

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n11a700.1-8>

Avaliação da terapia com células-tronco mesenquimais halógenas em doença renal crônica de cães e gatos

Patricia Furtado Malard¹ , Mauricio Antônio Silva Peixer¹ , Lucas Rodrigues Santana² , Bruno Stéfano Lima Dallago³ , Michele Milistetd⁴ , Luis Mauro Queiroz⁵, Hilana dos Santos Sena Brunel^{2*} 

¹Universidade Católica de Brasília (UCB), Pós-graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Brasília – DF, Brasil

²Laboratório Bio Cell – Terapia Celular, Brasília – DF, Brasil

³Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília – DF, Brasil

⁴Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC-PR, Curitiba – PR, Brasil

⁵International Center for Biotechnology - Cooperative Resources International (CRI-ICB), Mount Horeb, WI, USA.

*A autora correspondente: lanasena@gmail.com

Resumo. A doença renal crônica (DRC), enfermidade caracterizada pela inflamação túbulo-intersticial, atrofia tubular e fibrose intersticial com perda progressiva da função renal, tem se tornado uma afecção relativamente comum em cães e gatos. Devido ao fato de o transplante renal ainda não ser uma opção viável na medicina veterinária, surgiram estudos para avaliar a possibilidade de tratamento de DRC com células-tronco mesenquimais (CTMs), em razão dos efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antifibróticos e imunomoduladores que essas células possuem. Onze pacientes portadores de DRC (6 cães e 5 gatos) foram avaliados e submetidos à terapia com CTMs halógenas. Todos os 5 gatos e 4 dos 6 cães tiveram diminuição nas taxas de creatinina sérica após o transplante de células, indicando que houve diminuição significativa para a creatinina em cães ($P = 0,0238$). Houve, também, considerável diminuição na frequência de vômitos ($P < 0,05$) e aumento no apetite ($P < 0,05$) dos animais que receberam a terapia com células, de acordo com a percepção dos tutores. Esses resultados sugerem que a terapia com CTMs pode ser avaliada como uma alternativa para os animais portadores de DRC. Novos estudos devem ser realizados, com acompanhamento por maior espaço de tempo a fim de estabelecer a melhor concentração de células e o número ideal de aplicações para estabilização dos pacientes portadores de DRC.

Palavras-chave: apoptose, anti-inflamatório, imunomodulação, lesão renal

Evaluation of therapy with allogeneic mesenchymal stem cells in chronic renal disease of dogs and cats

Abstract. Chronic kidney disease (CKD), a disease characterized by tubulo-interstitial inflammation, tubular atrophy and interstitial fibrosis with progressive loss of renal function, has become a relatively common condition in dogs and cats. Due to the fact that renal transplantation is not yet a viable option in veterinary medicine, studies have been carried out to evaluate the possibility of treatment of CKD with mesenchymal stem cells (MSCs) due to the anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-fibrotic and immunomodulatory responses that these cells possess. Eleven patients with CKD (6 dogs and 5 cats) were evaluated and submitted to therapy with halogen MSCs. All 5 cats and 4 out of the 6 dogs had a decrease in serum creatinine levels after cell transplantation, indicating that there was a significant decrease in creatinine in dogs ($P = 0.0238$). There was also a considerable decrease in the frequency of vomiting ($P < 0.05$) and increase in the appetite ($P < 0.05$) of the animals that received the cell therapy, according to the tutors' perception. These results suggest that

MSCs therapy can be evaluated as an alternative for animals with CKD. Further studies should be performed, with follow-up for a longer period of time in order to establish the best concentration of cells and the ideal number of applications for stabilization of patients with CKD.

