19
2.1.3 Fisiopatologia do Dano Renal	20
2.1.4 Tratamentos Convencionais e Suas Limitações	22
2.2 Células-tronco: Conceitos básicos.....	23
2.2.1 Células tronco: características individuais	24
2.2.2 Células-tronco no envelhecimento renal e senescência celular.....	27
2.2.3 Células-tronco e a Insuficiência Renal	29
2.3 Vesículas extracelulares (exossomos) e microRNAs no reparo renal mediado por células-tronco	30
2.4 Terapias combinadas: células-tronco associadas a fatores de crescimento e antioxidantes	31
2.5 Células-tronco derivadas de urina (USCs): uma nova fonte promissora.....	32
2.6 Vias de administração de células-tronco	33
2.7 Fontes de células-tronco mais testadas	34
2.8 Ensaios clínicos em andamento com células-tronco para doenças renais	36
2.9 Biotecnologias associadas à manipulação de células-tronco.....	37
2.10 Barreiras éticas e regulamentares em terapias com células-tronco no Brasil..	38
2.11 Perspectivas futuras para a terapia personalizada com células-tronco.....	40
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos extremamente importantes para a manutenção da homeostasia do organismo, exercem inúmeras funções, como a distribuição de líquidos corporais e eletrólitos, equilíbrio ácido-base e metabolismo fosfo-cálcico. Realizam a filtração e reabsorção do sangue através de estruturas conhecidas como néfrons. Têm funções exócrinas, como a excreção de substâncias através da urina e endócrinas como o auxílio no controle da pressão arterial e a participação na produção eritrocitária (ARGENTE, ALVAREZ, 2021).

A insuficiência renal (IR) ocorre quando os rins perdem a capacidade de desempenhar suas funções essenciais. Ela pode se manifestar de duas formas, Insuficiência Renal Aguda (IRA), caracterizada por uma perda rápida e repentina da função renal (horas ou dias), ou de forma prolongada, Doença Renal Crônica (DRC), que é marcada por um declínio lento e contínuo da filtração glomerular e da função renal por mais de três meses (BRASIL b, 2024; BRASIL e, 2024; BRASIL f, 2023).

Após uma lesão aguda, o rim tem a capacidade de se regenerar, no entanto a recuperação após uma lesão crônica é muito mais complexa, podendo tornar-se irreversível, gerando um colapso renal em estágio terminal, uma condição que necessitará de Terapias Renais Substitutivas (TRS) (TORRICO, HOTTER, JÁTIVA, 2022).

As doenças renais são consideradas um problema crítico de saúde pública, devido ao aumento constante de sua prevalência, à elevada taxa de morbidade associada a mortalidade e aos altos custos envolvidos na manutenção de pacientes crônicos que necessitam TRS, como hemodiálise, diálise peritoneal e/ou transplante renal (BRASIL e, 2024; TORRICO, HOTTER, JÁTIVA, 2022; YUN, LEE, 2019).

Prevenir a progressão das doenças renais, utilizando terapias que preservem suas características e funções, para evitar o tratamento dialítico, tem um impacto positivo na redução de morbimortalidade melhorando significativamente o prognóstico dos casos e o resultado terapêutico (BRASIL b, 2024).

A medicina regenerativa, por meio de terapias com Células-tronco (SCs do inglês, *Stem cell*) surge como uma alternativa inovadora para restaurar a função renal. Estudos demonstram que essas células contribuem para a regeneração e reparação do tecido lesionado em ambos os casos de IRA e DRC (PAN, FAN, 2020).

É primordial compreender o papel das células-tronco, pois essas células têm uma função importante no desenvolvimento, progressão e potencial regeneração dos tecidos lesionados, observado através dos mecanismos complexos de atuação das células nas doenças renais, revelando que, além de promoverem a regeneração tecidual, elas também modulam a resposta imunológica e promovem a manutenção da homeostase renal (MONTENEGRO et al., 2024).

As SCs são células não especializadas que possuem a capacidade de se transformar em diferentes tipos celulares altamente especializados (ZAKRZEWSKI et al., 2019). Elas se distinguem conforme sua origem: células-tronco embrionárias (ESCs - do inglês, *embryonic stem cells*), células-tronco adultas (ASCs do inglês, *adult stem cells*) e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs do inglês, *induced pluripotent stem cells*) e conforme sua potencialidade: células-tronco totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes (LIMA, MORAES, OLIVEIRA, 2022; ZAKRZEWSKI et al., 2019).

As Células-Tronco Mesenquimais (MSCs), que fazem parte das ASCs, são células versáteis, possuem um grande potencial para regeneração, regulam as respostas imunológicas, tanto inatas quanto adaptativas, associadas a várias doenças, inibindo processos pró-inflamatórios e promovendo atividades anti-inflamatórias (HOU et al. 2022; JO et al., 2021; KOU et al., 2022).

Estudos mostraram que os efeitos benéficos das MSCs estão, em parte, ligados à produção de vesículas extracelulares (EVs do inglês, *extracellular vesicles*). As EVs são pequenas estruturas membranosas que contêm proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (Ácido desoxirribonucleico (DNA), Ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), micro ácido ribonucleico (miRNA)) possuem efeitos parácrinos desempenhando papéis importantes na comunicação entre as células (RANGEL et al., 2020; YUN, LEE, 2019).

Pesquisas indicam que essas vesículas possuem propriedades renoprotetoras, regenerativas, antifibrótica, anticalcificação, e apresentam melhora na densidade microvascular cortical e capilar peritubular, promovem a arteriogênese e angiogênese, atenuando o estresse oxidativo e a apoptose resultando na melhora da função renal, além de modularem a resposta imune ativada em várias doenças, como infarto do miocárdio, lesões hepáticas, doenças pulmonares, colite ulcerativa e insuficiência renal (DABROWSKA, 2021; PAN, FAN, 2020).

1.1 Problematização

Um estudo recente revelou que os custos médicos relacionados ao tratamento de pacientes com DRC aumentam consideravelmente à medida que a condição progride. Por exemplo, no estágio G1, o custo anual por paciente gira em torno de R\$ 1.800, enquanto no estágio G5 esse valor ultrapassa R\$ 6.700, devido à maior probabilidade de necessidade de diálise. (BRASIL c, 2024; BRASIL e, 2024).

De acordo com o GBD (do inglês *Global Burden of Disease*/ Carga Global de Doenças), em 2021 a DRC foi responsável por aproximadamente 1,5 milhão de óbitos, assumindo a 28ª posição em causas de morte no mundo.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), na publicação do Boletim Epidemiológico (2024), em escala mundial, a DRC atinge aproximadamente 10% da população. Estimativas adicionais apontam uma prevalência de até 14% na população geral, podendo chegar a 36% entre indivíduos pertencentes a grupos de risco. No Brasil, segundo dados laboratoriais, a prevalência da DRC em adultos é de 6,7%, aumentando três vezes entre aqueles com 60 anos ou mais (BRASIL, 2024).

A alta morbidade associada à DRC está diretamente ligada à necessidade de TRS (TORRICO, HOTTER, JÁTIVA, 2022). Conforme os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2023, cerca de 157.000 brasileiros estão atualmente em terapia, o que corresponde aos estágios G4 e G5 da DRC (BRASIL f, 2024).

Embora os tratamentos tradicionais, como a diálise e o transplante, tenham sido abordagens principais para o tratamento da DRC, apresentam limitações, além de altamente invasivos, tem a possibilidade de complicações pós-transplante. Esses procedimentos são caros e geram um alto custo para a saúde pública. Além disso, a alta taxa de mortalidade associada à IRA exige soluções terapêuticas que acelerem o processo de recuperação (YUN, LEE, 2019).

Diante desta problemática questiona-se: quais são as terapias mais recentes, em fase de testes pré-clínicos e/ou clínicos e aplicações terapêuticas (animais ou humanas) que vêm gerando resultados positivos e promissores para a reparação tecidual renal e regeneração celular nos pacientes com IRA ou DRC?

1.2 Justificativa

As doenças renais são um grupo de distúrbios graves, que podem levar à morte em estágios avançados, especialmente quando o transplante renal não é possível ou é falho. A causa

mais comum de IRA é a lesão por isquemia-reperfusão, que se desenvolve rapidamente se não tratada. Essa condição pode evoluir para a DRC, o que agrava a disfunção renal. Além disso, condições como estenose das artérias renais e síndrome metabólica, podem complicar ainda mais a doença (LELEK, ZUBA-SURMA, 2020).

Com o aumento da prevalência de doenças renais em todo o mundo, alta taxa de morbimortalidade e altos custos econômicos para a saúde pública, explorar a potencialidade das células-tronco, como uma opção viável para restaurar a funcionalidade renal, torna-se fundamental para ampliar as opções terapêuticas disponíveis (YUN, LEE, 2019).

As SCs possuem a capacidade única de se diferenciar em vários tipos celulares e de autorrenovar-se, o que é essencial para a regeneração de tecidos danificados. Além de acelerar a cicatrização e reduzir a inflamação, tornando essas terapias altamente promissoras (ZAKRZEWSKI, 2019). Nesta perspectiva, o papel do biomédico torna-se indispensável para a elaboração e desenvolvimento de novos métodos terapêuticos, menos invasivos, que desacelerem a progressão da doença renal, melhorando a sobrevida do paciente. Assim, a relevância deste estudo será investigar e compreender o potencial das células-tronco na regeneração dos tecidos renais lesionados.

1.3. Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Compreender as abordagens terapêuticas atuais, utilizando células-tronco, para a reparação de tecidos danificados e regeneração celular, em pacientes com insuficiência renal aguda ou doença renal crônica.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Revisar os tipos de células-tronco utilizadas em terapias renais.
- Compreender os mecanismos biológicos envolvidos na regeneração do tecido renal.
- Identificar os desafios e perspectivas futuras para a aplicação de terapias celulares em IRA e DRC.

1.4 Procedimentos Metodológicos

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura exploratória, com abordagem qualitativa. A revisão de literatura é uma análise crítica e sistemática das pesquisas e trabalhos

acadêmicos, já publicados sobre um determinado tema ou problema de pesquisa, caracterizando cada estudo selecionado e avaliando a qualidade deles. A pesquisa exploratória tem o objetivo de desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias, visando a estruturação de problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores, a pesquisa qualitativa, se preocupa com um nível de realidade que não pode ou não deveria ser quantificado, isto é, trabalha com a vertente das crenças e valores de cada indivíduo. Por meio da pesquisa qualitativa, busca-se entender a complexidade de fenômenos, particulares e específicos (CAVALCANTE; OLIVEIRA, 2020).

O objetivo principal foi proporcionar uma base teórica e contextual sobre as células-tronco, com ênfase na terapia celular para o tratamento de lesões renais. A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2024 e no primeiro semestre de 2025, as principais plataformas de busca foram: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Public Medical Database* (PubMed), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *International journal of molecular sciences* (MDPI), focando em artigos publicados entre 2010 e 2025.

Os termos de busca incluíram pesquisas em português e inglês, tais como: "Terapias com células-tronco (*Stem cells therapies*)", "Terapias com células-tronco em pacientes renais (*Stem cell therapies in kidney patients*)", "Terapias com células-tronco em pacientes com insuficiência renal (*Stem cell therapies in patients with renal failure*)", "Terapias regenerativas com células-tronco (*stem cell regenerative therapies*)".

