

Terapia com uso de células tronco para tratamento de insuficiência renal crônica

Therapy using stem cells for the treatment of chronic kidney failure

Terapia con células madre para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica

Recebido: 16/10/2023 | Revisado: 27/10/2023 | Aceitado: 28/10/2023 | Publicado: 31/10/2023

Bruna Gomes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7991-2994>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: bru.gomes20@outlook.com

Thais Aiko Waragaya

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1547-6568>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: thais.waragaya@gmail.com

Gabriel Lopes Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2921-6963>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: lp.gabriel18@gmail.com

Mariana Araújo Muscalu

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8424-7576>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: marimuscaluu@gmail.com

Giovanna Santos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5079-416X>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: giovannasantosdasilva79@gmail.com

Ana Luiza Santos Maldonato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0311-9600>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: dra.anamaldonado@outlook.com

Resumo

Este estudo objetivou descrever a eficácia de uma terapia alternativa para pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica (IRC) com o uso de células tronco (CT). Para a realização dessa revisão de literatura do tipo integrativa, foi realizado o levantamento dos artigos nas bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O levantamento ocorreu entre os meses de Fevereiro e Setembro de 2023. A insuficiência renal crônica é o resultado de uma lesão progressiva e irreversível dos néfrons, indivíduos acometidos por IRC necessitam de adaptação em seus hábitos de vida, como seguir uma dieta restritiva, fazer uso contínuo de medicamentos e são dependentes de equipamentos. As Terapias Renais Substitutivas (TRS) são os tratamentos comumente usados para IRC, sendo elas, hemólise ou diálise peritoneal. Outra maneira de TRS atualmente é o transplante de rins, apesar de muito eficaz, estes tratamentos interferem na qualidade de vida, do bem estar físico e mental dos pacientes. A eficácia do tratamento para IRC utilizando as CT, tem o grande potencial de reparações nas lesões dos rins, reduzindo o desenvolvimento e a progressão da doença, atuando na melhoria das funções renais. Concluímos que as células tronco são grandes potenciais como agentes terapêuticos para os portadores de IRC, em estudos com animais e pré-clínicos, porém diante disso, é visto a necessidade de mais estudos em humanos, para provar a viabilidade, segurança e eficácia das CT.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica; Terapia de substituição renal; Células-tronco mesenquimais.

Abstract

This study aimed to describe an alternative therapy for patients with Chronic Kidney Disease (CKD) using stem cells (ST). To carry out this integrative literature review, articles were surveyed in the following databases: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CNPQ), Virtual Health Library (VHL). The survey took place between the months of February and September 2023. Chronic kidney disease is the result of progressive and irreversible damage to the nephrons and complications, individuals affected by CKD require adaptation in their lifestyle habits, such as following a restrictive diet, continuous use of medications and are dependent on equipment. Renal Replacement Therapies (RRT) are the treatments commonly used for CKD, namely hemolysis or peritoneal dialysis, another way of RRT currently is kidney transplantation. Despite being very effective, these treatments interfere with the quality of life and physical and mental well-being of patients. The effectiveness of treatment for CKD using CT has the great potential to repair kidney injuries, reducing the development and progression of the disease, acting to improve kidney functions. We conclude that stem cells have great

potential as therapeutic agents for people with CKD, in animal and pre-clinical studies, however, given this, there is a need for more studies in humans, to prove the viability, safety and efficacy of CT.

