



REGENERAÇÃO CELULAR E REPARAÇÃO TECIDUAL COM CÉLULAS-TRONCO: abordagens terapêuticas em pacientes com insuficiência renal

STANSLAY DE AMORIM BERNAL MORENO ¹
ANNY CHRISTIANN GARCIA GRANZOTO ²
JACQUELINE KERKHOFF RICHOPPO ³
KÁTIA DA SILVA BATISTA⁴

RESUMO: A insuficiência renal é um sério desafio para a saúde pública, marcado por elevados índices de morbidade e mortalidade, além de custos significativos na assistência, enfrentando várias limitações nos métodos de tratamento convencionais, como a diálise e o transplante. Contudo, as terapias baseadas em células-tronco, especialmente as mesenquimatosas, têm mostrado resultados encorajadores no reparo do tecido renal, através das vesículas extracelulares e microRNAs, promovendo efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antifibróticos. Esta revisão da literatura, de natureza qualitativa e exploratória, teve como objetivo analisar as mais recentes abordagens terapêuticas que incorporam células-tronco na regeneração e reparo celular em indivíduos com insuficiência renal. A metodologia consistiu na revisão de artigos científicos publicados de 2018 a 2025, disponíveis em bases de dados como SciELO, PubMed, BIREME, BVS e MDPI. Os estudos revisados ressaltaram a habilidade dessas células em modular o microambiente dos rins, diminuir o estresse oxidativo, estimular a formação de novos vasos sanguíneos e auxiliar na recuperação da função renal. Além disso, a pesquisa investigou novas fontes celulares, como as obtidas da urina, protocolos de terapia celular combinados com antioxidantes e fatores de crescimento, além das diferentes vias de administração e a biodistribuição dessas células.

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

CELLULAR REGENERATION AND TISSUE REPAIR WITH STEM CELLS: therapeutic approaches in patients with renal failure

ABSTRACT: Kidney failure is a serious public health challenge, marked by high morbidity and mortality rates, as well as significant healthcare costs, facing several limitations in conventional treatment methods such as dialysis and transplantation. However, stem cell-based therapies, especially mesenchymal stem cells, have shown encouraging results in renal tissue repair through extracellular vesicles and microRNAs, promoting anti-

¹ Acadêmica de Graduação. Curso de Biomedicina, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE. Endereço eletrônico: stanslayamob@gmail.com

² Professora Mestre em Ciências Ambientais e Saúde. Curso de Biomedicina, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE. Endereço eletrônico: annycggranzoto@gmail.com

³ Professora Doutora em Biotecnologia, Curso Farmácia, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE. Endereço eletrônico: jackerkhoff@gmail.com

⁴ Professora Especialista em Análises clínicas, curso Biomedicina, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE, Endereço eletrônico: katiabiotcc3@gmail.com



inflammatory, immunomodulatory, and antifibrotic effects. This qualitative and exploratory literature review aimed to analyze the most recent therapeutic approaches incorporating stem cells in cell regeneration and repair in individuals with kidney failure. The methodology consisted of reviewing scientific articles published from 2018 to 2025, available in databases such as SciELO, PubMed, BIREME, BVS, and MDPI. The reviewed studies highlighted the ability of these cells to modulate the kidney microenvironment, reduce oxidative stress, stimulate the formation of new blood vessels, and aid in the recovery of renal function. Furthermore, the research investigated new cell sources, such as those obtained from urine, cell therapy protocols combined with antioxidants and growth factors, as well as different routes of administration and the biodistribution of these cells.

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

1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase, exercendo inúmeras funções endócrinas e exócrinas. A Insuficiência Renal (IR) ocorre, quando os rins perdem a capacidade de desempenhar tais funções essenciais, podendo se manifestar de forma aguda, conhecida como Lesão Renal Aguda (LRA) ou de forma crônica, conhecida como Doença Renal Crônica (DRC). 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. Nesses casos, ocorre um colapso renal em estágio terminal, exigindo Terapias Renais Substitutivas (TRS) como a diálise e o transplante (Argente; Alvarez, 2021; Torrico; Hotter; Játiva, 2022).