Keywords: apoptosis, anti-inflammatory, immunomodulation, renal injury

Evaluación de la terapia con células madre mesenquimales alogénicas en la enfermedad renal crónica de perros y gatos

Resumen. La enfermedad renal crónica (ERC), una enfermedad caracterizada por inflamación tubulointersticial, atrofia tubular y fibrosis intersticial con pérdida progresiva de la función renal se ha convertido en una condición relativamente común en perros y gatos. Debido al hecho de que el trasplante de riñón aún no es una opción viable en medicina veterinaria, han surgido estudios para evaluar la posibilidad de tratar la ERC con células madre mesenquimatosas (MSC), debido a los efectos antiinflamatorios y antiinflamatorios oxidantes, antifibróticos e inmunomoduladores que tienen estas células. Once pacientes con ERC (6 perros y 5 gatos) fueron evaluados y sometidos a terapia con MSC halógenas. Los 5 gatos y 4 de 6 perros tuvieron una disminución en las tasas de creatinina sérica después del trasplante celular, lo que indica que hubo una disminución significativa en la creatinina en los perros ($p = 0.0238$). También hubo una disminución considerable en la frecuencia de vómitos ($p < 0.05$) y un aumento en el apetito ($p < 0.05$) en animales que recibieron terapia celular, de acuerdo con la percepción de los cuidadores. Estos resultados sugieren que la terapia con MSC puede evaluarse como una alternativa para los animales con ERC. Deben llevarse a cabo nuevos estudios, con monitoreo durante un período de tiempo más largo para establecer la mejor concentración de células y el número ideal de aplicaciones para estabilizar pacientes con ERC.

Palabras clave: apoptosis, antiinflamatorio, inmunomodulación, daño renal

Introdução

A doença renal crônica (DRC) tem se tornado uma afecção relativamente comum em cães e gatos, especialmente os senis ou os acometidos por alguma alteração congênita. Essa enfermidade caracteriza-se pela inflamação túbulo-intersticial, atrofia tubular e fibrose intersticial com perda progressiva da função renal (Chakrabarti et al., 2013; Romão Junior, 2004) e, por não existir uma terapia definitiva ou a possibilidade de realização de transplante de rins no campo da medicina veterinária, a escolha tem sido a realização do controle com tratamento medicamentoso na tentativa de resgatar a qualidade de vida do animal (Quimby et al., 2013). Dessa forma, também, objetivando proporcionar mais bem-estar e qualidade de vida aos animais, iniciaram-se os estudos com aplicação de células-tronco mesenquimais (CTMs) em pacientes acometidos por DRC, visto que essas células apresentam grande capacidade de regenerar tecidos, diminuir a inflamação local, provocar imunomodulação (Sutton et al., 2002).

As células-tronco mesenquimais são um tipo especial de célula que possuem capacidade de proliferação indefinida, de autorenovação, de produção de diferentes linhagens celulares e citocinas atuantes no sistema inflamatório e imunológico (Oliveira et al., 2005). Essas células podem ser provenientes de diversos tecidos no indivíduo adulto, inclusive do adiposo, local de preferência de obtenção atualmente no ramo da medicina veterinária (Chung et al., 2012). Pelo fato da inflamação estar presente em todos os estágios da doença renal crônica, a ação anti-inflamatória e imunomoduladora causada pelas CTMs aparece como uma alternativa para suprimir a inflamação, com menos efeitos colaterais que os comumente causados por medicamentos anti-inflamatórios.

Dessa forma, o presente trabalho teve o objetivo de avaliar a resposta de pacientes cães e gatos doentes renais crônicos frente à terapia com células-tronco mesenquimais halógenas.

Material e métodos

Triagem dos animais do estudo

O estudo foi multicêntrico, conduzido em clínicas e hospitais veterinários no Brasil, tendo participação de 11 animais – 6 cães e 5 gatos – diagnosticados com doença renal crônica por meio de avaliação clínica combinada a exames hematológicos. Todos os pacientes, ao serem selecionados para o estudo, já vinham sendo acompanhados por médico veterinário e haviam recebido terapias convencionais de suporte que envolveram fluido terapia, ketosteril, quelante de fósforo, ou a terapia proposta pelo médico veterinário. Ao início do estudo, todos os pacientes vinham sendo tratados pelo período mínimo de 6 meses da forma convencional; porém, sem regressão no estágio da doença. Todos já vinham recebendo ração específica para pacientes renais e isso se manteve durante o estudo.