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Insuficiência renal: Conceitos Básicos

Os rins são órgãos vitais que desempenham um papel central na manutenção da homeostase corporal, sendo responsáveis por uma infinidade de funções essenciais que vão muito além da simples produção de urina. Atuam na regulação do equilíbrio hidroeletrolítico, controlando o volume e a composição dos fluidos corporais, no equilíbrio ácido-básico, garantindo a estabilidade do pH sanguíneo. Além disso, exercem funções exócrinas cruciais, eliminando produtos do metabolismo nitrogenado, como ureia e creatinina, e outras toxinas endógenas e exógenas. Realizam funções endócrinas importantes, como a síntese de eritropoetina (essencial para a produção de hemácias), a ativação da vitamina D (fundamental para a saúde óssea) e a produção de renina (crucial na regulação da pressão arterial) (ARGENTE; ÁLVAREZ, 2021).

A insuficiência renal (IR) é definida como a incapacidade dos rins de desempenhar adequadamente suas funções, resultando em desequilíbrios homeostáticos e acúmulo de substâncias tóxicas no organismo. Esta condição pode se manifestar de duas formas principais: aguda ou crônica. A distinção entre essas formas é fundamental, pois possuem etiologias, fisiopatologias, apresentações clínicas e prognósticos diferentes. A perda da função renal impacta em múltiplos sistemas orgânicos, levando a um estado de uremia quando avançada, caracterizado pelo acúmulo de toxinas e manifestações clínicas diversas (BURDMANN et al., 2016).

A manutenção da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é um indicador chave da função renal global, representa o volume de plasma filtrado pelos glomérulos por unidade de tempo e sua redução é um marcador central tanto na insuficiência renal aguda quanto na crônica. A avaliação precisa da TFG, geralmente estimada por meio de fórmulas baseadas na creatinina sérica, idade, sexo e etnia, é essencial para o diagnóstico, estadiamento e monitoramento da

função renal. A redução progressiva da TFG na doença renal crônica, por exemplo, está diretamente associada ao aumento do risco de complicações e mortalidade (LEVEY et al., 2021).

Compreender os fundamentos da função renal normal e os mecanismos que levam à sua falha é essencial para discutir sobre a IR. A complexidade das funções renais e as múltiplas etiologias que podem levar à sua disfunção exigem uma abordagem diagnóstica, terapêutica cuidadosa e individualizada. Os tópicos subsequentes irão abordar as características específicas da insuficiência renal aguda e crônica, aprofundando a compreensão de suas definições, classificações, fisiopatologias e abordagens terapêuticas convencionais (SILVA et al., 2016)

2.1.1 Insuficiência Renal Aguda (IRA): Definição e Características

A Insuficiência Renal Aguda (IRA), termo que tem sido progressivamente substituído por Lesão Renal Aguda (LRA) na literatura médica internacional para melhor refletir o espectro da condição, é definida como uma síndrome clínica caracterizada por um declínio rápido e significativo da função renal. Essa deterioração ocorre em um período de horas a dias e resulta na incapacidade dos rins de manterem a homeostase de fluidos, eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico, além de levar ao acúmulo de produtos nitrogenados, como ureia e creatinina. (PAN; FAN, 2020).

A definição operacional mais aceita globalmente é proposta pela organização *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO – tradução: Doença renal: Melhorando resultados globais), que se baseia em critérios objetivos como o aumento da creatinina sérica ($\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento $\geq 1,5$ vezes o valor basal em 7 dias) e/ou a redução do débito urinário ($< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas). (KADIGO, 2020)

A característica fundamental da LRA é a sua instalação abrupta, contrastando com a natureza insidiosa e progressiva da DRC. A LRA abrange um espectro de gravidade, desde alterações bioquímicas sutis até a perda completa da função renal, exigindo TRS de urgência. Embora seja uma condição potencialmente reversível se a causa subjacente for prontamente identificada e tratada, a LRA está associada a um pior prognóstico, com elevadas taxas de morbidade, mortalidade hospitalar (podendo exceder 50% em pacientes críticos) e risco aumentado de desenvolvimento ou progressão de DRC a longo prazo (MONTENEGRO et al., 2024; SANTOS et al., 2023).

As manifestações clínicas da LRA são frequentemente inespecíficas nas fases iniciais e podem ser mascaradas pela doença de base que deu início a lesão renal. Com a evolução da

disfunção, podem surgir sinais de sobrecarga de volume (edema periférico, congestão pulmonar), distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia, hiponatremia, hiperfosfatemia), acidose metabólica e sintomas urêmicos (anorexia, náuseas, vômitos e alteração do nível de consciência). A oligúria (débito urinário $< 400\text{-}500\text{ mL}/24\text{h}$) é um sinal clássico, mas uma proporção significativa de pacientes (até 50%) pode apresentar LRA não oligúrica, mantendo um débito urinário aparentemente normal, o que pode retardar o reconhecimento da condição (SILVA et al., 2016)

A classificação etiológica tradicional da LRA divide as causas em três categorias principais: pré-renal, renal (ou intrínseca) e pós-renal. A LRA pré-renal é a forma mais comum em pacientes hospitalizados e resulta da hipoperfusão renal (diminuição do fluxo sanguíneo para os rins) devido a condições como depleção de volume, choque circulatório, insuficiência cardíaca ou sepse, sem danos estruturais inicial ao parênquima renal (SANTOS, 2023).

A LRA renal intrínseca envolve lesão direta às estruturas renais, sendo a necrose tubular aguda (NTA), de causa isquêmica ou nefrotóxica, a etiologia mais frequente; outras causas incluem glomerulonefrites, nefrite intersticial aguda e doenças vasculares renais. A LRA pós-renal é causada pela obstrução do fluxo urinário em qualquer nível do trato urinário (ureteres, bexiga, uretra), levando ao aumento da pressão hidrostática retrógrada e comprometimento da filtração glomerular. A identificação correta da etiologia é fundamental para direcionar o tratamento e otimizar as chances de recuperação da função renal (GUO et al., 2022)

2.1.2 Doença Renal Crônica (DRC): Definição e Estágios

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pela presença de anormalidades na estrutura ou função renal que persistem por mais de três meses, acarretando implicações para a saúde geral do indivíduo. A definição operacional, estabelecida por consensos internacionais como o KDIGO, baseia-se na constatação de marcadores de dano renal (como albuminúria persistente, alterações no sedimento urinário, anomalias eletrolíticas ou tubulares, alterações histológicas ou estruturais em exames de imagem, ou histórico de transplante renal) e na redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) para um valor inferior a $60\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, mantida por pelo menos três meses (LEVEY et al., 2021).

A DRC representa um significativo problema de saúde pública em escala global, com prevalência crescente associada ao envelhecimento da população e ao aumento da incidência de fatores de risco como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Caracteriza-se por uma perda funcional renal progressiva e, na maioria dos casos, irreversível. Esta deterioração

gradual leva ao desenvolvimento de um conjunto complexo de complicações sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares (principal causa de mortalidade nesses pacientes), anemia, distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO), desnutrição e acúmulo de toxinas urêmicas, que impactam severamente a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes (BRASIL, 2024d).

Com o objetivo de uniformizar a classificação, estratificar o risco de progressão e complicações, e orientar o manejo clínico, a DRC é classificada em estágios baseados primariamente no nível da Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e na magnitude da albuminúria. A TFGe, calculada a partir de equações que utilizam a creatinina sérica, idade, sexo e, em algumas fórmulas, a etnia, é o indicador mais utilizado para quantificar a função renal global. Os estágios da DRC segundo a TFG (em mL/min/1,73m²) são: Estágio G1 (TFGe $\geq$ 90, com marcadores de dano renal); Estágio G2 (TFGe 60-89, com marcadores de dano renal); Estágio G3a (TFGe 45-59); Estágio G3b (TFGe 30-44); Estágio G4 (TFGe 15-29); e Estágio G5 (TFGe $<$ 15 ou em diálise), correspondendo à falência renal (KDIGO, 2024).

A avaliação da albuminúria, quantificada pela Relação Albumina/Creatinina (RAC) em amostra isolada de urina, é um componente essencial na classificação e prognóstico da DRC. A albuminúria reflete o dano glomerular e é um fator de risco independente e potente para a progressão da doença renal e para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos (PRASAD; BALI; TIKARIA, 2023).

As categorias de albuminúria (em mg/g) são: A1 (RAC $<$ 30, normal a levemente aumentada); A2 (RAC 30-300, moderadamente aumentada, anteriormente denominada microalbuminúria); e A3 (RAC $>$ 300, severamente aumentada, anteriormente denominada macroalbuminúria). A combinação da categoria de TFG (G1-G5) com a categoria de albuminúria (A1-A3) permite uma estratificação de risco mais precisa (mapa de calor prognóstico KDIGO), auxiliando na definição da frequência de monitoramento e na intensidade das intervenções terapêuticas (LEVEY et al., 2021; KDIGO, 2024).

2.1.3 Fisiopatologia do Dano Renal

A fisiopatologia da lesão renal, tanto na sua forma aguda quanto crônica, é um processo multifacetado que envolve uma ampla gama de mecanismos celulares e moleculares interconectados. Independentemente da injúria inicial, seja ela isquêmica, tóxica, infecciosa, imunológica ou hemodinâmica, vias comuns de dano tecidual e progressão são frequentemente ativadas, resultando na perda da função renal. Elementos centrais nesse processo incluem

inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, alterações hemodinâmicas intrarrenais, morte celular e, finalmente, fibrose (LIU et al., 2022).

A inflamação desempenha um papel crucial desde as fases iniciais da lesão renal. A ativação de células imunes residentes e o recrutamento de leucócitos circulantes (neutrófilos, macrófagos, linfócitos) para o parênquima renal levam à liberação de muitos mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, como o Fator de Necrose tumoral- α (TNF- α), Inter leucina-1 β (IL-1 β), Inter leucina-6 (IL-6) e quimiocinas. Essa resposta inflamatória, embora essencial para a defesa e reparo inicial, pode tornar-se desregulada e persistente, especialmente na DRC, contribuindo para a perpetuação do dano celular, disfunção microvascular e progredindo para a fibrose (NIE et al., 2025).

O estresse oxidativo, definido como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas antioxidantes endógenos, é outro mecanismo fundamental na patogênese do dano renal. O excesso de EROs, gerado em condições como isquemia-reperfusão, hiperglicemia ou exposição a nefrotoxinas, causa danos diretos a componentes celulares vitais, como lipídios de membrana, proteínas e DNA. Além disso, o estresse oxidativo amplifica a resposta inflamatória e contribui diretamente para a apoptose de células renais e para a ativação de vias pró-fibróticas (SANTOS et. al., 2024).

Alterações hemodinâmicas intrarrenais são particularmente relevantes na progressão da DRC. A perda de néfrons funcionantes induz mecanismos compensatórios nos néfrons remanescentes, especialmente a hiperfiltração glomerular e a hipertensão intraglomerular. Essas adaptações, embora mantenham a TFG global em fases iniciais, impõem um estresse mecânico e metabólico crônico aos glomérulos e túbulos remanescentes, acelerando a esclerose glomerular, a proteinúria e a perda funcional subsequente. A ativação inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) geralmente acompanha e exacerba essas alterações hemodinâmicas nocivas (OLIVEIRA et al., 2019).