As doenças renais são consideradas um problema crítico de saúde pública, devido ao aumento constante de sua prevalência, 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, 2024c).

Embora os tratamentos convencionais, como a diálise e o transplante, tenham sido abordagens principais para o tratamento da DRC, apresentam limitações, são altamente invasivos, os órgãos são escassos, há grandes possibilidades de ocorrer complicações ou rejeição pós-transplante, ademais, esses procedimentos são caros, gerando um alto custo para a saúde pública. Todavia, a alta taxa de mortalidade associada à LRA exige soluções terapêuticas que acelerem o processo de recuperação (Fu *et al.*, 2023).

Prevenir a progressão das doenças renais, utilizando terapias que preservem as características e funções renais, evitando o tratamento dialítico, tem um impacto positivo na redução de morbimortalidade, melhorando significativamente o prognóstico dos casos e o resultado terapêutico. 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 (Brasil, 2024b; Pan; Fan, 2020).

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. No entanto, é primordial compreender o papel das células-tronco, pois essas células têm uma função importante no desenvolvimento, progressão e potencial de regeneração dos tecidos lesionados, observado através de mecanismos complexos de atuação das células nas doenças renais, revelando que, além de promover a regeneração tecidual, elas também modulam a resposta imunológica e promovem a manutenção da homeostase renal (Montenegro *et al.*, 2024; Zakrzewski *et al.*, 2019).

Esta revisão de literatura explorou as abordagens terapêuticas mais recentes, envolvendo o uso de células-tronco na regeneração celular e reparação tecidual de pacientes com insuficiência renal, buscando compreender o potencial dessas terapias na melhora do prognóstico clínico e na qualidade de vida dos pacientes, considerando as diferentes fontes celulares utilizadas, as melhores vias de administração, terapias combinadas, ensaios clínicos em andamento, biotecnologias associadas e as barreiras éticas e regulamentares no Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Insuficiência Renal: Lesão Renal Aguda (LRA) e Doença Renal Crônica (DRC)

A insuficiência renal é uma condição clínica caracterizada pela perda da capacidade dos rins de desempenhar funções vitais, como a filtração de resíduos metabólicos, a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base, e a produção hormonal. A distinção entre essas formas é fundamental para o tratamento adequado, pois possuem etiologias, fisiopatologias, apresentações clínicas e prognósticos diferentes (Argente; Alvarez, 2021).

A Lesão Renal Aguda é definida como uma síndrome clínica, caracterizada por um declínio rápido e significativo da função renal, ocorrendo em um período de horas a dias, e resulta na incapacidade dos rins em manter a homeostase de fluidos, eletrólitos e o equilíbrio ácido-básico, além de levar ao acúmulo de produtos nitrogenados, como ureia e creatinina. (Pan; Fan, 2020).

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, a causa subjacente precisa ser prontamente identificada e tratada, visto que esta possui um pior prognóstico, com elevadas taxas de mortalidade hospitalar (podendo exceder 50% em pacientes críticos) e risco aumentado de desenvolvimento ou progressão de Doença Renal Crônica a longo prazo (Montenegro *et al.*, 2024; Santos *et al.*, 2023).

A DRC é definida pela presença de anormalidades na estrutura ou função renal persistente por mais de três meses, é classificada em estágios (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5-ND (não dialítico) e G5-D (dialítico)) de acordo com a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), que reflete a capacidade dos rins de filtrar o sangue. À medida que a doença progride, a TFG diminui, levando a complicações sistêmicas e à necessidade de terapias renais substitutivas, como a diálise ou transplante renal (Brasil 2024b; Yun; Lee, 2019).

A definição operacional, estabelecida por consensos internacionais como o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (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 para um valor inferior a 60 ml/min/1,73m², mantida por pelo menos três meses (Levey *et al.*, 2020).

Os tratamentos convencionais para a insuficiência renal incluem medidas conservadoras, como controle da pressão arterial e da glicemia, restrição dietética e uso de medicamentos para controlar os sintomas e retardar a progressão da doença. Em estágios avançados, as terapias renais substitutivas, como hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal, são necessárias para manter a vida do paciente. No entanto, essas terapias apresentam limitações, como altos custos, complicações associadas ao transplante além da baixa disponibilidade de órgãos para o transplante (Brasil, 2024c; Torrico; Hotter; Játiva, 2022; Yun; Lee, 2019).