Keywords: Renal insufficiency chronic; Renal replacement therapy; Mesenchymal stem cells.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo describir una terapia alternativa para pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) utilizando células madre (CM). Para realizar esta revisión integradora de la literatura, se relevaron artículos en las siguientes bases de datos: PubMed, Biblioteca Científica Electrónica en Línea (Scielo), Coordinación para el Perfeccionamiento del Personal de la Educación Superior (CPPES), Biblioteca Virtual en Salud (BVS). La encuesta se realizó entre los meses de febrero y septiembre de 2023. La insuficiencia renal crónica es el resultado de un daño progresivo e irreversible a las nefronas y pueden ocurrir complicaciones los individuos afectados por IRC requieren adaptación en sus hábitos de vida, como seguir una dieta restrictiva, el uso continuo de medicamentos y dependen del equipamiento. Las terapias de reemplazo renal (TRR) son los tratamientos comúnmente utilizados para la IRC, es decir, hemólisis o diálisis peritoneal, otra forma de TRR actualmente es el trasplante de riñón. A pesar de ser muy eficaces, estos tratamientos interfieren en la calidad de vida y el bienestar físico y mental de los pacientes. La eficacia del tratamiento de la ERC mediante TC tiene el gran potencial de reparar lesiones renales, reduciendo el desarrollo y progresión de la enfermedad, actuando para mejorar las funciones renales. Concluimos que las células madre tienen un gran potencial como agentes terapéuticos para personas con ERC, en estudios animales y preclínicos, sin embargo, ante esto, se necesitan más estudios en humanos, para comprobar la viabilidad, seguridad y eficacia de la TC.

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica; Terapia de reemplazo renal; Células madre mesenquimatosas.

1. Introdução

Os rins exercem inúmeras funções, sendo um dos principais e mais importantes órgãos atuantes na homeostasia do organismo e controle metabólico do plasma através da filtração e reabsorção em suas estruturas conhecidas como néfrons, gerando excreção de substâncias, tais como ureia, creatinina e obtendo como produto final a urina (Sodré, Costa & Lima, 2007). Além disso, detém funções endócrinas na síntese de hormônios como renina, a qual auxilia o controle da pressão arterial e a eritropoietina responsável pelo estímulo da eritropoiese (Sahay, et al., 2012).

Quando os rins sofrem uma perda progressiva e irreversível das funções básicas por um período de 3 meses ou mais, define-se como insuficiência renal crônica (IRC). Com o envelhecimento populacional essa condição torna-se cada vez mais recorrente, assim como, a incidência de indivíduos com patologias pré existentes, tais quais hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (Silviero, et al., 2014).

As complicações atreladas a IRC se enquadram como anemia, acidose metabólica, alterações do metabolismo mineral ósseo, desnutrição e eventos cardiovasculares, podendo levar ao óbito (Bastos, et al., 2009).

A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública e segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que mais de dez milhões de pessoas são acometidas pela DRC no Brasil. Pacientes com insuficiência são classificados de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) ou pela taxa de albumina urinária (Kdigo, 2013).

Considerando um rim saudável, o mesmo é capaz de filtrar 130uL/min, já pacientes os quais possuem filtração ≤ 15 ou 10 uL/min para Diabetes Mellitus 2 (DM) ou crianças, são encaminhados a um tratamento de terapia renal substitutiva (TRS), conhecida como hemodiálise ou diálise peritoneal, com o objetivo de desempenhar a função que rins acometidos não são capazes.

Importante enfatizar que tal condição pode trazer uma grande dificuldade para os indivíduos, pois exige mudanças em seus hábitos de vida, como seguir uma dieta restritiva, fazer uso contínuo de medicamentos, dependência de equipamento e dessa maneira a qualidade de vida daquele paciente é prejudicada (Barbosa & Valadares, 2009).

Outra modalidade de TRS, considerada mais completa e efetiva disponível nos dias atuais para pacientes com IRC é o transplante de rins, esta modalidade pode ser realizada a partir do doador vivo ou falecido. Além de existir uma certa quantidade de empecilhos para um transplante de órgão, como a fila de espera e compatibilidade, o indivíduo transplantado ainda necessita realizar manutenção do tratamento, como restrição alimentar, física, dependência de medicamentos (Quintana, et al., 2011).

Em vista de todo o impacto e de como isso afeta a qualidade de vida e rotina de muitos pacientes, uma outra alternativa de tratamento está sendo estudada. A terapia celular com uso de células tronco para a IRC, afim de evitar a evolução da DRC para estágio terminal.

As células tronco mesenquimais (CTMs) são células tronco adultas multipotentes, capazes de se diferenciar e produzir outros tipos celulares quando há necessidade dessa forma, possuem alto potencial de regeneração tecidual e recuperação de funções (Monteiro, et al., 2009).