Isolamento, cultivo e caracterização das CTMs halógenas

As células-tronco mesenquimais halógenas utilizadas no estudo são derivadas de tecido adiposo. Para coleta do tecido, o animal doador de cada espécie passou por exames clínicos e hematológicos que atestaram sua saúde. Os indivíduos foram submetidos à sedação e coleta de fragmento de 20 gramas tecido adiposo oriundo do tecido subcutâneo da base da cauda, o qual foi acondicionado em tudo *façon* com meio de transporte, e colocado em caixa de isopor contendo gelo. Tal material foi encaminhado ao laboratório BIO CELL, localizado em Brasília-DF, para isolamento e cultivo e caracterização das células-tronco mesenquimais. No laboratório, o tecido adiposo foi lavado em solução tampão de fosfato padrão (PBS) para retirada dos debris celulares e excesso de sangue. Em seguida, foi fragmentado em partículas pequenas e colocado em contato com a solução de colagnase e hialuronidase para digestão enzimática. Esta mistura foi centrifugada e o pellet celular, ressuspenso. Após a obtenção das células mononucleares, as mesmas foram colocadas em garrafas de cultivo contendo meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), acondicionadas em estufas à temperatura de 37,5°C e 5% de gás carbônico (CO₂) para a obtenção de maior número de células. Ao se obter 80% de confluência celular foi realizada a tripsinização e congelamento. Parte das células foram induzidas à diferenciação celular para tecido ósseo, cartilaginoso e adiposo, parte foi fixada em solução de paraformaldeído e encaminhada para os Estados Unidos da América no laboratório MOFA Global para realização da caracterização celular por citometria de fluxo. A outra parte das células foi congelada, descongelada e a viabilidade pós-descongelamento foi avaliada por coloração com azul de tripan, e a última parte ficou armazenada em nitrogênio líquido para utilização na terapia dos pacientes estudados.

Avaliação clínica dos pacientes do estudo e terapia com CTMs halógenas

Os animais foram avaliados em relação aos valores séricos de creatinina, ganho/perda de peso e a avaliação de frequência de vômitos e descrição do apetite, realizados pelo tutor. Após avaliação do histórico e seleção para o estudo, os pacientes tiveram o sangue coletado e, então, receberam a aplicação de 1×10^6 CTMs halógenas por kg de peso. A via de aplicação foi endovenosa, sendo que as células foram diluídas em 50 ml de ringer com lactato e a aplicação durou de 30 a 40 minutos, para cada paciente. Os pacientes que estavam recebendo fluido terapia (subcutâneo ou endovenoso) tiveram esse suporte continuado.

Cada animal do estudo retornou para avaliação com o veterinário 15 a 21 após a realização da terapia para consulta clínica e coleta de sangue para novos exames, visando avaliar e comparar os resultados obtidos com a aplicação de CTMs. Ainda, foi realizada a análise de eventos adversos, informações obtidas com os tutores dos animais por meio de contato telefônico nos dias 1, 15 e 21 após a terapia.

Análise estatística dos dados

Na análise estatística, as variáveis avaliadas foram: creatinina (antes – M0 e após a aplicação – M1), grau de vômito e grau de apetite (antes da aplicação – M0, primeiro momento após a aplicação – M1 e segundo momento após a aplicação – M2). O cálculo estatístico foi realizado para averiguar diferenças entre pares ordenadas pelo teste não-paramétrico de wilcoxon utilizando o procedimento NPAR1WAY para diferenças entre pares ordenadas do SAS (Cary, North Carolina, v.5.1). Os dados foram transformados de variáveis qualitativas para numéricas de acordo com a escala de cruzeiro indicada. Os dados

referentes à quantificação de creatinina não foram transformados por se tratar de dados de natureza numérica. As espécies do sistema-teste foram avaliadas separadamente.

Resultados

As CTMs foram obtidas de tecido adiposo de animal doador de cada espécie, sendo devidamente isoladas e caracterizadas previamente à utilização. Após 24 horas de isolamento, pequenas colônias de células aderentes foram espalhadas pelo fundo das garrafas. Após 2 dias, as células começaram a crescer e alongar-se, tornando-se um formato de fuso semelhante aos fibroblastos. O número elevado de CTMs com alta capacidade de adesão ao plástico foi obtido.