A fibrose renal, caracterizada pelo acúmulo excessivo e desorganizado de matriz extracelular (principalmente colágenos) no interstício e nos glomérulos, representa a via final comum para a maioria das doenças renais progressivas, levando à destruição da arquitetura normal do parênquima e à perda irreversível da função. Miofibroblastos ativados são as células efetoras primárias na produção da matriz fibrótica. Fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Transformador beta 1 (TGF- β 1), desempenham um papel central na ativação desses miofibroblastos e na indução da síntese de matriz. A persistência da inflamação e a hipóxia crônica também contribuem significativamente para a fibrogênese (KOU et al., 2022; LIU, 2011).

A compreensão desses mecanismos fisiopatológicos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem não apenas tratar os sintomas, mas também interromper ou reverter a progressão do dano renal.

2.1.4 Tratamentos convencionais e suas limitações

O manejo terapêutico da IR, seja aguda ou crônica, depende fundamentalmente da causa subjacente, da gravidade da disfunção e da presença de complicações. As abordagens convencionais visam primariamente dar suporte à função renal perdida, controlar os distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos associados, e, na DRC, retardar a progressão da doença e tratar as comorbidades. No entanto, essas terapias apresentam limitações intrínsecas significativas (KDIGO, 2024).

Na LRA, o tratamento inicial foca na otimização hemodinâmica, na correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básico, na suspensão de agentes nefrotóxicos e no tratamento da causa de base (por exemplo, sepse ou obstrução). O manejo conservador inclui monitoramento rigoroso do balanço hídrico e da função renal. Quando ocorrem complicações graves e refratárias ao tratamento clínico, como hipercalemia severa, acidose metabólica grave, sobrecarga volêmica refratária a diuréticos ou uremia sintomática, a TRS aguda torna-se necessária (hemodiálise intermitente, terapias contínuas como hemodiafiltração venovenosa contínua - CVVHDF, ou diálise peritoneal) (MONTENEGRO et al., 2024).

Embora a TRS possa salvar vidas, ela não trata a lesão renal subjacente e está associada a complicações próprias, como hipotensão, distúrbios eletrólíticos e infecções relacionadas ao acesso. No contexto da DRC, o tratamento convencional nas fases G1 a G4 visa primordialmente retardar a progressão da perda funcional e prevenir ou tratar as complicações (KDIGO, 2013).

As estratégias incluem o controle estrito da pressão arterial (idealmente com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona - SRAA), controle glicêmico otimizado em diabéticos, manejo da proteinúria, restrição de sódio, tratamento da anemia com agentes estimuladores da eritropoiese e ferro, e manejo dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo com quelantes de fósforo e análogos da vitamina D. Apesar dessas medidas, muitos pacientes progridem para o estágio G5 (falência renal) (LEVEY et al., 2021).

Quando a DRC atinge o estágio terminal (G5), as opções de TRS são a diálise (hemodiálise - HD ou diálise peritoneal - DP) ou o transplante renal. A HD e a DP são terapias de suporte vital que removem produtos nitrogenados, excesso de eletrólitos e fluidos, mas não

substituem integralmente as funções renais, como as endócrinas e metabólicas. Ambas as modalidades estão associadas a uma carga significativa de tratamento para o paciente (sessões frequentes de HD ou trocas diárias na DP), restrições dietéticas, impacto psicossocial e uma série de complicações, incluindo infecções, problemas de acesso (vascular ou peritoneal), doenças cardiovasculares aceleradas e mortalidade elevada. A qualidade de vida dos pacientes em diálise é frequentemente comprometida (BRASIL, 2024b).

O transplante renal é considerado a terapia de escolha para pacientes elegíveis com DRC G5, oferecendo melhor sobrevida e qualidade de vida em comparação à diálise crônica. O transplante restaura de forma mais completa a função renal. Contudo, suas limitações são substanciais: a principal é a escassez de órgãos de doadores (vivos ou falecidos), resultando em longos tempos de espera. Além disso, o procedimento cirúrgico acarreta riscos, e a necessidade de imunossupressão vitalícia para prevenir a rejeição do enxerto expõe o paciente a um risco aumentado de infecções, neoplasias, diabetes pós-transplante e toxicidade medicamentosa. A rejeição crônica mediada por anticorpos continua sendo um desafio importante, limitando a longevidade do enxerto em muitos casos (BRASIL, 2024b; BRASIL, 2024d; GUO et al., 2022).

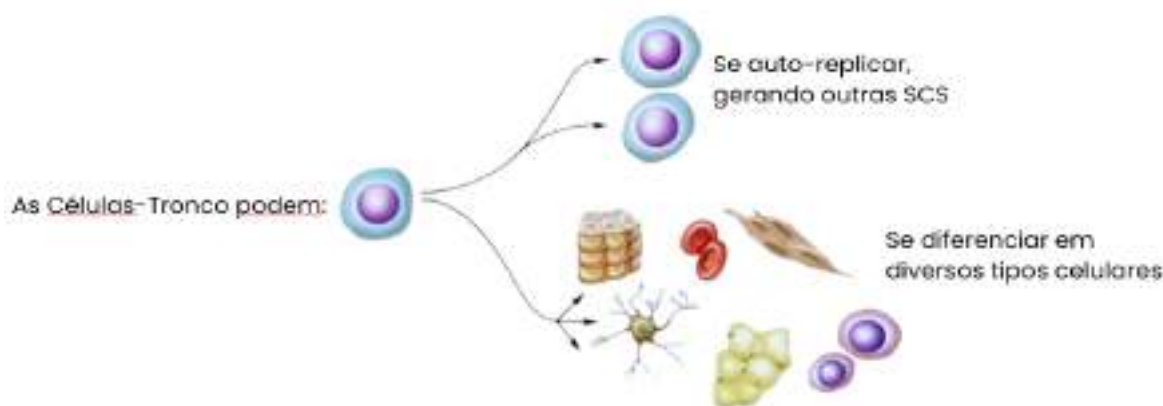
Essas limitações inerentes aos tratamentos convencionais impulsionam a pesquisa por abordagens terapêuticas inovadoras, como as terapias celulares, na busca por regeneração renal e melhor resultado para os pacientes.

2.2 Células-tronco: Conceitos básicos

As SCs, também conhecidas como estaminais, constituem a fonte primordial de todas as outras células do corpo, possuem a capacidade de originar qualquer tipo de célula especializada, sendo responsável pela diferenciação celular. O corpo humano é constituído por milhares de células, que se diferenciam para formar os aproximadamente 216 subtipos de tecidos que o compõem. As SCs se distinguem das demais células, por serem não especializadas, ou seja, ainda não estão comprometidas morfológicamente ou funcionalmente com nenhum tipo celular (HUANG, YANG, 2021).

Possuem a habilidade de se replicar por longos períodos, mantendo-se em estado indiferenciado, permitindo que um pequeno grupo dê origem a uma grande quantidade de células semelhantes, bem como a capacidade de se transformar em células especializadas, pertencentes a tipos específicos de tecidos quando necessário (ZAKRZEWSKI et al., 2019).

Na figura 1 observa-se a replicação das células tronco e seu potencial de diferenciação.

Figura 1: Potencial de replicação das células-tronco

Fonte: Adaptado de Brasil d, (2024).

2.2.1 Células tronco: características individuais

As SCs podem ser classificadas em dois grandes grupos, quanto a sua potencialidade: células-tronco totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes; e quanto sua origem de extração: células-tronco embrionárias (ESCs - do inglês, *embryonic stem cells*), células-tronco adultas (ASCs do inglês, *adult stem cells*) e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs do inglês, *induced pluripotent stem cells*) (LIMA, MORAES, OLIVEIRA, 2022; ZAKRZEWSKI et al., 2019).

As células-tronco Totipotentes, assim como o próprio nome sugere (do latim "*totus*", que significa "todo", e potente), podem gerar todo tipo de tecido do corpo, como um organismo totalmente funcional, o sistema nervoso central e periférico. Origina-se a partir da fecundação do espermatozoide com o óvulo (zigoto) e vai até a fase de mórula (BRASIL, 2024a).

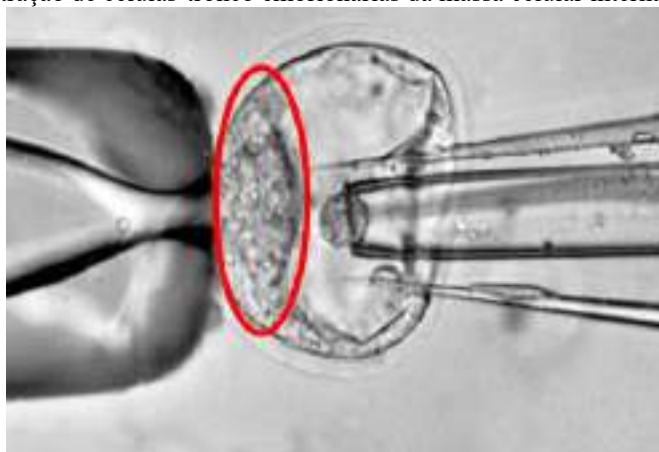
Possuem o maior potencial de diferenciação, podendo gerar qualquer um dos três folhetos embrionários (endoderme, mesoderme e ectoderme), bem como, os anexos embrionários (Âmnio, alantoide e placenta), por este motivo são consideradas segundo sua origem, células-tronco embrionárias, entre os dias três e quatro após a fecundação estas células desaparecem originando as células pluripotentes (HUANG, YANG, 2021).

As células-tronco pluripotentes são muito estudadas devido sua ampla capacidade de proliferação e plasticidade. Elas podem dar origem a células das três camadas germinativas, no entanto, não geram células de estruturas extraembrionárias, não originando, portanto, um organismo por completo. São consideradas conforme sua origem, também como ESCs, extraídas da massa celular interna do blastocisto (parte circulada em vermelho na figura 2), podendo ser observadas entre os dias quatro e cinco do desenvolvimento embrionário e são

capazes de se diferenciar em qualquer célula adulta, são capazes de gerar todos os órgãos e tecidos do organismo (PAN, FAN, 2020; ZHANG et al., 2024).

Quando são extraídas do seu ambiente embrionário normal e cultivadas em condições apropriadas, estas células dão origem a células que se proliferam indefinidamente. No entanto, ao serem removidas, frequentemente o embrião deixa de se desenvolver, o que devido às questões bioéticas este processo segue rigorosos parâmetros de manipulação. Segundo as diretrizes da Sociedade Internacional de Pesquisa com células-tronco (ISSCR- do inglês, *International Society for Stem Cell Research*) as ESCs devem ser obtidas de embriões humanos reproduzidos por fertilização *in vitro* (FIV), que não foram utilizados no procedimento de reprodução assistida, devem ser embriões inviáveis ou que tenham sido mantidos congelados por mais de três anos (LOVELL-BADGE et al., 2021).