Além disso, as CTMs são caracterizadas como imunomoduladoras e imunossupressoras, possibilitando assim, a utilização das mesmas de forma terapêutica (Semedo, et al., 2009).

Apesar de muito aplicadas como métodos de tratamento para a IRC, os tratamentos dialíticos e até mesmo o transplante interferem diretamente no bem estar físico e psicológico do paciente. Durante os tratamentos dialíticos, observa-se um aumento da possibilidade desse paciente desenvolver outras doenças como hipertensão arterial sistêmica, anemias, DCV, além de uma maior propensão a infecção entre outros fatores de riscos (Barbosa & Valadares, 2009).

Nesse contexto, a taxa de mortalidade de pessoas acometidas DRC continua significativa, isto é, de 10 a 20 vezes maiores que no restante da população mundial, tornando-se assim uma das principais causas de morte por doença no mundo, e no Brasil fica entre as 10 principais causas de morte no país (Monteiro, et al., 2009).

Com o uso de CTMs o tratamento seria mais efetivo e também evitaria os efeitos controversos de outros modos de terapia, assim diminuindo o número de mortalidade por insuficiência renal e suas complicações (Semedo, et al., 2009).

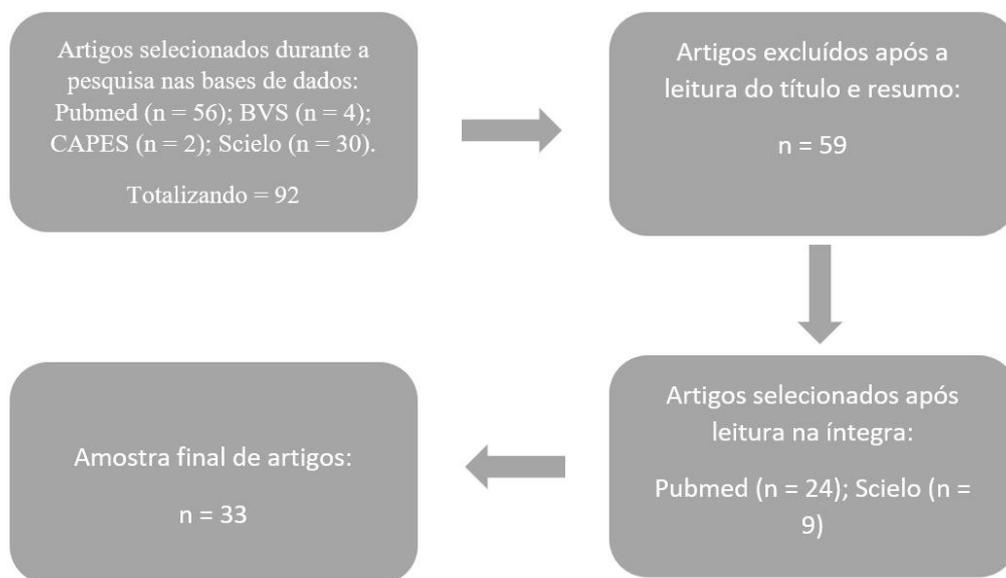
Deste modo, essa revisão bibliográfica tem por objetivo avaliar o estudo acerca da utilização de células-tronco para o tratamento de portadores de insuficiência renal crônica, a fim de levantar uma discussão sobre uma possível terapia.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se por uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa, abrangendo levantamento de estudos de 2007 a 2023. Este estudo em questão envolve uma análise detalhada, que se baseia em uma revisão abrangente e qualitativa de diversas fontes. O propósito desta revisão é reunir uma variedade de estudos e analisar minuciosamente todas as informações pertinentes coletadas, conforme destacado por Gil (2019) e Fachim (2017). Foi elaborada em seis fases respectivamente: definição da pergunta central, levantamentos dos artigos na literatura respeitando os critérios de inclusão e exclusão, coleta de dados dos trabalhos selecionados, análise crítica dos estudos incluídos, interpretação dos artigos selecionados e apresentação da revisão integrativa (Souza et al., 2010). Para a realização dessa revisão, tomou-se como base de estudo: O uso de Células Tronco como terapia alternativa para portadores de Insuficiência Renal Crônica. O levantamento dos artigos na literatura, foi realizado nas bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram utilizados, para busca dos artigos, as seguintes palavras-chave: “Insuficiência Renal Crônica”, “Terapia de Substituição Renal”, “Células-Tronco”, “Stem cell therapy in kidney disease”, “Chronic kidney disease stem cell therapy”. Todas as palavras foram previamente consultadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O levantamento ocorreu entre os meses de Fevereiro e Setembro de 2023, onde os artigos considerados relevantes à temática foram lidos em sua íntegra para inclusão ou exclusão ao referente trabalho. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês; artigos de livre acesso e completos. Todos os artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão foram excluídos.