Quando as células atingiram 80% de confluência, elas possuíam características fenotípicas típicas de CTMs e estavam presas ao fundo da garrafa com uma forma fusiforme ([Figura 1](#)). Os resultados da citometria de fluxo demonstraram que as CTMs expressaram níveis elevados de marcadores de indiferenciação de membrana e alta expressão de fatores de transcrição de pluripotência.



Figura 1. Imagem ao microscópio ótico (400x) das células aderidas à placa de cultivo celular.

A análise de células vivas, necróticas, apoptóticas e mortas usando a coloração de azul de tripan, demonstrou uma porcentagem de 93% de células caninas vivas e 91% de felinas, 30 minutos após o descongelamento. Por fim, os resultados expressaram que as CTMs obtidas dos doadores mostraram consistência em seu isolamento, expansão, alta taxa de proliferação, aderência ao plástico e comportamento *in vitro*, exibindo sua capacidade de diferenciação adipogênica, condrogênica e osteogênica ([Figura 2](#)), semelhante ao que já foi anteriormente descrito ([Marx et al., 2015](#)).

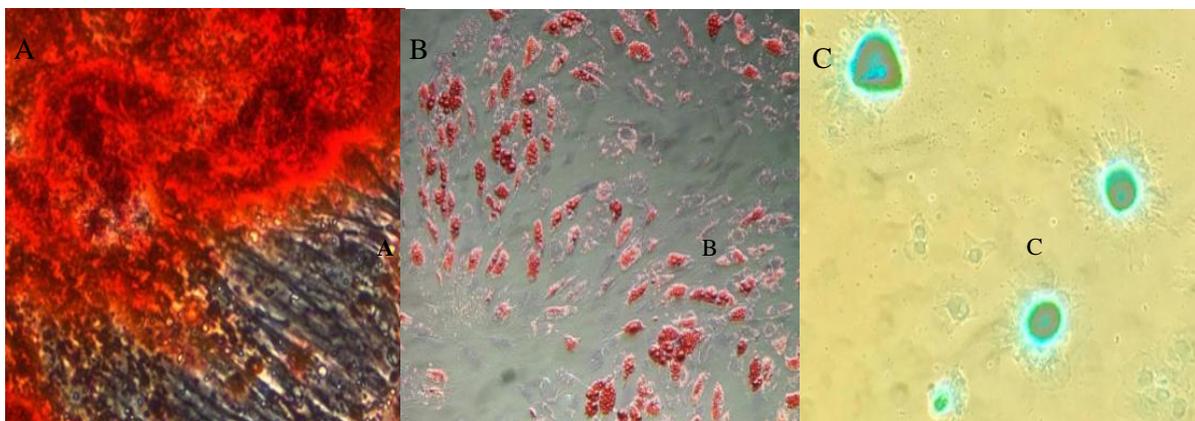


Figura 2. Células-tronco mesenquimais induzidas à diferenciação nas linhagens osteogênicas (A), adipogênica (B) e condrogênica (C).

Em relação aos valores de creatinina sérica, foi observada diminuição nos valores em todos os felinos tratados e em 4 dos 5 cães após a aplicação CTMs halógenas. A frequência de vômitos, avaliada pelos

tutores, passou de “até 2 vezes por semana” antes da aplicação de células para “nunca” em 3 gatos e 4 cães e de “3 a 5 vezes por semana” para “até 2 vezes” por semana em 1 gato. O felino que apresentava episódios de vômito por “mais de 5 vezes por semana” antes da terapia, passou a apresentar “até 2 vezes por semana” e depois os episódios cessaram e, o único cão que tinha vômitos “mais de 5 vezes por semana” reagiu com a diminuição gradativa, para “3 a 5 vezes por semana” e na última avaliação, não apresentava mais vômitos. Sobre o apetite, foi observado aumento geral, sendo que dos três felinos que estavam com apetite “ruim” ao início do estudo, um passou a ter apetite “excelente” e dois “bons”. Todos os 3 cães com apetite “ruim”, passaram a ter apetite “excelente”. Dois felinos estavam com apetite “regular” antes da terapia com CTMs halógenase, ao final das avaliações, apresentavam grau de apetite “excelente”. Três cães estavam com apetite “regular” e recuperaram o apetite, tornando-o “excelente”. Apenas uma cadela manteve a falta de apetite, classificado como “regular” durante todo o estudo. Esse resultado de melhora de apetite foi corroborado pela avaliação de ganho de peso, que se fez presente em 5 dos 6 cães avaliados (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação dos cães e felinos antes e após a aplicação das CTMs halógenas