Figura 2: Extração de células-tronco embrionárias da massa celular interna do blastocisto



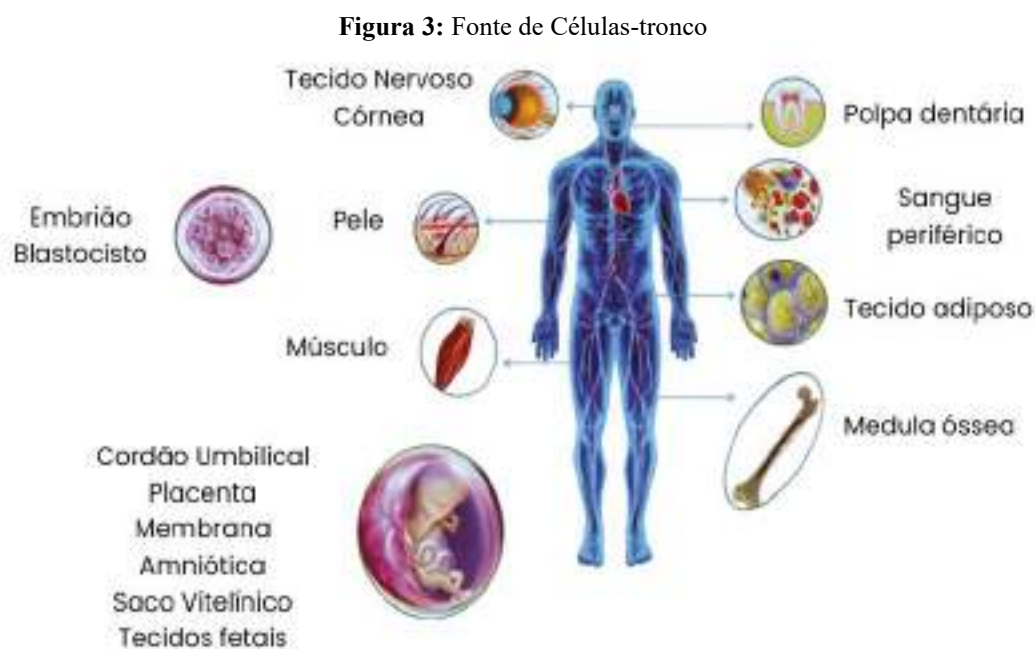
Fonte: Brasil d, (2024).

As células-tronco multipotentes, se diferenciam de uma única camada germinativa em vários tipos específicos de células. São encontradas tanto no embrião após o sexto dia de fecundação como no indivíduo adulto. Geram apenas alguns tipos de tecidos, cada SC se multiplica em células de várias linhagens, originando apenas células dos tecidos que as compõe, a exemplo, as SC da medula óssea, dão origem aos condrócitos, osteoblastos e adipócitos; as células neurais originam, oligodendrócitos e astrócitos; as células da epiderme, originam os queratinócitos; as células-tronco hematopoiéticas (HSCs), originam as diferentes linhagens celulares linfoides e mieloides (ZAKRZEWSKI et al., 2019; ZHANG et al., 2024).

As SCs multipotentes são consideradas segundo sua origem, adultas ou somáticas em virtude de estarem envolvidas na manutenção dos tecidos, sendo responsáveis pela recuperação de órgãos lesionados. São encontradas em diversos tecidos e órgãos, como por exemplo, na

medula óssea, tecido adiposo, sangue do cordão umbilical e sangue menstrual, fígado, medula espinhal, polpa dentária, músculo esquelético, vasos sanguíneos, pâncreas, córnea, retina e cérebro (KOU et al., 2022).

As células-tronco hematopoiéticas (HSCs, do inglês, *Hematopoietcs Stem cells*), derivadas da medula óssea foram as primeiras SCs adultas a serem caracterizadas. Posteriormente conseguiu-se isolar outro tipo de célula-tronco adulta também da medula óssea, as mesenquimais (MSCs do inglês, *mesenchymal stem cells*) e que atualmente são as mais estudadas nas aplicações pré-clínicas e clínicas (ZAKRZEWSKI et al., 2019). Na figura 3 observam-se as principais fontes de células-tronco encontradas em diferentes fases do desenvolvimento humano.



Fonte: Adaptado de BRASIL a, (2024).

As células-tronco oligopotentes podem se diferenciar em apenas alguns tipos de células, dependendo do tecido que em que estão inseridas, elas originam apenas uma linhagem celular, como as células mieloides ou linfoides. Diferente das células-tronco unipotentes, que tem o menor potencial de diferenciação e só podem se replicar em um único tipo específico de tecido, o que definirá se será um tecido hepático, osso ou sangue. Como exemplo, células satélites do músculo esquelético (ZHANG et al., 2024).

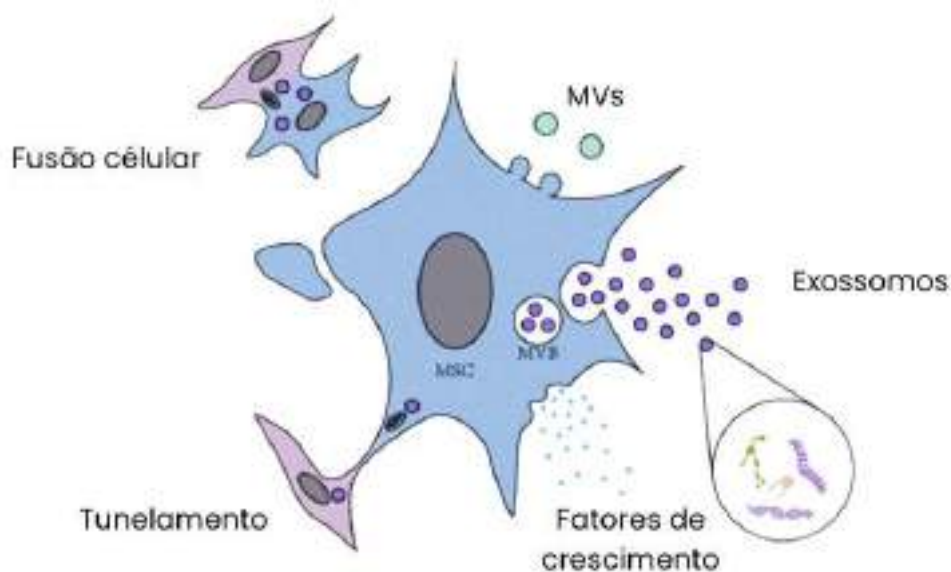
As células-tronco pluripotentes induzidas são células-tronco adultas, reprogramadas em laboratório (*In vitro*) para seu estado embrionário, podendo ser observadas na figura 4 (ZAKRZEWSKI et. al., 2019).

danificadas, mas também modulam o microambiente através da secreção de fatores tróficos e vesículas extracelulares (EVs), que podem reprogramar células senescentes e estimular a regeneração tecidual (KOU et al., 2022, RANGEL et al., 2020). Estudos experimentais mostraram que a administração de MSCs em modelos de envelhecimento renal resultou em melhora da função glomerular, redução da inflamação e da deposição de matriz extracelular impedindo a evolução de IRA para DRC (MONTENEGRO et. al., 2024; TORRICO; HOTTER; JÁTIVA, 2022).

Adicionalmente, evidências indicam que a terapia com SCs pode modular vias celulares envolvidas na senescência, como a via p53/p21 e p16INK4a/Rb, associadas à parada do ciclo celular e apoptose. Em modelos murinos idosos com insuficiência renal, as MSCs restauraram a expressão de genes relacionados à autofagia e à proteção celular, como SIRT1 e Klotho, contribuindo para a reversão parcial da senescência renal (MIJIT et al., 2020; NIE et al., 2025).

Portanto, o uso de células-tronco em terapias antienvelhecimento representa uma abordagem promissora não apenas para restaurar a função renal em pacientes geriátricos, mas também para retardar a progressão da doença renal crônica relacionada à idade. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para validar sua eficácia, segurança e viabilidade a longo prazo, especialmente considerando os desafios imunológicos e a heterogeneidade celular em pacientes idosos (GUO et al., 2022; ZHANG et al., 2024). Na figura 5 visualiza-se uma célula-tronco mesenquimal, e suas formas de conexões intercelular através das EVs e microvesículas da célula.

Figura 5: Células-tronco mesenquimais



Fonte: Adaptado de Huang, Yang (2021).

2.2.3 Células-tronco e a Insuficiência Renal

A aplicação das MSCs no tratamento de doenças renais tem sido alvo de inúmeros estudos, que buscam avaliar a segurança e a eficácia dessa abordagem terapêutica. A versatilidade das MSCs, aliada à sua capacidade de imunomodulação e reparo tecidual, as torna atrativas para o tratamento de uma ampla gama de condições renais. Embora o mecanismo de ação exato ainda seja objeto de investigação, os resultados preliminares são promissores e indicam que as MSCs podem representar uma nova opção terapêutica para pacientes com doenças renais tanto agudas quanto crônicas (YUN, LEE, 2019).

Pesquisadores têm investigado os benefícios das células-tronco no tratamento da insuficiência renal aguda e crônica. A terapia com MSCs apresentou benefícios em estudos pré-clínicos, atuando por mecanismos como efeitos anti-inflamatórios, antiapoptóticos, antioxidantes, antifibróticos, imunomoduladores e pró-angiogênicos (RANGEL et al., 2020, YUN, LEE, 2019).

A comunidade científica internacional estabeleceu em 2006, critérios específicos para identificar as MSCs humanas, como por exemplo, baseadas em sua adesão à superfícies plásticas, expressões de marcadores moleculares característicos e potencial de diferenciação em células ósseas, adiposas e cartilaginosas (LELEK, ZUBA-SURMA, 2020).

Um estudo de meta-análise, realizado em 2020, avaliou o efeito terapêutico de MSCs em roedores com insuficiência renal aguda e crônica, provocada por clampeamento do pedículo renal, isquemia-reperfusão, quimioterapia (cisplatina) e transplante renal, produzindo efeito satisfatório para a regeneração renal (RANGEL et al., 2020).

Observou-se, que o ambiente inflamatório, pode impactar diretamente a sobrevivência e a incorporação das MSCs no tecido lesionado (SHI et al., 2018). Em humanos, a terapia demonstrou ser segura e eficaz indicando que a terapia com MSCs derivada de tecidos como a medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo, podem diminuir os níveis de creatinina e melhorar a produção de urina em pacientes com LRA, oferecendo uma alternativa promissora para tratamentos convencionais (KOU et al.2022; YUN, LEE, 2019).

Uma pesquisa de Rus e colaboradores (2021), demonstra que a ativação da inflamação proporciona o aumento de monócitos periféricos e polarização inflamatória de macrófagos, células que atuam na defesa do corpo e na manutenção do equilíbrio do sistema renal. Inibiram o processo inflamatório com a diminuição de citocinas pró-inflamatórias e secreção abundante de fator de crescimento epidérmico e endotelial vascular. A proteção renal efetivada pelos macrófagos na LRA evidenciada no estudo de Yun e Lee (2019), promoveu a recuperação do

tecido tubular danificado, melhoria da filtração glomerular e o aumento da regeneração das células renais. Esses efeitos benéficos foram observados em um modelo experimental de LRA induzida por falta de oxigenação nos rins (YUN, LEE, 2019).