2.2 Células-tronco e a Insuficiência Renal

As células-tronco têm se destacado como uma alternativa promissora e inovadora para o tratamento da insuficiência renal, devido à sua capacidade de autorrenovação e diferenciação celular. Sua aplicação em nefrologia regenerativa busca superar as limitações das TRS, que focam em manter a vida do paciente, sem restaurar a função renal propriamente dita. Estudos recentes apontam que as SCs podem atuar tanto na LRA quanto na DRC, promovendo reparação tecidual, modulando a resposta imune e favorecendo a regeneração celular (Pan; Fan, 2020; Montenegro *et al.*, 2024).

No contexto da LRA, as SCs, em especial as mesenquimais (MSCs), têm demonstrado efeitos positivos na recuperação funcional, uma vez que reduzem a inflamação, atenuam o estresse oxidativo e estimulam a angiogênese. Esses processos desempenham um papel crucial na restauração da integridade estrutural dos néfrons e na recuperação da TFG. Em estudos pré-clínicos, a administração de MSCs resultou na redução de marcadores de necrose tubular e fibrose intersticial, indicando um potencial terapêutico para minimizar sequelas renais a longo prazo (Kou *et al.*, 2022).

Na DRC, a progressão da fibrose e da inflamação crônica compromete a capacidade regenerativa natural do rim. Nesse cenário, as SCs apresentam potencial em modular o microambiente renal, reduzindo a ativação de miofibroblastos e a deposição de matriz extracelular. Além disso, estudos apontam que o uso das vesículas extracelulares (EVs) secretadas pelas MSCs pode desempenhar papel central ao transportar microRNAs e proteínas bioativas, auxiliando na reprogramação celular e na redução da senescência. Assim, tornam-se não apenas ferramentas regenerativas, mas também moduladoras do processo de senescência celular renal (Zhang *et al.*, 2024; Rangel *et al.*, 2020).

O avanço contínuo das pesquisas reforça o potencial das terapias celulares como complemento ou alternativa às abordagens convencionais. Além disso, cresce o interesse em compreender como as SCs comunicam-se com outras células e tecidos, especialmente por meio das EVs e dos microRNAs, que desempenham papel crucial no reparo e regeneração renal, apontando para uma linha de pesquisa em expansão (Lelek; Zuba-Surma, 2020; Yun; Lee, 2019).

2.2.1 Vesículas Extracelulares (EVs) e MicroRNAs no Reparo Renal

As EVs, incluindo os exossomos, têm se destacado como importantes mediadores dos efeitos benéficos das SCs. Secretadas principalmente pelas MSCs, essas partículas carregam proteínas, lipídios, DNA, mRNA e microRNAs (miRNAs), atuando como veículos de comunicação intercelular. No Reparo Renal, as EVs já demonstraram capacidade de



reduzir inflamação, modular a resposta imune e estimular a regeneração tecidual, muitas vezes reproduzindo os efeitos terapêuticos das próprias SCs, porém, com menor risco de rejeição e formação tumoral (Rangel *et al.*, 2020; Dabrowska *et al.*, 2021).

Os miRNAs presentes nos exossomos apresentam funções regulatórias cruciais nesse processo, regulando a expressão gênica de células-alvo envolvidas na homeostase renal. Evidências experimentais sugerem que determinados miRNAs podem inibir vias pró-apoptóticas e pró-fibróticas, ao mesmo tempo em que estimulam a angiogênese e a proliferação celular. Esse conjunto de efeitos contribui para a restauração da função renal após a lesão, abrindo possibilidades para terapias direcionadas que explorem o potencial seletivo dos miRNAs na proteção e regeneração dos néfrons (Pan; Fan, 2020; Zhang *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante é a ação imunomoduladora dos exossomos. Eles são capazes de atenuar a ativação de linfócitos T e macrófagos pró-inflamatórios, além de induzir a secreção de citocinas com perfil anti-inflamatório. Essa modulação tem grande importância na DRC, onde o processo inflamatório persistente contribui para a fibrose e o declínio progressivo da função renal. Modelos animais já demonstraram que o uso de EVs derivados de MSCs pode reduzir a deposição de matriz extracelular e preservar a microvasculatura renal, reforçando seu potencial como mediadores naturais de proteção e regeneração (Kou *et al.*, 2022; Yun; Lee, 2019).