Primeiramente, foram escolhidos 92 artigos com base em seus títulos e conteúdo relacionado. Posteriormente, após a leitura dos resumos, 59 artigos foram removidos devido à falta de relevância para o objetivo estabelecido, à ausência de dados pertinentes e à falta de conexão com a eficácia das Células Tronco como terapia alternativa aos portadores de IRC. Ao término desse processo, restaram 23 artigos que foram incorporados ao estudo em questão. (Figura 1)

Figura 1 - Método de seleção dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

De acordo com os artigos analisados, sobre a eficácia do tratamento para Doença Renal Crônica (DRC) utilizando as Células Tronco (CT), os mesmos discorrem sobre o grande potencial de reparações nas lesões dos rins, reduzindo o desenvolvimento e a progressão da DRC, atuando na melhoria das funções renais (Chen, et al., 2023).

Com os estudos foi possível identificar, que as CT podem ser usadas no tratamento de células renais danificadas, em razão da sua capacidade de secretar fatores de crescimento. Além disso, são secretados também as Vesículas Extracelulares (VE), como exossomos e microvesículas, que promovem ações como pró-proliferação, pró-angiogênico, anti-apoptose, anti-inflamatório, anti-estresse oxidativo e anti-fibrose (Huang & Yang, 2021).

De acordo com Torrico e cols. (2022), as células tronco mesenquimais liberam microvesículas em resposta a uma lesão tecidual. Em um estudo clínico realizado com um camundongo, apresentando uma Lesão Renal Aguda (LRA), os exossomos liberados pelas CT impediram a evolução de uma LRA – DRC (Torrico, et al., 2022).

As MSCs (células-tronco mesenquimais humanas) possuem propriedades de regeneração e diferenciação, com eficácia terapêutica na redução de lesões renais agudas e crônicas em modelos animais. Achados sugerem a capacidade de proteção contra LRA por meio de uma ação anti-inflamatória dos macrófagos, auxiliando na recuperação da lesão tubular e melhorando a filtração glomerular induzidas por estresse oxidativo, aumentando consequentemente a proliferação de células renais em um modelo induzido por lesão de isquemia. Outros fatores como anoikis, inflamação reduzem eficácia das terapias baseadas em MSCs. Seu uso é restrito devido à baixas taxas de sobrevivência (Yun & Lee, 2019).

São estratégias promissoras pela capacidade de modular diversos processos biológicos, como estresse oxidativo, apoptose, inflamação, fibrose, angiogênese, ciclo celular, regeneração, autofagia e proliferação celular. Um dos aspectos importantes para terapia é a definição da fonte do MSCs, sejam derivadas de doadores alogênicos ou autólogos.

Faltam terapias disponíveis e biomarcadores para os estágios iniciais da doença (Franco, et al., 2021). Em pesquisas prévias, descobriu-se o papel da MSCs de forma positiva, pois alivia o efeito anti-glomerular experimental da membrana basal devido a ação anti-inflamatória mediada por macrófagos M2, aliviam a hipertensão renal (Huang & Yang, 2021).

A administração sistêmica de MSCs derivada da medula óssea são superiores a terapia imunossupressora convencional na prevenção da rejeição aguda, na diminuição de infecções oportunistas e na prevenção da função renal em pacientes submetidos

a transplante. Os VEs derivados de MSCs contém material genético e proteico que quando transferido a uma célula receptora pode ativar vários mecanismos de reparo para melhorar lesão renal. No entanto, dados clínicos são limitados (Nargesi, et al., 2017).