Além disso, muitas células imunes inatas incluindo mastócitos, neutrófilos, células supressoras derivadas de células mielóides, células dendríticas e células *Natural Killer* (NK), estão envolvidas em uma lesão de isquemia-reperfusão (PAN, FAN, 2020, SHI et al., 2018).

A DRC apresenta mais desafios no uso de terapias regenerativas do que a LRA devido à natureza progressiva dessa doença e a formação de fibrose. As causas mais comuns da DRC são a Diabetes Mellitus seguido por glomerulonefrite, hipertensão arterial e doença renal policística, com tabagismo, histórico familiar de insuficiência renal, obesidade, ≥ 60 anos de idade (EIRIN, LERMAN 2021; YUN, LEE, 2019).

No diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hiperglicemia crônica desencadeia uma cascata de eventos patológicos que culminam na Nefropatia diabética. O estresse oxidativo, caracterizado pela produção excessiva de radicais livres e inflamação, ativa as células imunes e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, promovendo uma transição epitelial-mesenquimal (EMT do inglês, *epithelial-mesenchymal transition*), na qual ativa os miofibroblastos e a produção de colágeno, exacerbando a fibrose renal (BIRTWISTLE, CHEN, POLLOCK, 2021, EIRIN, LERMAN, 2021).

O TGF- β desempenha um papel importante na regulação desse processo, sua ativação estimula a síntese de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, resultando na perda progressiva da função renal e no desenvolvimento da DRC (BIRTWISTLE, CHEN, POLLOCK, 2021).

2.3 Vesículas extracelulares (exossomos) e microRNAs no reparo renal mediado por células-tronco

Os exossomos, um subtipo de vesículas extracelulares (EVs), desempenham um papel central na mediação dos efeitos terapêuticos das células MSCs. Essas estruturas nanométricas, com diâmetro entre 30 e 150 nm, são liberadas por quase todos os tipos celulares e contêm uma rica variedade de biomoléculas, incluindo proteínas, lipídios, mRNAs e microRNAs (miRNAs), que exercem ações parácrinas sobre células-alvo, promovendo processos regenerativos, imunomodulatórios e anti-fibróticos (GRANGE et al., 2019).

Dentre esses componentes, os microRNAs têm despertado especial atenção por seu papel na regulação pós-transcricional de genes relacionados à inflamação, apoptose e fibrose,

processos intimamente ligados à fisiopatologia da insuficiência renal. O miR-21, por exemplo, é um dos principais reguladores do estresse oxidativo e da transição epitélio-mesenquimal (EMT), estando associado à progressão da fibrose renal. A modulação de sua expressão por exossomos derivados de MSCs tem demonstrado efeito antifibrótico significativo (DABROWSKA et al., 2021).

Estudos experimentais indicam que os exossomos oriundos de MSCs são capazes de transferir microRNAs funcionais para células tubulares renais danificadas, promovendo sua proliferação e reduzindo a apoptose. O miR-29 e o miR-200 são dois exemplos notáveis envolvidos na inibição da deposição de matriz extracelular e reversão da transição epitélio mesenquimal, mecanismos diretamente ligados à regeneração do parênquima renal (PAN; FAN, 2020).

Além dos efeitos diretos sobre as células renais, os exossomos também influenciam o microambiente inflamatório. Eles promovem a polarização de macrófagos para o fenótipo M2 (anti-inflamatório), aumentam a liberação de Inter leucina-10 (IL-10) e reduzem o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Inter leucina-6 (IL-6) (Pró-inflamatória), favorecendo a recuperação tecidual. Grange et al. (2019) observaram que a administração de exossomos derivados de MSCs em modelos animais de nefropatia diabética levou à significativa melhora da função renal, com redução de creatinina sérica e proteinúria (GRANGE et al., 2019).

Dessa forma, os exossomos e seus conteúdos, especialmente os miRNAs, têm se mostrado ferramentas promissoras em terapias renais regenerativas, podendo representar uma alternativa mais segura e eficaz ao uso direto de células-tronco, com menores riscos de tumorigenicidade e rejeição imunológica (RANGEL et al., 2020).

2.4 Terapias combinadas: células-tronco associadas a fatores de crescimento e antioxidantes

O uso isolado de células-tronco, embora promissor, ainda enfrenta desafios, como baixa taxa de sobrevivência no tecido lesionado, resposta inflamatória hostil e resistência ao microambiente patológico. Nesse contexto, terapias combinadas com fatores de crescimento, proteínas reguladoras e antioxidantes têm demonstrado potencial para maximizar os efeitos regenerativos das células-tronco em tecidos renais danificados, tanto em modelos agudos quanto crônicos (FRANCO et al., 2022).

Dentre os fatores mais investigados está a proteína Klotho, considerada um marcador antienvelhecimento e associada à homeostase mineral e inibição da fibrose renal. Estudos

demonstram que a coadministração de MSCs com Klotho aumenta significativamente a recuperação da função renal, promovendo a regeneração do epitélio tubular, reduzindo o estresse oxidativo e a apoptose, além de regular negativamente a via Fator de transformação de Crescimento Beta 1/ Smad (TGF- β 1/Smad), envolvida na progressão da fibrose (FRANCO et al., 2022; ZHANG et al., 2024).

Outros fatores de crescimento como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento epidérmico (EGF) também têm sido combinados com SCs para estimular angiogênese, proteger as células endoteliais e promover reparação tubular. Essa abordagem tem mostrado efeitos sinérgicos, principalmente em modelos de lesão por isquemia-reperfusão, em que a regeneração microvascular é crítica para o restabelecimento da função renal (RANGEL et al., 2020; PAN; FAN, 2020).

Além disso, terapias combinadas com antioxidantes naturais, como o resveratrol, a curcumina e a N-acetilcisteína, têm sido utilizadas para modular o ambiente oxidativo do rim lesionado. Essas substâncias atenuam os danos causados por espécies reativas de oxigênio, facilitam a sobrevivência das SCs no sítio da lesão e melhoram sua capacidade regenerativa. Em estudos com modelos de nefropatia diabética e toxicidade induzida por cisplatina, observou-se que essas combinações resultaram em menor apoptose, menor fibrose intersticial e maior proliferação de células tubulares (SINGH; SINGH, 2023).

A integração de diferentes agentes terapêuticos com células-tronco representa uma estratégia inovadora e promissora no cenário da medicina regenerativa. Ao combinar propriedades antioxidantes, angiogênicas e antifibróticas com a plasticidade celular das SCs, é possível superar limitações das abordagens convencionais e acelerar a recuperação da função renal (DABROWSKA et al., 2021).

Entretanto, apesar dos resultados animadores, mais ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para definir as melhores combinações, doses, vias de administração e o momento ideal da intervenção, visando a translação dessas terapias para a prática clínica de forma segura e eficaz (RANGEL et al., 2020).

2.5 Células-tronco derivadas de urina (USCs): uma nova fonte promissora

As células-tronco derivadas de urina (USCs – do inglês *Urine-Derived Stem Cells*) representam uma fonte inovadora, não invasiva, acessível e economicamente viável para a obtenção de células com potencial terapêutico. Essas células foram inicialmente isoladas de amostras de urina humana e demonstraram propriedades semelhantes às MSCs, com capacidade

de diferenciação em múltiplas linhagens celulares, incluindo osteogênica, condrogênica, adipogênica e até mesmo epitelial renal (BENTO et al., 2020).

O interesse pelas USCs no contexto da regeneração renal tem aumentado significativamente nos últimos anos, especialmente devido à facilidade de coleta e à ausência de procedimentos invasivos, como punção ou cirurgia, para sua obtenção. Essa característica é particularmente vantajosa em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades renais, que podem apresentar restrições à coleta de células-tronco de medula óssea ou tecido adiposo (LIU et al., 2023).

As USCs apresentam um perfil imunofenotípico compatível com as MSCs, sendo positivas para marcadores como CD29, CD73, CD90 e CD105, e negativas para CD34, CD45 e HLA-DR. Estudos experimentais demonstraram que essas células são capazes de modular a resposta inflamatória, reduzir a fibrose renal e melhorar a função glomerular em modelos de lesão renal aguda e crônica. Além disso, as USCs secretam vesículas extracelulares ricas em microRNAs e fatores tróficos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que favorecem a regeneração do tecido renal (ZHANG et al., 2024).

Outro aspecto relevante é o potencial uso das USCs na medicina personalizada. Por serem obtidas de forma autóloga (do próprio paciente), essas células minimizam o risco de rejeição imunológica e evitam barreiras éticas associadas ao uso de células embrionárias. Em modelos animais, a administração de USCs resultou em atenuação da inflamação, redução da apoptose tubular e melhora na taxa de filtração glomerular (BENTO et al., 2023).

Portanto, as células-tronco derivadas de urina despontam como uma alternativa viável e promissora para aplicações terapêuticas renais, com vantagens práticas e biológicas significativas. Pesquisas adicionais são necessárias para padronizar os protocolos de isolamento, expansão e aplicação clínica dessas células, mas os resultados iniciais são bastante encorajadores para sua futura incorporação em protocolos regenerativos (LIU et al., 2023).

2.6 Vias de administração de células-tronco

A eficácia das terapias celulares com células-tronco mesenquimais (MSCs) está diretamente relacionada à via de administração utilizada, uma vez que esta influencia a biodistribuição, a sobrevivência e a incorporação das células no tecido renal lesionado. A escolha da via ideal ainda é objeto de debate na literatura científica, considerando aspectos como a lesão renal específica, os efeitos sistêmicos desejados e a segurança do procedimento (RANGEL et al., 2020).

As vias mais comumente investigadas incluem a **intravenosa (IV)**, **intra-arterial (IA)**, **intrarenal (IR)**, **intraperitoneal (IP)**, **intramuscular (IM)** e **subcutânea (SC)**. A administração IV é a mais utilizada em estudos clínicos pela facilidade técnica e menor risco invasivo, porém, estudos mostram que boa parte das MSCs pode ficar retida nos pulmões ou ser sequestrada por outros órgãos, reduzindo sua chegada aos rins (YUN; LEE, 2019).

Por outro lado, a **via intra-arterial**, especialmente pela artéria renal, tem demonstrado maior eficiência na entrega direta das células ao parênquima renal, proporcionando melhores resultados em modelos de lesão isquêmica e glomerulonefrite. Contudo, essa via exige maior controle técnico e pode representar risco aumentado de microembolização ou danos vasculares locais (EIRIN; LERMAN, 2021).

A **administração intrarrenal**, feita diretamente no parênquima renal, oferece alta taxa de retenção celular no tecido-alvo e resultados regenerativos significativos. Apesar disso, seu uso é mais comum em modelos experimentais e em protocolos cirúrgicos, sendo menos aplicável à rotina clínica devido à sua natureza invasiva e necessidade de anestesia e laparotomia (PAN; FAN, 2020).

Em contrapartida, vias **extravascularizadas**, como a intraperitoneal e subcutânea, têm demonstrado ser alternativas viáveis e práticas, principalmente em modelos pré-clínicos. A via intraperitoneal, por exemplo, mostrou boa absorção sistêmica, com benefícios em casos de insuficiência renal induzida por toxinas, além de ser bem tolerada em termos imunológicos (RANGEL et al., 2020).