Apesar dos avanços, a aplicação clínica das EVs ainda enfrenta obstáculos, como a padronização dos métodos de isolamento, caracterização e armazenamento destas, além da determinação das doses ideais e vias de administração mais eficazes. Nesse sentido, cresce o interesse em combinar a administração de SCs ou seus derivados com agentes que potencializem seus efeitos regenerativos, como fatores de crescimento e antioxidantes, configurando um novo eixo de investigação no campo da Terapia Celular Renal (Montenegro *et al.*, 2024; Dabrowska *et al.*, 2021).

2.2.2 Terapias Combinadas: Células-Tronco Associadas a Fatores de Crescimento e Antioxidantes

As terapias regenerativas com SCs têm apresentado resultados promissores na restauração da função renal, entretanto muitos estudos destacam que sua eficácia pode ser ampliada quando associadas a fatores de crescimento e antioxidantes. Os fatores de crescimento, como o VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e o EGF (Fator de Crescimento Epidérmico), favorecem a angiogênese e a proliferação celular, enquanto antioxidantes reduzem os efeitos nocivos do estresse oxidativo, frequente em ambos os casos de insuficiência renal. Essa combinação potencializa a capacidade reparadora das SCs e cria um ambiente microcelular mais propício à regeneração (Santos *et al.*, 2024; Kou *et al.*, 2022).

Estudos experimentais demonstram que as SCs, quando cultivadas em meios enriquecidos com fatores de crescimento, apresentam maior sobrevivência, diferenciação e capacidade de reparo após o transplante. Em modelos de isquemia-reperfusão renal, a administração conjunta de SCs e VEGF resultou em melhora significativa da perfusão e regeneração tecidual. Por outro lado, antioxidantes como a N-acetilcisteína (NAC) mostraram ser capazes de reduzir o acúmulo de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), preservando a viabilidade celular e limitando a fibrose renal (Montenegro *et al.*, 2024; Pan; Fan, 2020).

Um dos pontos centrais na associação de terapias é que elas não atuam apenas na



regeneração direta do tecido, mas também modulam as vias inflamatórias e imunológicas. A presença de antioxidantes, por exemplo, pode potencializar o efeito imunomodulador das SCs, ampliando sua ação anti-inflamatória e antifibrótica. Essa abordagem integrada favorece a homeostase do microambiente renal, reduzindo o risco de progressão da doença e possibilitando maior preservação da função renal a longo prazo (Zhang *et al.*, 2024; Yun; Lee, 2019).

Contudo, apesar dos avanços, os protocolos de terapias combinadas ainda são heterogêneos e também carecem de padronização. Questões como a dosagem ideal, o momento da intervenção e a seleção dos agentes a serem associados continuam em aberto. Essas lacunas têm estimulado a realização de pesquisas que avaliem diferentes fontes de SCs e suas respostas em associação com fatores de crescimento e antioxidantes, direcionando a busca por estratégias mais eficazes e seguras no tratamento da insuficiência renal (Rangel *et al.*, 2020; Dabrowska *et al.*, 2021).

2.2.3 Fontes de Células-Tronco mais testadas

As pesquisas em terapias celulares renais têm explorado diferentes fontes de SCs, cada uma com características e potenciais específicos. Entre as mais estudadas estão as MSCs, derivadas da medula óssea, tecido adiposo e sangue do cordão umbilical. Essas células se destacam pela facilidade de obtenção, alta capacidade proliferativa, baixo risco imunogênico e forte efeito imunomodulador, tornando-se protagonistas em ensaios clínicos voltados para a lesão renal (Zakrzewski *et al.*, 2019).