CÃES		1	2	3	4	5	6
Creatinina	Antes	1.8	2.5	2.0	2.8	2.0	2.5
	Após	1.1	1.6	2.0	1.6	2.0	0.8
Vômito	Antes	+	+	+	+++	-	+
	Após M1	-	-	-	++	-	-
	Após M2	-	-	-	-	-	-
Apetite	Antes	+	++	++	+	++	+
	Após M1	+++	++++	++++	++++	++	+++
	Após M2	++++	++++	++++	++++	++	++++
FELINOS		7	8	9	10	11	
Creatinina	Antes	2.5	2.8	2.2	1.9	3.5	
	Após	2.2	2.5	1.9	1.4	3.1	
Vômito	Antes	+	++	+	+	+++	
	Após M1	-	+	-	-	+	
	Após M2	-	+	-	-	-	
Apetite	Antes	++	+	++	+	+	
	Após M1	++++	++	+++	++	++	
	Após M2	++++	+++	++++	++++	+++	

Vômito: (-) nunca; (+) até 2 vezes por semana; (++) de 3 a 5 vezes por semana; (+++) mais de 5 vezes por semana. Apetite: (+) ruim; (++) regular; (+++) bom; (++++) excelente.

As análises estatísticas mostraram que, para a espécie canina (Figura 3), houve diferença significativa entre a avaliação realizada antes da aplicação de células-tronco mesenquimais halógenas (M0) e a primeira avaliação realizada após a terapia (M1) para a variável creatinina ($P = 0.0238$), sendo que a média desse parâmetro diminuiu de 2.3 mg/dL para 1.5 mg/dL. Para a variável grau de apetite, o aumento foi significativo entre as avaliações de antes e depois da terapia ($P = 0,0087$). Também houve diferença entre M0 e M2 com a diminuição na frequência de vômitos ($P = 0,0152$) e aumento no grau de apetite ($P = 0,0087$).

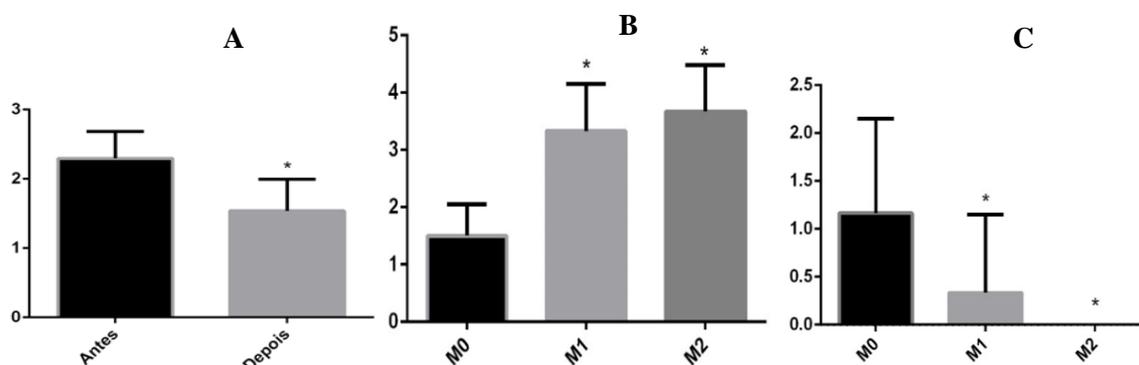


Figura 3. Média e desvio-padrão dos valores de creatinina sérica (A) de cães antes e após receberem a terapia com células-tronco mesenquimais halógenas; grau de apetite de cães (B) e frequência de vômito (C) antes (M0) e após (M1 e M2) receberem a terapia com células-tronco mesenquimais halógenas. *indica diferença estatística ($P < 0.05$).