Assim, a definição da via ideal deve considerar fatores como o estágio da lesão renal (aguda ou crônica), a etiologia da doença renal, a presença de comorbidades, o perfil imunológico do paciente e a logística clínica. Novas tecnologias de rastreamento in vivo, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com células marcadas, têm auxiliado na avaliação precisa da biodistribuição e viabilidade celular, contribuindo para o aprimoramento das terapias regenerativas com SCs e proporcionando terapias mais assertivas e individualizadas (ZHANG et al., 2024).

2.7 Fontes de células-tronco mais testadas

Tal como a via de administração das SCs, um dos aspectos igualmente importantes para a realização da terapia é a definição da fonte de SCs, sejam derivadas de doadores alogênicos ou autólogos, cada fonte celular promove uma biodistribuição diferente na área lesionada, alterando a eficácia terapêutica testada. Em um estudo realizado recentemente, por Pereira et al

(2023), foram identificados os seguintes efeitos terapêuticos quanto à fonte celular utilizada, que podem ser observados nos quadros 1 e 2.

Quadro 1- Eficácia das células-tronco

Tipos de Células	Eficácia
Células Tronco mesenquimais	Efeitos reparadores e protetores na lesão renal ¹
Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco Mesenquimais	Melhora na função renal e favoreceu o status das células imunológicas dos pacientes ²
Células Tronco Mesenquimais	Melhora na função renal ³
Células Tronco Mesenquimais e Proteína Klotho	Melhora da proteinúria e dos níveis de creatinina sérica, diminuição do estresse oxidativo e da apoptose no tecido renal ⁴
Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco Mesenquimais	Reduz a apoptose, inflamação e oxidação e aumenta a proliferação de células tubulares após uma lesão tóxica, promovendo assim a reparação renal ⁵
Células Progenitoras Endoteliais	Reduz o desenvolvimento e a progressão da DRC, pela diminuição da proteína urinária e da ureia ⁶
Células Tronco Mesenquimais	Reparo de tecidos e substituição de tecidos danificado ⁷
Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco	Reduz significativamente o dano às células tubulares epiteliais e a apoptose ⁸
Células Tronco Mesenquimais	Secreção de fatores de crescimento, antiapoptóticos e anti-inflamatório ⁹
Células Tronco Pluripotentes	Minimiza o impacto da DRC nos sintomas gerais ¹⁰
Células Tronco Mesenquimais	Promove a regeneração de tecidos danificados, antioxidantes, antiapoptóticos e fatores de crescimento ¹¹
Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco Mesenquimais	Diminui a liberação de citocinas inflamatórias, melhora a função renal ¹²
Células Tronco Mesenquimais	Potencial vasculogênico/angiogênico ¹³
Células Tronco Mesenquimais	Melhora a função renal, a taxa de filtração glomerular, diminui a senescência e inflamação celular induzida pelo estresse oxidativo ¹⁴
Células Tronco Mesenquimais	Protege contra a apoptose de células adjacentes, induz a proliferação celular e promove a regeneração do tecido renal danificado ¹⁵

¹ Chen et al, 2022; ² Crigna et al, 2018; ³Eirin, Alfonso; Lerman, Lilach, 2014; ⁴Franco, Marcela; Beyerstedt, Stephany; Rangel, Érika, 2022; ⁵Grange et al, 2019; ⁶Hickson, LaTonya; Eirin, Alfonso; Lerman, Lilach, 2016; ⁷Huang, Yuling; Yang, Lina, 2021; ⁸Liu et al, 2020; ⁹Narges, Arash; Lerman, Lilach; Eirin, Alfonso, 2017; ¹⁰Pino, Christopher; Humes, David, 2010; ¹¹Ribeiro et al, 2020; ¹²Singh, Jaspreet; Singh, Sanjeev, 2023; ¹³Song et al, 2020; ¹⁴Steinberg, Orit; Oren; Dekel, Benjamin, 2011; ¹⁵Torricco, Selene; Pleniceanu Hotter, Georgina; Játiva, Soraya, 2022; ¹⁶Yun, Chul; Lee, Sang, 2019.

Quadro 2- Tipos de Células-Tronco

Tipos de Células	Eficácia
Células-Tronco Derivadas do Tecido Adiposo	Redução da gravidade e prevenção da propagação da fibrose renal após a lesão
Células-tronco Hematopoiéticas	Melhora no reparo renal
Células-tronco Embrionárias	Regeneração Renal
Células-tronco Pluripotentes Induzidas	Função renal melhorada e o dano tecidual reduzido, indicado pela diminuição da fibrose
Células-tronco Derivadas de Líquido Amniótico	Melhora na taxa de redução da creatinina, o nível de urcia nitrogenada, a redução da apoptose e a proliferação de células tubulares

Fonte: Pereira et al. (2023)

2.8 Ensaios clínicos em andamento com células-tronco para doenças renais

A transição das terapias com células-tronco do ambiente laboratorial para a prática clínica vem sendo conduzida por meio de ensaios clínicos regulamentados e monitorados a nível mundial. Essas investigações seguem protocolos estabelecidos por agências regulatórias como a FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, a EMA (European Medicines Agency) na Europa e a ANVISA no Brasil, que exigem a comprovação de parâmetros como viabilidade celular, estabilidade genética, ausência de efeitos oncogênicos e rastreabilidade das células administradas. (LOVELL-BADGE et al., 2021).

Para acelerar a aplicação clínica da terapia, com base nos dados de segurança de experimentos anteriores com animais, países ao redor do mundo realizaram extensos ensaios clínicos de TSCs. De acordo com o banco de dados internacional *ClinicalTrials.gov*, mais de 9.400 ensaios clínicos envolvendo terapias com células-tronco estavam registrados até dezembro de 2022, com um número crescente voltado especificamente à regeneração renal. Embora nem todos os ensaios clínicos registrados tenham sido conduzidos ou tenham resultados, esses dados refletem o forte apelo dos pesquisadores de todo o mundo, em estudar e aplicar a terapia genética (ZHANG et al., 2024).

Os estudos clínicos de fase I e II têm utilizado principalmente células-tronco mesenquimais (MSCs), derivadas da medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical. Esses estudos visam principalmente a pacientes com LRA, DRC, nefropatia diabética e lesões induzidas por transplante. Resultados preliminares demonstraram segurança e possíveis

benefícios clínicos, como aumento da taxa de filtração glomerular, redução da creatinina sérica e melhora da proteinúria (EIRIN; LERMAN, 2021).

Em um ensaio clínico de fase II conduzido na China (NCT02620401), o uso de MSCs derivadas de cordão umbilical em pacientes com nefropatia diabética resultou em melhora significativa da função renal após 48 semanas de acompanhamento, sem efeitos adversos graves registrados. Outro ensaio de fase I nos Estados Unidos (NCT02585622) investigou MSCs alogênicas em pacientes com DRC em estágio 3, observando tolerância adequada ao tratamento e potencial modulação da inflamação sistêmica (SINGH; SINGH, 2023).

Contudo, a maioria dos estudos ainda estão nas fases iniciais de investigação, e poucos alcançaram a fase III. Essa limitação reflete não apenas a novidade da abordagem, mas também os múltiplos desafios envolvidos em sua aplicação clínica. A heterogeneidade dos protocolos, representa um entrave substancial para a consolidação de protocolos terapêuticos padronizados. Diferenças quanto à fonte de células-tronco utilizadas (medula óssea, tecido adiposo, cordão umbilical ou urina), dosagens aplicadas, número de aplicações, vias de administração (intravenosa, intra-arterial, intrarenal) e critérios de seleção de pacientes tornam a comparação entre os resultados complexa e dificultam a formulação de recomendações clínicas universalmente aceitas (RANGEL et al., 2020).

Ainda assim, os dados acumulados são encorajadores e sinalizam a viabilidade das terapias celulares como parte do arsenal terapêutico futuro contra doenças renais, especialmente quando utilizadas de forma complementar às abordagens convencionais ou integradas a terapias combinadas com fatores de crescimento e antioxidantes. A consolidação dos ensaios clínicos, associada a análises de longo prazo, será essencial para garantir a segurança do uso de células-tronco e ampliar sua aceitação pelos órgãos reguladores internacionais, como a FDA (EUA) e a EMA (Europa), além da ANVISA no Brasil.

2.9 Biotecnologias associadas à manipulação de células-tronco

A biotecnologia ampliou significativamente o potencial terapêutico das células-tronco, especialmente na regeneração de tecidos renais. Técnicas modernas como a engenharia genética, a bioimpressão 3D, a criação de organoides e o uso de biorreatores têm sido integradas ao campo da biomedicina regenerativa, permitindo a manipulação controlada das propriedades biológicas e funcionais das células-tronco com o objetivo de aumentar sua eficácia clínica (ZHANG et al., 2024).

A engenharia genética, especialmente com o uso da tecnologia CRISPR-Cas9, possibilita a edição precisa do genoma de células-tronco, promovendo, por exemplo, o aumento da expressão de genes protetores, a inibição de vias pró-fibróticas ou a correção de mutações relacionadas a doenças hereditárias renais. Essa abordagem tem sido empregada para criar células geneticamente modificadas com maior resistência ao estresse oxidativo e maior capacidade de sobrevivência em ambientes inflamatórios (LEE et al., 2023).

Outra inovação tecnológica relevante é a bioimpressão 3D, que utiliza biotintas compostas por células-tronco, biomateriais e fatores de crescimento para criar estruturas tridimensionais que mimetizam a arquitetura do tecido renal. Essa técnica permite a geração de miniórgãos ou “renóides” com compartimentalização funcional, viabilizando o estudo de doenças, triagem de fármacos e até o reparo de lesões renais por enxerto de tecidos bioimpressos (WANG et al., 2023).

Os organoides renais, derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), representam uma alternativa sofisticada para modelar o desenvolvimento do rim humano in vitro. Eles reproduzem estruturas como glomérulos, túbulos e alças de Henle, oferecendo uma plataforma para estudar mecanismos moleculares de doenças como nefropatia diabética e lesão por isquemia-reperfusão. Além disso, podem ser utilizados como fonte para regeneração celular ou para testes de toxicidade de novos medicamentos (PAN; FAN, 2020).

Biorreatores também vêm sendo utilizados na expansão de SCs em larga escala sob condições controladas, favorecendo a produção de células com perfil imunológico e funcional desejado. A padronização do cultivo, associada à automação e à eliminação de fatores xenogênicos, tem possibilitado maior segurança no uso clínico de produtos celulares derivados de SCs (ZHANG et al., 2024).

Essas biotecnologias não apenas aumentam o potencial terapêutico das células-tronco, mas também contribuem para a medicina personalizada, possibilitando o desenvolvimento de terapias específicas para cada paciente com base em seu perfil genético e patológico. A integração dessas ferramentas modernas à biomedicina regenerativa representa um marco significativo no tratamento de doenças renais, indicando um futuro promissor para a engenharia de tecidos e medicina translacional (LEE et al., 2023; WANG et al., 2023).

2.10 Barreiras éticas e regulamentares em terapias com células-tronco no Brasil

O uso clínico de células-tronco no Brasil, especialmente no contexto de terapias regenerativas, enfrenta importantes desafios éticos e regulamentares. Embora os avanços

científicos tenham impulsionado significativamente o desenvolvimento de tratamentos inovadores para doenças renais e outras condições crônicas, ainda existem lacunas legais e normativas que limitam a aplicação prática dessas terapias no país (LOVELL-BADGE et al., 2021).