As Células-Tronco Embrionárias (ESCs) também têm sido investigadas, dada sua capacidade de diferenciação em praticamente todos os tipos celulares. Contudo, seu uso é limitado por questões éticas e pelo risco de formação de teratomas. Nesse contexto, as Células-Tronco Pluripotentes Induzidas (iPSCs) surgem como alternativa, já que podem ser obtidas a partir de células adultas reprogramadas para um estado semelhante ao embrionário. As iPSCs oferecem grande plasticidade celular e eliminam parte das controvérsias éticas associadas às ESCs, embora ainda levantem preocupações quanto à estabilidade genética e segurança a longo prazo (Lovell-Badge *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2024).

Além dessas, as Células-Tronco Hematopoiéticas (HSCs) vêm sendo testadas principalmente pela sua capacidade de modular respostas imunes e promover reparação indireta em tecidos danificados. Já as células derivadas de tecidos específicos, como a polpa dentária, músculo esquelético e fígado, têm ganhado espaço em estudos experimentais, embora ainda em menor escala. Essas fontes ampliam o leque de opções para aplicações regenerativas, permitindo avaliar quais são mais eficazes no contexto das doenças renais (Kou *et al.*, 2022; Yun; Lee, 2019).

O crescente interesse em novas fontes celulares, como as Células-Tronco Derivadas da Urina (USCs), mostra que o campo continua em expansão. Essas células destacam-se pela facilidade de coleta e pelo potencial semelhante ao das MSCs, tornando-se uma alternativa viável e menos invasiva. O estudo comparativo entre diferentes fontes de SCs tem sido fundamental para compreender suas vantagens, limitações e possíveis aplicações clínicas, apontando para a necessidade de investigações específicas que definam a melhor escolha de acordo com o perfil do paciente e o estágio da doença, tornando a terapia genética um tratamento individualizado e personalizado para cada paciente (Pan; Fan, 2020; Montenegro *et al.*, 2024).



2.2.4 As Vias de Administração das Células-Tronco

Outro aspecto importante para a realização da terapia genética é a via de administração, visto que ela influencia a distribuição, a sobrevivência e a incorporação das células no tecido renal lesionado. Diferentes estratégias têm sido avaliadas para direcionar as SCs ao tecido lesionado, cada uma com vantagens e limitações próprias. A via intravenosa é a mais utilizada em ensaios clínicos, por sua praticidade e menor caráter invasivo, permitindo ampla distribuição sistêmica das células. No entanto, uma parte das SCs tende a se acumular em órgãos como pulmões, fígado e baço, o que pode reduzir a quantidade efetivamente direcionada aos rins (Fu *et al.*, 2023).

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. No entanto, 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, necessidade de anestesia e laparotomia. Em contrapartida, vias extravasculares, 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 (Pan; Fan, 2020; Rangel *et al.*, 2020).

Assim, a definição da via ideal deve considerar fatores como o estágio da lesão renal, a etiologia da doença, a presença de comorbidades, o perfil imunológico do paciente e a logística clínica. Novas tecnologias de rastreamento *in vitro*, 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. Esses avanços reforçam a importância de se estabelecer protocolos de administração mais eficazes, o que abre espaço para novas pesquisas em fontes celulares alternativas, como as USCs (Dabrowska *et al.*, 2021; Rangel *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2024).

2.3 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 nos casos da regeneração renal tem aumentado significativamente nos últimos anos, especialmente devido à facilidade de coleta e à ausência de procedimentos invasivos para sua obtenção, como punção ou cirurgia. 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 (Lelek; Zuba-Surma, 2020).

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 ambas lesões renais. Do mesmo modo, estas SCs secretam EVs ricas em microRNAs e fatores tróficos, como o VEGF (Zhang *et al.*, 2024).

Outra característica importante é o potencial das USCs no uso da 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 ensaios clínicos com animais resultou em atenuação da inflamação, redução da apoptose tubular e melhora na TFG. Portanto, as USCs emergem como uma alternativa viável e promissora para aplicações terapêuticas renais, com vantagens práticas e biológicas significativas. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para padronizar os protocolos de isolamento, expansão e aplicação clínica, mas os resultados iniciais são bastante encorajadores para a incorporação em protocolos regenerativos (Bento *et al.*, 2023).