Já para a espécie felina, as variáveis que indicam o aumento de apetite e diminuição na frequência de vômitos apresentaram diferença significativa para a análise comparativa entre o M0 e M1 e entre M0 e M2 ($p < 0.05$) (Figura 4). O valor médio da creatinina sérica nos felinos de presente estudo clínico antes da terapia com CTMs halógenas foi de 2.6mg/dL e, após o tratamento, passou para 2.2 mg/dL.

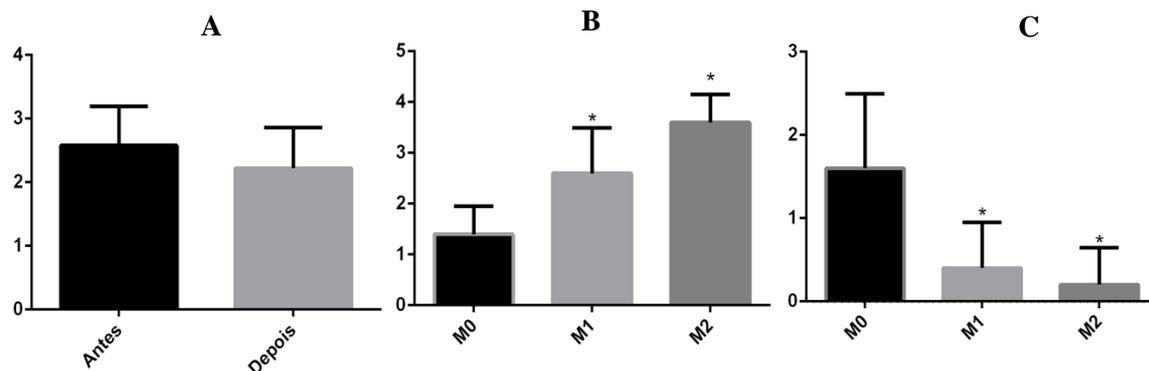


Figura 4. Média e desvio-padrão dos valores de creatinina sérica (A) dos felinos antes e após receberem a terapia com células-tronco mesenquimais halógenas; grau de apetite dos felinos (B) e frequência de vômito (C) antes (M0) e após (M1 e M2) receberem a terapia com células-tronco mesenquimais halógenas. *indica diferença estatística ($p < 0.05$).

Dos 11 animais que receberam aplicações de células-tronco mesenquimais, apenas 1 cão apresentou leve apatia no dia seguinte à aplicação, de acordo com informações fornecidas pelo tutor. Não houve intercorrência durante as aplicações.

Discussão

Neste estudo, conduzimos experimentos em que CTMs halógenas derivadas de tecido adiposo foram transplantadas por via endovenosa para cães e gatos com diagnóstico de doença renal crônica. A relação entre a DRC e o aumento da apoptose, danos celulares e reações inflamatórias já foram bem definidas por estudos experimentais e estudos clínicos (Huang et al., 2015; Lee et al., 2010; Lin et al., 2016). Em nosso estudo, não foi possível realizar essa avaliação de forma tão detalhada, visto que os pacientes eram cães e gatos atendidos em clínicas, portanto, não foi possível realizar qualquer tipo de intervenção invasiva para avaliações renais histológicas, celulares ou moleculares. Porém, acredita-se que a ação das CTMs nos pacientes do nosso estudo tenha se dado pelos efeitos parácrinos de combate à inflamação local, diminuição da taxa de apoptose e promoção da imunomodulação, proteção da arquitetura e função renal restante, conforme previamente citado (Chen et al., 2017; Oliveira-Sales et al., 2013).

Perico et al. (2018), em extensa revisão bibliográfica acerca da utilização de terapia celular em doentes renais crônicos, citam que os efeitos benéficos da aplicação de células-tronco no organismo afetado pela doença renal crônica são resultantes das complexas ações relacionadas à imunomodulação, efeitos anti-inflamatórios e pró-regenerativos das células-tronco. As CTMs modulam tanto o sistema imune inato quanto adaptativo, prevenindo a ativação e proliferação dos linfócitos, estimulando a maturação de células dendríticas, bem como a reprogramação de monócitos e macrófagos para passarem do estado pró-inflamatório para anti-inflamatório (Perico et al., 2013). Uma opção para transpor uma avaliação detalhada conforme descrito pelo autor para a clínica seria a dosagem de citocinas séricas, que podem, parcialmente, sugerir o estado do sistema imune ou inflamatório do indivíduo. Entretanto, dadas as circunstâncias do presente trabalho, que estudou um grupo heterogêneo de pacientes da clínica, não foi possível incluir tal análise dentro das avaliações.