As MSCs possuem grande capacidade de diferenciação multidirecional, migração e direcionamento de efeitos parácrinos, e também promove a recuperação da função renal após patogênese através de vários mecanismos estudados e experimentados previamente. Martos-Rus e cols. (2021) descobriram que a ativação da inflamação promove um aumento de monócitos periféricos e polarização inflamatória de macrófagos, responsáveis pela vigilância imunológica e manutenção da estabilidade do ambiente interno renal. Inibindo a inflamação com a redução de citocinas pró-inflamatórias e secretam abundante fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento endotelial vascular (Martos-Rus, et al., 2021).

Guo e cols. (2021) confirmaram que MSCs aliviaram a LRA induzida pela sepse, inibindo apoptose e promovendo a mitofagia de células epiteliais tubulares renais, sendo capaz de restaurar a função renal com esta inibição celular (Guo, et al., 2021).

Outros estudos demonstraram que as MSCs podem sobreviver um longo tempo após a implantação no rim lesionado, promovendo uma neovascularização capilar intersticial renal, melhoram a microcirculação renal e inibem a progressão da fibrose renal, visto que capilares peritubulares esparsos com baixa perfusão sanguínea limitam o fornecimento de oxigênio ao rim (Xing, et al., 2014). As MSCs derivadas do rim facilitam a angiogênese, vasculogênese e reparo endotelial, reduzindo também a perda de capilares peritubulares, através de secreções parácrinas de algumas substâncias bioativas (Yang, et al., 2021).

Pesquisas também evidenciaram que a EMT de células tubulares renais é uma marca de fibrose intersticial renal, caracterizada por uma proliferação de fibroblastos, que podem ser regulados com uma atividade antifibrótica e mecanismos parácrinos das MSCs, através de uma entrega genética às células-alvo, aliviando assim a fibrose renal na DRC (Grange, et al., 2019).

Estresse oxidativo também consta como um fator na progressão da DRC, induzindo inflamação tubular renal, fibrose e apoptose de células epiteliais renais, em contrapartida o rim atua com a produção de espécies reativas de oxigênio. Desta forma as MSCs são apontadas como drogas terapêuticas antioxidantes e, os VE como suas derivadas promovem reparação tecidual e reduzem o estresse oxidativo (Quadro 1) (Fleig & Humphreys, 2014). O transplante de MSCs também surgiu como uma estratégia eficaz reguladora da autofagia, correlacionada com o estresse oxidativo (Zhang, et al., 2017).

Quadro 1 - Eficácia das Células Tronco.

Autor	Tipos de Células Tronco	Eficácia
Chen et al, 2022	Células Tronco Mesenquimais	Efeitos reparadores e protetores na lesão renal
Crigna et al, 2018	Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco Mesenquimais	Melhora na função renal e favoreceu o status das células imunológicas dos pacientes
Eirin, Alfonso; Lerman, Lilach, 2014	Células Tronco Mesenquimais	Melhora na função renal
Franco, Marcela; Beyerstedt, Stephany; Rangel, Érika, 2022	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.
Grange et al, 2019	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
Hickson, LaTonya; Eirin, Alfonso; Lerman, Lilach, 2016 Huang, Yuling; Yang, Lina, 2021	Células Progenitoras Endoteliais	Reduz o desenvolvimento e a progressão da DRC, pela diminuição da proteína urinária e da ureia
Liu et al, 2020	Células Tronco Mesenquimais	Reparo de tecidos e substituição de tecidos danificados
Nargesi, Arash; Lerman, Lilach; Eirin, Alfonso, 2017	Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco	Reduz significativamente o dano às células tubulares epiteliais e a apoptose
Pino, Christopher; Humes, David, 2010	Células Tronco Mesenquimais	Secreção de fatores de crescimento, antiapoptóticos e anti-inflamatório
Ribeiro et al, 2020	Células Tronco Pluripotentes	Minimiza o impacto da DRC nos sintomas gerais
Singh, Jaspreet; Singh, Sanjeev, 2023	Células Tronco Mesenquimais	Promove a regeneração de tecidos danificados, antioxidantes, antiapoptóticos e fatores de crescimento
Song et al, 2020	Vesículas Extracelulares derivadas das Células Tronco Mesenquimais	Diminui a liberação de citocinas inflamatórias, melhora a função renal
Steinberg, Orit; Oren; Dekel, Benjamin, 2011	Células Tronco Mesenquimais	Potencial vasculogênico/angiogênico
Torrico, Selene; Plenicéanu Hotter, Georgina; Játiva, Soraya, 2022	Células Tronco Mesenquimais	Melhora a função renal, a taxa de filtração glomerular, diminui a senescência e inflamação celular induzida pelo estresse oxidativo
Yun, Chul; Lee, Sang, 2019	Células Tronco Mesenquimais	Protege contra a apoptose de células adjacentes, induz a proliferação celular e promove a regeneração do tecido renal danificado