2.4 Ensaios Clínicos em Andamento com Células-Tronco para Doenças Renais

A transição das terapias com SCs 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 Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, a European Medicines Agency (EMA) na Europa e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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 das terapias, com base nos dados de segurança de experimentos anteriores com animais, países ao redor do mundo realizaram extensos ensaios clínicos. De acordo com o banco de dados internacional *ClinicalTrials.gov*, mais de 9.400 ensaios clínicos envolvendo terapias com SCs foram 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 já possuem 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 MSCs, derivadas da medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical. Esses estudos visam principalmente pacientes com LRA, DRC, nefropatia diabética e lesões induzidas por transplante. Resultados preliminares demonstraram segurança e possíveis benefícios clínicos, como aumento TFG, redução da creatinina sérica e melhora da proteinúria. 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 (Eirin; Lerman, 2021; Singh; Singh, 2023).

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 diversidade dos



protocolos, representam 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 animadores e sinalizam a viabilidade das terapias celulares como parte do arsenal terapêutico futuro contra doenças renais, especialmente quando utilizadas de forma complementar às abordagens tradicionais ou integradas a terapias combinadas com fatores de crescimento e antioxidantes. O avanço dos ensaios clínicos, associado a análises a longo prazo, serão essenciais para garantir a segurança do uso de células-tronco e ampliar sua aceitação pelos órgãos reguladores internacionais, como a FDA e a EMA e ANVISA (Brasil, 2024a).

2.5 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 SCs com o objetivo de aumentar sua eficácia clínica (Zhang *et al.*, 2024).

A engenharia genética, especialmente no uso da tecnologia CRISPR-Cas9, possibilita a edição precisa do genoma de SCs, promovendo, por exemplo, o aumento da expressão de genes protetores, a inibição de vias pró-fibróticas e/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 (Fransen *et al.*, 2021).

Outra inovação tecnológica promissora é a bioimpressão 3D, que utiliza biotintas compostas por SCs, 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 (Torabinavid *et al.*, 2025).

Os organoides renais, derivados de 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. Ademais, podem ser utilizados como fonte para regeneração celular ou para testes de toxicidade de novos medicamentos (Fransen *et al.*, 2021; 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 SCs 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 medicina regenerativa representa um marco significativo no tratamento de doenças renais, indicando um futuro promissor para a engenharia de tecidos e medicina translacional (Bento *et al.*, 2020; Fransen *et al.*, 2021).

2.6 Barreiras Éticas e Regulamentares em Terapias com Células-Tronco no Brasil

O uso clínico de SCs 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 o ponto de vista ético, o uso de ESCs é uma das principais fontes de controvérsias, pois 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 (ASCs) ou iPSCs para evitar consequentes implicações bioéticas futuras (Brasil, 2024d).

No âmbito regulatório, a 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).

Contudo, o Brasil ainda necessita 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 negativo é a ausência de repositórios nacionais de linhagens celulares padronizadas, o que compromete a rastreabilidade e a reprodutibilidade dos estudos. Além de existir um número reduzido de profissionais da saúde capacitados, para o uso de terapias celulares, 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, 2024a).

Embora exista um arcabouço legal que permita a pesquisa com SCs, 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).



2.7 Perspectivas Futuras para a Terapia Personalizada com Células-Tronco

A Terapia Personalizada, também conhecida como Terapia de Precisão, representa uma abordagem inovadora na prática clínica moderna. 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 colaterais. Uma das aplicações mais importantes nesse contexto é a geração de 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 (Bento *et al.*, 2023).

A integração de tecnologias como, sequenciamento genômico, 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, as SCs podem ser editadas geneticamente para corrigir defeitos específicos antes da aplicação terapêutica, elevando o potencial curativo dessas abordagens (Fransen *et al.*, 2021).

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 ao estresse oxidativo, fibrose e inflamação, características comuns em tecidos renais comprometidos (Shi *et al.*, 2018).