Ainda, já foi demonstrado que as citocinas e fatores de crescimento liberados pelas CTMs atuam na melhora da qualidade de vida do paciente doente renal crônico pela limitação da perda de podócitos e rarefação da capilaridade glomerular, além de atuarem na polarização dos macrófagos, estimulando a ativação de macrófagos M2, os quais possuem atividades anti-inflamatórias e de reparo tecidual em detrimento dos M1, com perfil inflamatório (Rota et al., 2018). Assim, todo o sistema imune do paciente pode ser alterado com a terapia, o que pode resultar no que foi observado em nosso estudo: melhor qualidade de vida para o paciente, com melhor funcionamento renal, melhora no apetite e diminuição

na frequência de vômitos. Aliado a essa influência no sistema imune, [Saad et al. \(2017\)](#) observaram que as CTMs provocaram a diminuição da apoptose e do estresse oxidativo das células tubulares, bem como aumentaram a angiogênese, com conseqüente melhora no suprimento vascular e diminuição da fibrose. Esse resultado pode ser extrapolado para o nosso estudo, o qual sugere que houve a manutenção das taxas de creatinina sérica, bem como a melhora de apetite e diminuição de vômitos nos pacientes avaliados.

Os resultados do presente trabalho trazem a perspectiva para novos estudos, mais controlados, com grupos mais heterogêneos e incluindo maior número de análises, inclusive mais precisas e objetivas, visto que a doença renal crônica é considerada irreversível ([Chen et al., 2017](#)) e a aplicação de CTMs halógenas parece ser uma alternativa inicialmente segura, conforme demonstrado pelo nosso e por outros trabalhos ([Quimby et al., 2013](#); [Sierra-Parraga et al., 2017](#)). Nosso estudo foi realizado de acordo com a rotina da clínica, não sendo possível normalizar o grupo estudado. Ainda, alguns critérios de avaliação foram subjetivos, de acordo com a percepção dos tutores, que pode ser deturpada (tanto positiva quanto negativamente), por não ser objetiva.

Considerações finais

O presente estudo avaliou a resposta de pacientes doentes renais crônicos à aplicação de células-tronco mesenquimais halógenas. De forma geral os pacientes apresentaram melhora ou estabilização da doença durante o período em que foram avaliados. De acordo com a percepção dos tutores em relação à frequência de vômitos e ao grau de apetite, houve melhora. Assim, podemos considerar que, de acordo com os dados avaliados, a terapia mostrou-se segura, visto que apenas um entre os onze pacientes, apresentou apatia no dia seguinte da aplicação. Novos estudos devem ser realizados, com acompanhamento por maior espaço de tempo a fim de estabelecer a melhor concentração de células e o número ideal de aplicações para estabilização dos pacientes portadores de DRC.