Sob a ótica ética, o uso de células-tronco embrionárias humanas (ESCs) é uma das principais fontes de controvérsia. Isso ocorre porque sua obtenção implica a destruição do embrião, o que gera debates sobre o início da vida e os limites da intervenção científica. No Brasil, essa prática é regulamentada pela Lei nº 11.105/2005 (Lei de Biossegurança), que permite a utilização de embriões excedentes de fertilização in vitro, congelados por mais de três anos e com o consentimento dos doadores. Mesmo com respaldo legal, muitos centros de pesquisa optam por utilizar células-tronco adultas ou induzidas (iPSCs) para evitar implicações bioéticas mais profundas (BRASIL, 2024a).

No âmbito regulatório, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem um papel central na normatização e fiscalização do uso clínico de terapias celulares. Em 2021, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 508, que dispõe sobre as terapias avançadas (como produtos de engenharia tecidual, terapias gênicas e com células humanas), definindo critérios para pesquisa clínica, produção, armazenamento e comercialização desses produtos. A RDC estabelece, por exemplo, que toda aplicação clínica de células-tronco deve estar vinculada a um ensaio clínico aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (BRASIL, 2025).

Além disso, o Brasil ainda carece de centros especializados em terapia celular com infraestrutura adequada, equipe treinada e certificação de boas práticas laboratoriais. A limitação de investimentos públicos e privados nesse setor é um dos principais entraves para a aplicação rotineira de terapias celulares avançadas. A ausência de políticas públicas sólidas voltadas à inovação translacional também dificulta a conexão entre a pesquisa acadêmica e a aplicação clínica segura (LOVELL-BADGE et al., 2021).

Outro ponto crítico é a ausência de repositórios nacionais de linhagens celulares padronizadas, o que compromete a rastreabilidade e a reprodutibilidade dos estudos. Além disso, a capacitação de profissionais da saúde no uso de terapias celulares ainda é incipiente, o que limita a expansão desses protocolos no Sistema Único de Saúde (SUS). A internacionalização da pesquisa brasileira e o estímulo à cooperação técnico-científica com centros de excelência podem acelerar o processo de validação clínica e facilitar o acesso da população a terapias baseadas em evidências (BRASIL, 2024e).

Embora exista um arcabouço legal que permita a pesquisa com células-tronco, a efetiva consolidação de terapias celulares no Brasil ainda depende da harmonização entre os aspectos científicos, éticos e regulatórios, além da ampliação de investimentos e incentivos à inovação. A superação dessas barreiras é essencial para garantir o acesso equitativo da população brasileira a tratamentos regenerativos e inovadores, baseados em evidências, com segurança comprovada (ZHANG et al., 2024).

2.11 Perspectivas futuras para a terapia personalizada com células-tronco

A terapia personalizada, também conhecida como terapia de precisão, representa uma abordagem inovadora e promissora na prática clínica moderna, especialmente quando associada às terapias com células-tronco. Essa estratégia visa oferecer tratamentos individualizados, baseados no perfil genético, epigenético, metabólico e ambiental de cada paciente, o que potencializa a eficácia terapêutica e reduz os riscos de efeitos adversos. No contexto das doenças renais, as células-tronco têm emergido como ferramentas centrais nessa nova era da biomedicina personalizada (BENTO et al., 2023).

Uma das aplicações mais relevantes nesse cenário é a geração de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) autólogas a partir de células do próprio paciente, que podem ser reprogramadas para originar células renais específicas. Isso permite a criação de modelos in vitro para estudar mecanismos patológicos individualizados, testar drogas de forma personalizada e, futuramente, gerar tecidos para transplante sem risco de rejeição imunológica (ZHANG et al., 2024).

Além disso, a integração de tecnologias como sequenciamento genômico de nova geração, edição genética (CRISPR-Cas9) e bioinformática tem permitido o mapeamento preciso de mutações associadas a doenças renais hereditárias, como síndrome de Alport, nefropatia diabética e doença renal policística. Com base nessas informações, células-tronco podem ser editadas geneticamente para corrigir defeitos específicos antes da aplicação terapêutica, elevando o potencial curativo dessas abordagens (LEE et al., 2023).

Outra vertente em expansão é o uso de biorreatores personalizados, que permitem o cultivo de células-tronco sob condições que simulam o ambiente fisiológico do paciente, melhorando a eficácia e estabilidade funcional das células antes da aplicação clínica. Esses dispositivos possibilitam o pré-condicionamento celular para resistência a estresse oxidativo, fibrose e inflamação, características comuns em tecidos renais comprometidos (WANG et al., 2023).

As vesículas extracelulares (EVs) derivadas de células-tronco também se destacam como ferramentas promissoras na medicina personalizada, uma vez que podem ser carregadas com microRNAs, proteínas ou fármacos adaptados ao perfil molecular do paciente. A nanotecnologia tem contribuído para aprimorar a entrega dessas vesículas aos tecidos-alvo com alta especificidade, minimizando efeitos colaterais sistêmicos (DABROWSKA et al., 2021).

Embora ainda em fase experimental, essas abordagens apontam para um futuro em que os tratamentos serão moldados de forma individualizada, otimizando resultados clínicos e promovendo terapias regenerativas seguras e eficazes. (ZHANG et al., 2024).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão de literatura teve como objetivo explorar e compreender as abordagens terapêuticas mais recentes utilizando células-tronco (SC) no tratamento de pacientes acometidos por insuficiência renal aguda ou crônica. A partir da análise minuciosa de estudos científicos recentes, foi possível reconhecer o potencial terapêutico das SC, especialmente das células-tronco mesenquimais (MSCs) em face às limitações dos tratamentos convencionais como a diálise e o transplante renal.

Previamente, foi realizada uma revisão sistemática sobre os processos fisiopatológicos da insuficiência renal, tratamentos convencionais, tratamentos não-convencionais com células-tronco, investigando os principais tipos de SC aplicadas em terapias renais, entre elas as Embrionárias (ESCs), adultas (ASCs), pluripotentes induzidas (iPSCs) e derivadas de urina (USCs), destacando-se as MSCs como uma das fontes mais estudadas e promissoras devido ações: anti-inflamatória, imunomoduladora, anti-fibrótica e alta capacidade de promover regeneração estrutural e funcional do tecido lesionado. Além disso, compreender os mecanismos biológicos subjacentes à reparação tecidual permitiu elucidar o papel das vesículas extracelulares, dos microRNAs e dos fatores de crescimento como coadjuvantes na eficácia terapêutica das SCs.

A pesquisa evidenciou que embora os resultados pré-clínicos e os ensaios clínicos iniciais sejam encorajadores, ainda existem desafios a serem vencidos, como a necessidade de definir a dose ideal, a via e a frequência de administração das células, a biodistribuição dessas células ao longo do tempo, fatores de acondicionamento para o cultivo celular, bem como modificações genéticas e senescência celular além de barreiras éticas e regulamentares que precisam ser padronizadas para que possam ser incorporadas à prática clínica.

Em suma, as terapias com SCs surgem como um promissor viés de tratamento da insuficiência renal, oferecendo a possibilidade de intervenções regenerativas mais eficazes, menos invasivas e com maior impacto na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, é importante que os avanços científicos sejam acompanhados por diretrizes claras de ética, segurança e validação clínica, construindo uma base sólida para o desenvolvimento de novas terapias regenerativas, personalizadas para cada indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARGENTE, Horacio A.; ÁLVAREZ, Marcelo E. **Semiologia Médica**. 3ª ed. Panamericana, 2021. [Livro]
- BENTO, Guida; SHAFIGULLINA, Aygul, K.; RIZVANOV, Albert, A.; SARDÃO, Vilma A.; MACEDO, Maria Paula; OLIVEIRA, Paulo J. (2020). *Urine-Derived Stem Cells: Applications in Regenerative and Predictive Medicine. Cells*, 9(3), 573. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells9030573>. Acesso em: 20 de maio de 2025.
- BIRTWISTLE, Lucy; CHEN, Xin-Ming; e POLLOCK, Carol. 2021. **Vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais para o resgate da lesão renal**. *International Journal of Molecular Sciences* 22, n.º 12: 6596. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22126596>. Acesso em: 28 de outubro de 2024.
- BRASIL. **Centro de Criogenia Brasil - CCB**. Células-tronco. 2024 [Figura 2] Disponível em: <https://ccb.med.br/texto/celulas-tronco>. Acesso em: 05 de novembro de 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 11, de 16 de setembro de 2024. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica**. 2024. Disponível em: <https://sbn.org.br/medicos/sbn-acontece/noticias/ocorreu-o-lancamento-do-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt-das-estrategias-para-atenuar-a-progressao-da-doenca-rena-cronica-durante-o-xxxii-congresso-brasileiro-de-nefrologia/>. Acesso em: 05 de outubro de 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Células-tronco**. 2018. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/celulas-tronco/>. Acesso em: 05 de outubro de 2024.
- BRASIL. **Rede Nacional de Terapia Celular – RTC**. O que são células-tronco?. 2024. [Figura 1] Disponível em: <http://www.rntc.org.br/ceacutelulas-tronco.html>. Acesso em 05 de novembro de 2024.
- BRASIL. Sociedade Brasileira De Nefrologia. **Boletim Epidemiológico: Cenário da doença renal crônica no Brasil no período de 2010 a 2023**. Vol. 55 – nº12. 2024. Disponível em: <https://sbn.org.br/medicos/sbn-acontece/noticias/confira-o-boletim-epidemiologico-da-secretaria-de-vigilancia-em-saude-e-ambiente-que-apresenta-o-cenario-da-doenca-renal-cronica-drc-no-brasil-entre-2010-e-2023/>. Acesso em: 05 de outubro de 2024.
- BRASIL. Sociedade Brasileira De Nefrologia. **Insuficiência renal**. 2023. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/doencas-comuns/insuficiencia-renal/>. Acesso em: 05 de outubro de 2024.
- BRASIL. **Anvisa disponibiliza Relatórios de Monitoramento de Produtos de Terapias Avançadas**. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-disponibiliza-relatorios-de-monitoramento-de-produtos-de-terapias-avancadas#:~:text=A%20RDC%20505/2021%20estabelece,ser%20monitorados%20anualmente%20pela%20Anvisa>. Acesso em: 18 de junho de 2025.
- BRASIL. **Anvisa. Panorama atual de riscos e regulação de medicamentos à base de células e genes**. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/25-anos/2-joao-batista_app-evento-25anos-anvisa-maio-2024.pdf/view. Acesso em: 18 de junho de 2025.
- CAVALCANTE, Livia Teixeira Canuto; OLIVEIRA, Adélia Augusta Souto de. **Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>. Acesso em: 17 de maio de 2025.
- DABROWSKA, Sylvia.; ANDRZEJEWSKA, Anna.; JANOWSKI, Mirosław.; LUKOMSKA, Bárbara. *Immunomodulatory and Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles: Therapeutic Outlook for Inflammatory and Degenerative Diseases*. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591065>. Acesso em 04 de outubro de 2024.
- EIRIN, Afonso.; LERMAN, Lilac O. *Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles for Chronic Kidney Disease: Are We There Yet?* 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14596>. Acesso em: 28 de outubro de 2024.