Fonte: Autores (2023).

Por último se enquadra a senescência celular, caracterizada pela parada permanente do ciclo celular e causada pelo acúmulo de danos celulares. Sabe-se que o acúmulo deste tipo de célula facilita a fibrose renal, IRA e deterioração da função renal, e sua remoção por abordagens transgênicas ou farmacêuticas reduz características do envelhecimento dos tecidos e melhorou eficientemente a inflamação e função renal (Baar, et al., 2017).

Foram realizados também em casos de portadores com DRC, o estudo foi praticado com exossomos derivados de cordão umbilical, que melhoraram a reação imune inflamatória e a função renal, promoveu também a angiogênese e a melhora da fibrose renal em um caso de obstrução ureteral (Nargesi, et al., 2017).

Contudo, precisa ser realizada a escolha adequada de qual CT será usada para o tratamento, sendo elas divididas em: derivadas do tecido adiposo, hematopoiéticas, embrionárias, pluripotentes induzidas, derivadas de líquido amniótico (Quadro 2) (Singh & Singh, 2023).

Quadro 2 - Tipos de Células Tronco.

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 ureia nitrogenada, a redução da apoptose e a proliferação de células tubulares

Fonte: Autores (2023).

4. Conclusão

Concluimos que o estudo e o desenvolvimento de terapias com células-tronco para Insuficiência Renal Crônica têm sido um campo promissor, oferecendo a esperança de tratamentos mais eficazes e menos invasivos para pacientes que sofrem com essa condição debilitante. Embora muitos estudos pré-clínicos e ensaios clínicos tenham demonstrado resultados promissores, é importante ressaltar que a eficácia das terapias com células-tronco para doença renal crônica ainda está em fase de investigação e desenvolvimento.

Os resultados variam dependendo do tipo de célula-tronco utilizada, do estágio da doença renal crônica, da técnica de administração e de outros fatores individuais do paciente. Além disso, questões éticas, regulatórias e de segurança precisam ser abordadas de maneira rigorosa antes que essas terapias possam ser amplamente implementadas.

Ademais, as pesquisas do uso de células-tronco indicam a capacidade de regenerar tecidos renais danificados, reduzindo a progressão da doença e melhorando a função renal. Porém, se faz necessário mais estudos em humanos, que comprovem a eficácia e a segurança do uso das mesmas em pacientes portadores de IRC, continuar investindo em estudos e ensaios clínicos é fundamental para avançar nesse campo e, eventualmente, oferecer soluções melhores para os pacientes que sofrem com essa condição.

Este estudo deve ser contribuinte para pesquisas futuras, visto que o grande potencial da terapia com uso de Células Tronco. Sugere-se as pesquisas futuras, a realização de ensaios clínicos para concluir a eficácia das mesmas.