As EVs 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. 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 (Dabrowska *et al.*, 2021; Lau; Wang; Ricardo, 2018).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consistiu 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 IRA ou DRC. A metodologia envolveu a análise de artigos científicos publicados entre 2018 e 2025, disponíveis em bases de dados como SciELO, PubMed, BIREME, BVS e MDPI. A seleção dos artigos foi realizada com base em critérios de inclusão que garantissem a relevância e a qualidade científica das publicações, focando em estudos que abordassem o uso de células-tronco no contexto da insuficiência renal. Para garantir a qualidade da revisão foram excluídos artigos que não se enquadravam no período de publicação estabelecido ou que não apresentavam foco direto à temática proposta. A análise dos dados foi qualitativa, buscando identificar os principais achados, tendências e lacunas na literatura científica sobre o tema. 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*)".

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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. A continuidade das pesquisas e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em SCs são fundamentais para avançar no tratamento da insuficiência renal contribuindo para uma melhora na qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição.

Esta revisão de literatura exploratória evidencia o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração celular e na reparação de tecidos renais. Entre as diferentes abordagens, as células-tronco mesenquimais descacam-se como as mais promissoras devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antifibróticas e regenerativas. Essas células atuam na modulação do microambiente renal, reduzindo o estresse oxidativo, estimulando a angiogênese e favorecendo a recuperação da função renal. Estudos pré-clínicos e alguns ensaios clínicos iniciais indicam que as MSCs podem atenuar a lesão renal aguda e retardar a progressão da doença renal crônica, promovendo a reparação tecidual e a melhora da função renal.

Além das MSCs, outras fontes de SCs, como as USCs, também apresentaram resultados encorajadores, principalmente pela facilidade de obtenção e pelas suas características semelhantes às MSCs. Estratégias associando SCs com fatores de crescimento e antioxidantes mostraram-se eficazes para potencializar os efeitos terapêuticos. Da mesma forma, avanços em biotecnologias, como a bioimpressão 3D e organoides renais, têm mostrado avanços significativos na modelagem de doenças renais e no desenvolvimento de terapias personalizadas.

Por outro lado, ainda existem desafios éticos e regulatórios a serem superados, especialmente no Brasil, para viabilizar a ampla aplicação clínica dessas terapias. A padronização de protocolos de tratamento e a realização de mais estudos clínicos controlados são etapas cruciais para validar a segurança e eficácia dessas abordagens genéticas em larga escala.

REFERÊNCIAS

ARGENTE, Horacio A.; ÁLVAREZ, Marcelo E. *Semiologia Médica*. 3. ed. Panamericana, 2021.

BENTO, Guida; SHAFIGULLINA, Aygul, K.; RIZVANOV, Albert, A.; SARDÃO, Vilma A.; MACEDO, Maria Paula; OLIVEIRA, Paulo J. *Urine-Derived Stem Cells: Applications in Regenerative and Predictive Medicine*. *Cells*, v.9, n.3, p.573, 2020. Disponível em:



<https://doi.org/10.3390/cells9030573>. Acesso em: 20 maio de 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 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>. Acesso em: 18 jun. 2025.

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Panorama atual de riscos e regulação de medicamentos à base de células e genes. 2024a. 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 jun. 2025.

- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 11, de 16 de setembro de 2024. 2024b. 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 out. 2024.

- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Boletim Epidemiológico: Cenário da doença renal crônica no Brasil no período de 2010 a 2023. v. 55, n. 12. 2024c. 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 out. 2024.

CENTRO DE CRIOGENIA BRASIL (CCB). Células-tronco. 2024d. Disponível em: <https://ccb.med.br/texto/celulas-tronco>. Acesso em: 05 nov. 2024.

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*. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 591065, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591065>. Acesso em: 04 out. 2024.

EIRIN, Afonso.; LERMAN, Lilac O. *Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles for Chronic Kidney Disease: Are We There Yet? Hypertension*, v. 78, n. 4, p. 896–906, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14596>. Acesso em: 28 out. 2024.