GRANGE, Cristina.; SKOVRONOVA, Renata.; MARABESE, Federica.; BUSSOLATI, Benedetta. **Vesículas extracelulares derivadas de células-tronco e regeneração renal**. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8101240>. Acesso em 28 de outubro de 2024.

GRANGE, Cristina.; TRITTA, Stefania.; TAPPARO, Marta.; CEDRINO, Máximo.; TETTA, Ciro.; CAMUSSI, Giovanni.; BRIZZI, Maria F. (2019). ***Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy***. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41100-9>. Acesso em: 07 de outubro de 2024.

GUO, J.; HUANG, X.; DOU, L.; YAN, M.; SHEN, T.; TANG, W.; LI, J. **Envelhecimento e doenças relacionadas ao envelhecimento: dos mecanismos moleculares às intervenções e tratamentos**. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>. Acesso em: 20 maio 2025.

HUANG, Yuling.; YANG, Lina. ***Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in therapy against kidney diseases***. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02289-7>. Acesso em: 07 de outubro de 2024.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD Work Group (2024). ***KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease***. *Kidney international*, 105(4S), S117–S314. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>. Acesso em 25 de maio de 2025.

KOU, Meng.; HUANG, Li.; YANG, Jinjuan.; JIN, Chiang.; CHEN, Shaoxiang.; LIU, Jie.; GUO, Liyan.; ZHANG, Xiaoxian.; ZHOU, Xiaoya.; XU, Xiang.; YAN, Xiaomei.; WANG Yan.; ZHANG, Jinqiu.; XU, Aimin.; TSE, Hung-Fat.; Lian, Qizhou. **Vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais para imunomodulação e regeneração: uma ferramenta terapêutica de próxima geração?** 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05034-x>. Acesso em: 28 de outubro de 2024.

LAU, Ricky WK; WANG, Bo; RICARDO, Sharon D (2018), **Edição genética de células-tronco para modelagem de doenças renais e intervenção terapêutica**. 2018. Disponível em <https://doi.org/10.1111/nep.13410>. Acesso em: 21 de Maio de 2025.

LELEK, Joanna.; ZUBA-SURMA, Ewa K. **Perspectivas para o uso futuro de vesículas extracelulares de células-tronco/estromais mesenquimais derivadas do cordão umbilical e do tecido adiposo em terapias regenerativas — revisão sintética**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21030799>. Acesso em: 04 de outubro de 2024.

LEVEY, Andrew S.; ECKARDT, Kai-Uwe; DORMAN, Nijsje M.; CHRISTIANSEN, Stacy L.; HOORN, Ewout J.; INGELFINGER, Julie R.; INKER, Lesley A.; LEVIN, Adeera; MEHROTRA, Rajnish; PALEVSKY, Paulo M.; PERAZELLA, Mark A.; TONG, Allison; ALLISON, Susan J.; BOCKENHAUER, Detlef; BRIGGS, Josephine P.; BROMBERG, Jonathan S.; DAVENPORT, André; FELDMAN, Harold I.; FOUQUE, Denis; GANSEVOORT, Ron T.; GILL, John S.; GREENE, Eddie L.; HEMMELGARN, Brenda R.; KRETZLER, Matthias; LAMBIE, Mark; LANE, Pascale H.; LAYCOCK, José; LEVENTHAL, Shari E.; MITTELMAN, Michael; MORRISSEY, Patricia; OSTERMANN, Marlies; REES, Lesley; RONCO, Pierre; SCHAEFER, Franz; RUSSELL, Jennifer St Clair; VINCK, Caroline; WALSH, Stephen B.; WEINER, Daniel E.; CHEUNG, Michael; JADOUL, Michel; WINKELMAYER, Wolfgang C. **Nomenclatura para função e doença renal: relatório de uma Conferência de Consenso sobre Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais (KDIGO)**. *Kidney International*, [S.l.], v. 97, n. 6, p. 1117–1129, jun. 2020. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>. Acesso em: 7 de maio de 2025.

LOVELL-BADGE, Robin.; ANTHONY, Eric.; BARKER, Roger A.; BUBELA, Tania.; BRIVANLOU, Ali H.; CARPENTER, Melissa.; CHARO, R. Alta.; CLARK, Amander.; CLAYTON, Ellen.; CONG, Yali.; DALEY, George Q.; FU, Jianping.; FUJITA, Misao.; GREENFIELD, Andy.; GOLDMAN, Steve A.; HILL, Lori.; HYUN, Insoo.; ISASI, Rosario.; KAHN, Jeffrey.; KATO, Kazuto.; KIM, Jin-Soo.; KIMMELMAN, Jonathan.; KNOBLICH, Jürgen A.; MATHEWS, Debra.; MONTSERRAT, Nuria.; MOSHER, Jack.; MUNSIE, Megan NAKAUCHI, Hiromitsu.; NALDINI, Luigi.; NAUGHTON, Gail.; NIAKAN, Kathy.; OGBOGU, Ubaka.; PEDERSEN, Roger.; RIVRON, Nicolas.; ROOKE, Heather.; ROSSANT, Janet.; ROUND, Jeff.; SAITOU, Mitinori.; SIPP, Douglas.; STEFFANN, Julie.; SUGARMAN, Jeremy.; SURANI, Azim.; TAKAHASHI, Jun.; TANG, Fuchou.; TURNER, Leigh.; ZETTLER, Patricia J.; ZHAI, Xiaomei. (2021). ***ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update***. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.012>. Acesso em: 05 de outubro de 2024.

RUS, Cristina M.; GREENBERG, Goni K.; LIN, Zhao.; SERRANO, Eurico.; MENEZES, Diana W.; VIDAL, Marina D.; ROCHE, Megan.; RAMASWAMY, Kavitha.; HOOPER, Douglas C.; FALKNER, Bonita.; CANTARIN, Maria P. M. (2021). **Interação entre macrófagos e adipócitos como fonte de inflamação na doença renal**. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82685-4>. Acesso em: 07 de outubro de 2024.

MIJIT, Mahmut; CARACCIOLO, Valentina; MELILLO, Antonio; AMICARELLI, Fernanda; GIORDANO, Antonio. **Papel do p53 na regulação da senescência celular**, *[S.l.]*, v. 10, n. 3, p. 420, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom10030420>. Acesso em: 28 maio 2025.

MONTENEGRO, Francesca.; GIANNUZZI, Francesca.; PICERNO, Angela., CICIRELLI, Antonella., STEA, Emma. D., DI LEO, Vincenzo., SALLUSTIO, Fabio. **How Stem and Progenitor Cells Can Affect Renal Diseases**. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells13171460>. Acesso em: 04 de outubro de 2024.

NIE, J., ZHOU, L., TIAN, W. *et al.* **Uma visão aprofundada da tempestade de citocinas: da patogênese ao tratamento**. 2025 *Sig Transduct Target Ther* **10**, 112 (2025). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02178-y>. Acesso em: 03 de maio de 2025.

OLIVEIRA, Vinicius Andrade; NETO, Orestes Foresto; WATANABE, Ingrid Kazue Mizuno; ZATZ, Roberto, CÂMARA, Niels Olsen Saraiva. 2019. **Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players**. *Frontiers in pharmacology*, **10**, 1192. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01192>. Acesso em: 17 de maio de 2025.

PAN, Binbin.; FAN, Guoping. **Stem cell-based treatment of kidney diseases**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370220915901>. Acesso em: 07 de outubro de 2024.

PEREIRA, Bruna G.; WARAGAYA, Thais A., PINTO, Gabriel L.; MUSCALU, Mariana A.; SILVA Giovana S. da.; MALDONATO, Ana Luiza S. **Terapia com células-tronco para o tratamento da insuficiência renal crônica**. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i11.43729>. Acesso em: 06 de outubro de 2024.

PRASAD RM, BALI A, TIKARIA R. **Microalbuminúria**. [Atualizado em 30 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563255/>. Acesso em março de 2025.

RANGEL, Érika. B.; SILVA, Christian. S.; SOUSA, Poliana. E. S.; ROCHA, Maria. T. A. B.; LIRA, Ádyna de O. **Mesenchymal stem cell therapy in acute kidney injury (AKI): review and perspectives**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.45>. Acesso em: 04 de outubro de 2024.

SANTOS, J. P. R. et al. **Injúria renal aguda: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos**. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 2, p. 57849-57863, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n3-057>. Acesso em: 25 maio de 2025.

SANTOS, Laura F. M. dos; COSTA, Catarina G. S.; FURTADO, Larissa J. C.; LINO, Maria C. M.; PEREIRA, Rubens M. M. **Mecanismos fisiopatológicos na progressão da Doença Renal Crônica: papel da inflamação, fibrose, e disfunção endotelial**. 2024. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n4-484>. Acesso em: 25 maio de 2025.

SHI, Yufang.; WANG, Yu.; LI, Qing.; LIU, Keli.; HOU, Jianquan.; SHAO, Changshun.; WANG, Ying. **Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5>. Acesso em: 07 de outubro de 2024.

SILVA, Carla. Monteiro Santos da; SILVA, Doralice de Almeida Nascimento; SILVA, Gleise Gonçalves Passos; MAIA, Luiz Faustino dos Santos; OLIVEIRA, Tatiana Santana de Oliveira. **Insuficiência renal aguda: principais causas e a intervenção de enfermagem em UTI**. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem*, *[S. l.]*, v. 6, n. 16, p. 48–56, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.24276/recien2358-3088.2016.6.16.48-56>. Acesso em: 14 de maio. 2025.

SINGH, J., SINGH, S. (2023). **Revisão sobre doenças renais: tipos, tratamento e potencial da terapia com células-tronco**. *Terapia de Substituição Renal*, **9**(21). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41100-023-00475-2>. Acesso em: 07 de outubro de 2024.

TORRICO, Selene, GEORGINA Hotter e SORAYA Játiva. 2022. **Desenvolvimento de Terapias Celulares para Doenças Renais e Medicina Regenerativa**, *International Journal of Molecular Sciences* 23, n.º 24: 15943. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232415943>. Acesso em: 07 de outubro de 2024

YUN, Chul Won e LEE, Sang Hun. 2019. **Potencial e eficácia terapêutica da terapia celular com células-tronco mesenquimais para doença renal aguda/crônica**. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, n.º 7: 1619. <https://doi.org/10.3390/ijms20071619> . Acesso em: 07 de outubro de 2024.

ZAKRZEWSKI, Wojciech.; DOBRZYŃSKI, Maciej.; SZYMONOWICZ, Maria., RYBAK, Zbigniew. ***Stem cells: past, present, and future***. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>. Acesso em 14 de outubro de 2024.

ZHANG, Jing.; SUO, Moran.; WANG, Jinzuo.; LIU, Xin.; HUANG, Huang.; WANG, Kaizhong.; LIU, Xiangyan.; SUN, Tianze.; LI, Zhonghai.; LIU, Jing. ***Standardisation is the key to the sustained, rapid and healthy development of stem cell-based therapy***. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ctm2.1646>. Acesso em: 06 de outubro de 2024.