Referências bibliográficas

- Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A., & Elliott, J. (2013). Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Veterinary Pathology*, 50(1), 147–155. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985812453176>
- Chen, C.-H., Cheng, B.-C., Chen, K.-H., Shao, P.-L., Sung, P.-H., Chiang, H.-J., Yang, C.-C., Lin, K.-C., Sun, C.-K., & Sheu, J.-J. (2017). Combination therapy of exendin-4 and allogenic adipose-derived mesenchymal stem cell preserved renal function in a chronic kidney disease and sepsis syndrome setting in rats. *Oncotarget*, 8(59), 100002. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21727>
- Chung, D.-J., Hayashi, K., Toupadakis, C. A., Wong, A., & Yellowley, C. E. (2012). Osteogenic proliferation and differentiation of canine bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stromal cells and the influence of hypoxia. *Research in Veterinary Science*, 92(1), 66–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.10.012>
- Huang, T.-H., Chen, Y.-T., Sung, P.-H., Chiang, H.-J., Chen, Y.-L., Chai, H.-T., Chung, S.-Y., Tsai, T.-H., Yang, C.-C., & Chen, C.-H. (2015). Peripheral blood-derived endothelial progenitor cell therapy prevented deterioration of chronic kidney disease in rats. *American Journal of Translational Research*, 7(5), 804. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urols.2016.05.131>
- Lee, S.-R., Lee, S.-H., Moon, J.-Y., Park, J.-Y., Lee, D., Lim, S. J., Jeong, K.-H., Park, J.-K., Lee, T.-W., & Ihm, C.-G. (2010). Repeated administration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improved the protective effects on a remnant kidney model. *Renal Failure*, 32(7), 840–848. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022x.2010.494803>
- Lin, K.-C., Yip, H.-K., Shao, P.-L., Wu, S.-C., Chen, K.-H., Chen, Y.-T., Yang, C.-C., Sun, C.-K., Kao, G.-S., & Chen, S.-Y. (2016). Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*, 216, 173–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
- Marx, C., Silveira, M. D., & Nardi, N. B. (2015). Adipose-derived stem cells in veterinary medicine:

- characterization and therapeutic applications. *Stem Cells and Development*, 24(7), 803–813. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0407>
- Oliveira-Sales, E. B., Maquigussa, E., Semedo, P., Pereira, L. G., Ferreira, V. M., Câmara, N. O., Bergamaschi, C. T., Campos, R. R., & Boim, M. A. (2013). Mesenchymal stem cells (MSC) prevented the progression of renovascular hypertension, improved renal function and architecture. *PLoS One*, 8(11), e78464. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078464>
- Oliveira, C. D., Vieira, S., Souza, F. dos S. L., Oliveira, F. T., Mattos, V. Z., Marins, A. L. C., & Moura, S. M. (2005). Stemcell therapy for cardiology: a new path to humanity and a new care for nurse-a case report. *Online Brazilian Journal of Nursing*, 4(1), 2–8.
- Perico, N., Casiraghi, F., Gotti, E., Inrona, M., Todeschini, M., Cavinato, R. A., Capelli, C., Rambaldi, A., Cassis, P., & Rizzo, P. (2013). Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transplant International*, 26(9), 867–878. DOI: <https://doi.org/10.1111/tri.12132>
- Perico, N., Casiraghi, F., & Remuzzi, G. (2018). Clinical translation of mesenchymal stromal cell therapies in nephrology. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), 362–375. DOI: <https://doi.org/10.1681/asn.2017070781>
- Quimby, J. M., Webb, T. L., Habenicht, L. M., & Dow, S. W. (2013). Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(2), 48. DOI: <https://doi.org/10.1186/scrt198>
- Romão Junior, J. E. (2004). Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 26(3), 1–3.
- Rota, C., Morigi, M., Cerullo, D., Inrona, M., Colpani, O., Corna, D., Capelli, C., Rabelink, T. J., Leuning, D. G., & Rottoli, D. (2018). Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 220. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0960-8>
- Saad, A., Dietz, A. B., Herrmann, S. M. S., Hickson, L. J., Glockner, J. F., McKusick, M. A., Misra, S., Bjarnason, H., Armstrong, A. S., & Gastineau, D. A. (2017). Autologous mesenchymal stem cells increase cortical perfusion in renovascular disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), 2777–2785. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0960-8>
- Sierra-Parraga, J. M., Eijken, M., Hunter, J., Moers, C., Leuvenink, H., Møller, B., Ploeg, R. J., Baan, C. C., Jespersen, B., & Hoogduijn, M. J. (2017). Mesenchymal stromal cells as anti-inflammatory and regenerative mediators for donor kidneys during normothermic machine perfusion. *Stem Cells and Development*, 26(16), 1162–1170. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0030>
- Sutton, T. A., Fisher, C. J., & Molitoris, B. A. (2002). Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney International*, 62(5), 1539–1549. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00631.x>

Recebido: 8 de junho, 2020

Aprovado: 9 de julho, 2020.

Disponível online: 25 outubro, 2020.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.