Referências

- Aghajani Nargesi, A., Lerman, L. O., & Eirin, A. (2017). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: current status and looming challenges. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 273. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0727-7>.
- Baar, M. P., Brandt, R. M. C., Putavet, D. A., Klein, J. D. D., Derks, K. W. J., Bourgeois, B. R. M., Stryeck, S., Rijksen, Y., van Willigenburg, H., Feijtel, D. A., van der Pluijm, I., Essers, J., van Cappellen, W. A., van IJcken, W. F., Houtsmuller, A. B., Pothof, J., de Bruin, R. W. F., Madl, T., Hoeijmakers, J. H. J., Campisi, J., & de Keizer, P. L. J. (2017). Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell*, 169(1), 132–147. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.031>.
- Barbosa, G. S., & Valadares, G. V. (2009). Experimentando atitudes e sentimentos: o cotidiano hemodialítico como base para o cuidar em enfermagem. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, 13(1), 17-23. <https://doi.org/10.1590/S1414-81452009000100003>.
- Bastos, M.G., Bregman, R., & Kirsztajn, G. M. (2010). Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56(2), 248-253. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200028>
- Chen, F., Chen, N., Xia, C., Wang, H., Shao, L., Zhou, C., & Wang, J. (2023). Mesenchymal Stem Cell Therapy in Kidney Diseases: Potential and Challenges. *Cell transplantation*, 32, 9636897231164251. <https://doi.org/10.1177/09636897231164251>.
- Eirin, A., & Lerman, L. O. (2014). Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. *Stem cell research & therapy*, 5(4), 83. <https://doi.org/10.1186/scrt472>.
- Fachin, O. (2017). Fundamentos da Metodologia Científica: noções básicas em pesquisa científica. (6a ed.) Saraiva.
- Fleig, S. V., & Humphreys, B. D. (2014). Rationale of mesenchymal stem cell therapy in kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 127(1-4), 75–80. <https://doi.org/10.1159/000363680>.