FRANSEN, Maaike. F. J., ADDARIO, Gabriele., BOUTEN, Carlijn. V. C., HALARY, Franck, MORONI, Lorenzo., MOTA, Carlos. Bioimpressão de modelos renais *in vitro*: células, biomateriais e técnicas de fabricação. *Essays in Biochemistry*, v. 65, n. 2, p. 297–311, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/EBC20200158>. Acesso em: 20 maio 2025.

FU, Zhangning., ZHANG, Yifan., GENG, Xiaodong., CHI, Kun, LIU, Chao., SONG, Chengcheng, CAI, Guangyan., CHEN, Xiang M., HONG, Quan. (2023). *Optimization*



strategies of mesenchymal stem cell-based therapy for acute kidney injury. Stem cell research & therapy, v. 14, n. 1, p. 116, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03351-2>. Acesso em: 20 out. 2025.

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*, v. 105, n. 4S, p. S117–S314, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>. Acesso em: 25 maio 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? *Cell Death & Disease*, v. 13, p. 550, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05034-x>. Acesso em: 28 out. 2024.

LAU, Ricky WK; WANG, Bo; RICARDO, Sharon D (2018), Edição genética de células-tronco para modelagem de doenças renais e intervenção terapêutica. *Nephrology*, v. 23, n. 11, p. 981-990, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nep.13410>. Acesso em: 21 maio 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. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 3, p. 799, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21030799>. Acesso em: 04 out. 2024.

LEVEY, Andrew S. et al. Nomenclatura para função e doença renal: relatório de uma Conferência de Consenso sobre Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais (KDIGO). *Kidney International*, v. 97, n. 6, p. 1117–1129, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>. Acesso em: 07 maio 2025.

LOVELL-BADGE, Robin *et al.* *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update*. *Stem Cell Reports*, v. 16, n. 6, p. 1398-1408, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.012>. Acesso em: 05 out. 2024.

MONTENEGRO, Francesca.; GIANNUZZI, Francesca.; PICERNO, Angela., CICIPELLI, Antonella., STEA, Emma. D., DI LEO, Vincenzo., SALLUSTIO, Fabio. *How Stem and Progenitor Cells Can Affect Renal Diseases*. *Cells*, v. 13, n. 17, p. 1460, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells13171460>. Acesso em: 04 out. 2024.

PAN, Binbin.; FAN, Guoping. *Stem cell-based treatment of kidney diseases* *Stem Cells and Development*, v. 29, n. 13, p. 811-823, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370220915901>. Acesso em: 07 out. 2024.

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. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, supl. 1, p. 45-52, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.45>. Acesso em: 04 out. 2024.

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. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 4, p. e72548, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n4-484>. Acesso em: 25 maio 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*. *Nature Reviews Immunology*, v. 18, n. 11, p. 669–682, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5>. Acesso em: 07 out. 2024.

SINGH, J., SINGH, S. Revisão sobre doenças renais: tipos, tratamento e potencial da terapia com células-tronco. *Renal Replacement Therapy*, v. 9, p. 13, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41100-023-00475-2>. Acesso em: 07 out. 2024.

TORABINAVID, Parham., KHOSROPANAH, Mohammad H., AZIMZADEH, Ashkan, KAJBAFZADEH, Abdol. M. (2025). *Current strategies on kidney regeneration using tissue engineering approaches: a systematic review*. *BMC nephrology*, v. 26, n. 1, p. 66, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-03968-w>. Acesso em: 20 out. 2025.

TORRICO, Selene, GEORGINA Hotter e SORAYA Játiva. 2022. Desenvolvimento de Terapias Celulares para Doenças Renais e Medicina Regenerativa, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 24, p. 15943, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232415943>. Acesso em: 07 out. 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*, v. 20, n. 7, p. 1619, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20071619>. Acesso em: 07 out. 2024.

ZAKRZEWSKI, Wojciech.; DOBRZYŃSKI, Maciej.; SZYMONOWICZ, Maria., RYBAK, Zbigniew. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 10, p. 68, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>. Acesso em: 14 out. 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*. *Clinical and Translational Medicine*, v. 14, n. 5, p. e1646, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ctm2.1646>. Acesso em: 06 out. 2024.