- Franco, M. L., Beyerstedt, S., & Rangel, É. B. (2021). Klotho and Mesenchymal Stem Cells: A Review on Cell and Gene Therapy for Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease. *Pharmaceutics*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010011>.
- Grange, C., Tritta, S., Tapparo, M., Cedrino, M., Tetta, C., Camussi, G., & Brizzi, M. F. (2019). Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Scientific reports*, 9(1), 4468. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41100-9>.
- Grange, C., Skovronova, R., Marabese, F., & Bussolati, B. (2019). Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Kidney Regeneration. *Cells*, 8(10), 1240. <https://doi.org/10.3390/cells8101240>.
- Gil, AC. (2019). Como elaborar Projetos de Pesquisa.(6a ed.) Atlas.
- Guo, J., Wang, R., & Liu, D. (2021). Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Sepsis-Induced Acute Kidney Injury by Promoting Mitophagy of Renal Tubular Epithelial Cells via the SIRT1/Parkin Axis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 639165. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639165>.
- Harari-Steinberg, O., Pleniceanu, O., & Dekel, B. (2011). Selecting the optimal cell for kidney regeneration: fetal, adult or reprogrammed stem cells. *Organogenesis*, 7(2), 123–134. <https://doi.org/10.4161/org.7.2.15783>.
- Hickson, L. J., Eirin, A., & Lerman, L. O. (2016). Challenges and opportunities for stem cell therapy in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*, 89(4), 767–778. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.023>.
- Huang, Y., & Yang, L. (2021). Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in therapy against kidney diseases. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(219), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02289-7>.
- Kdigo. (2012). KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Official Journal of the international society of nephrology.
- Liu, D., Cheng, F., Pan, S., & Liu, Z. (2020). Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01751-2>.
- Martos-Rus, C., Katz-Greenberg, G., Lin, Z., Serrano, E., Whitaker-Menezes, D., Domingo-Vidal, M., & Martinez Cantarin, M. P. (2021). Macrophage and adipocyte interaction as a source of inflammation in kidney disease. *Sci Rep*, 11(1), 2974. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82685-4>.
- Monteiro, B. S., Argolo Neto, N. M., & Del Carlo, R. J. (2010). Células-tronco mesenquimais. *Ciência Rural*, 40(1), 238–245. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000100040>.
- Pino, C. J., & Humes, H. D. (2010). Stem cell technology for the treatment of acute and chronic renal failure. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 156(3), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2010.07.005>.
- Prates, A. B., Amaral, F. B., Vacaro, M. Z., Gross, J. L., Camargo, J. L., & Silveiro, S. P. (2007). Avaliação da Filtração Glomerular Através da Medida da Cistatina C Sérica. *Braz. J. Nephrol.*, 29(1), 48-55. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn_v29n1a10.pdf.
- Quintana, A. M., Weissheimer, T. K. dos S., & Hermann, C. (2011). Atribuições de significados ao transplante renal. *Psico*, 42(1). Recuperado de <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/view/6057>.
- Ribeiro, P. C., Lojudice, F. H., Fernandes-Charpiot, I. M. M., Baptista, M. A. S. F., de Almeida Araújo, S., Mendes, G. E. F., Sogayar, M. C., Abbud-Filho, M., & Caldas, H. C. (2020). Therapeutic potential of human induced pluripotent stem cells and renal progenitor cells in experimental chronic kidney disease. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 530. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02060-4>.
- Sahay, M., Kalra, S., & Bandgar, T. (2012). Renal endocrinology: The new frontier. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), 154-155. [10.4103/2230-8210.93729](https://doi.org/10.4103/2230-8210.93729).
- Semedo, P., Costa, M. C., Cenedeze, M. A., Malheiros, D. M. A. C., Reis, M. A., Shimizu, M. H., Seguro, A. C., Silva, A. P., & Câmara, N. O. S. (2009). Mesenchymal Stem Cells Attenuate Renal Fibrosis Through Immune Modulation and Remodeling Properties in a Rat Remnant Kidney Model. *Stem Cell Research & Therapy*, 27(12), 3063–3073. <https://doi.org/10.1002/stem.214>.
- Singh, J., & Singh, S. (2023). Review on kidney diseases: types, treatment and potential of stem cell therapy. *Renal Replacement Therapy*, 9(21). <https://doi.org/10.1186/s41100-023-00475-2>.
- Sodré, F. L., Costa, J. C. B., & Lima, J. C. C. (2007). Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43 (5), 329-337. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000500005>.
- Song, T., Eirin, A., Zhu, X., Zhao, Y., Krier, J. D., Tang, H., Jordan, K. L., Woollard, J. R., Taner, T., Lerman, A., & Lerman, L. O. (2020). Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Induce Regulatory T Cells to Ameliorate Chronic Kidney Injury. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 75(5), 1223–1232. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14546>.
- Torrice, S., Hotter, G., & Játiva, S. (2022). Development of Cell Therapies for Renal Disease and Regenerative Medicine. *International journal of molecular sciences*, 23(24), 15943. <https://doi.org/10.3390/ijms232415943>.
- Torres Crigna, A., Daniele, C., Gamez, C., Medina Balbuena, S., Pastene, D. O., Nardozi, D., Brenna, C., Yard, B., Gretz, N., & Bieback, K. (2018). Stem/Stromal Cells for Treatment of Kidney Injuries With Focus on Preclinical Models. *Frontiers in medicine*, 5, 179. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00179>.
- Xing, L., Cui, R., Peng, L., Ma, J., Chen, X., Xie, R. J., & Li, B. (2014). Mesenchymal stem cells, not conditioned medium, contribute to kidney repair after ischemia-reperfusion injury. *Stem cell research & therapy*, 5(4), 101. <https://doi.org/10.1186/srct489>.

Yang, W. Y., Chen, L. C., Jhuang, Y. T., Lin, Y. J., Hung, P. Y., Ko, Y. C., Tsai, M. Y., Lee, Y. W., Hsu, L. W., Yeh, C. K., Hsu, H. H., & Huang, C. C. (2021). Injection of hybrid 3D spheroids composed of podocytes, mesenchymal stem cells, and vascular endothelial cells into the renal cortex improves kidney function and replenishes glomerular podocytes. *Bioengineering & translational medicine*, 6(2), e10212. <https://doi.org/10.1002/btm2.10212>.

Yun, C. W., & Lee, S. H. (2019). Potential and Therapeutic Efficacy of Cell-based Therapy Using Mesenchymal Stem Cells for Acute/chronic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1619. <https://doi.org/10.3390/ijms20071619>.

Zhang, Z., Yang, C., Shen, M., Yang, M., Jin, Z., Ding, L., Jiang, W., Yang, J., Chen, H., Cao, F., & Hu, T. (2017). Autophagy mediates the beneficial effect of hypoxic preconditioning on bone marrow mesenchymal stem cells for the therapy of myocardial infarction. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0543-0>.