
**CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS COMO TERAPIA ADJUVANTE EM CÃES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Ana Clara Santos Furlan¹

Patrick Eugênio Luz²

RESUMO

Atualmente, a doença renal crônica (DRC) em cães é uma afecção comum na rotina clínica veterinária. De caráter crônico e progressivo, leva a perda gradual das unidades funcionais dos rins, os néfrons, através de um processo inflamatório e fibrótico, culminando na perda irreversível das funções renais. De forma a padronizar a abordagem da doença, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (Internacional Renal Interest Society – IRIS) estabelece uma classificação em estágios que vão do I ao IV. Possui etiologia variada e os sinais clínicos tendem a ser mais evidentes e generalizados nos estágios mais avançados da doença, como consequência da ação das toxinas urêmicas. O tratamento convencional consiste em fornecer suporte às alterações clínicas do paciente. Tendo em vista a ausência de cura da doença, novas alternativas terapêuticas são estudadas, entre elas a terapia celular com células-tronco (CT) tem sido sugerida como forma de desacelerar a progressão da doença e proporcionar maior tempo e qualidade de vida ao paciente. As células tronco mesenquimais (CTMs) são encontradas em diversos tecidos do organismo animal, possuem alta capacidade de renovação e diferenciação celular e tem sido utilizadas na DRC devido às ações anti-inflamatórias, anti-fibróticas e imunomoduladoras que exercem. Portanto, o presente artigo tem como objetivo, através de revisão bibliográfica, apresentar a terapia celular como estratégia terapêutica no tratamento da DRC.

153

Palavras-chave: caninos; nefropatia; terapia celular.

ABSTRACT

At the moment, chronic kidney disease (CKD) in dogs is a disease common in the veterinary clinical routine. Chronic and progressive, it leads to the gradual loss of the kidney's functional units, the nephrons, through an inflammatory and fibrotic process, culminating in the irreversible loss of kidney functions. In order to standardize the approach to the disease, the International Renal Interest Society (IRIS) establishes a classification in stages ranging from I to IV. It has a varied etiology and clinical signs tend to be more evident and generalized in the more advanced stages of the disease, as a consequence of the action of uremic toxins. Conventional treatment consists of providing support for the patient's clinical changes. In view of the absence of a cure for the disease, new therapeutic alternatives are being studied, among them stem cell therapy (CT) has been suggested as a way to prevent the disease from progressing and provide the patient with more time and quality of life. Mesenchymal stem cells (MSCs) are found in various tissues of the animal organism, have a high capacity for cell renewal and differentiation and have been used in CKD due to their anti-inflammatory, anti-

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL. Email: anaclara.sfurlan@hotmail.com

² Docente do curso de Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL

fibrotic and immunomodulatory actions. Therefore, this article aims, through a bibliographic review, to present cell therapy as a therapeutic strategy in the treatment of CKD.

Keywords: canines; nephropathy; cell therapy.

1 INTRODUÇÃO

As mudanças na relação dos tutores com seus cães ao longo dos anos e o consequente aumento dos cuidados e expectativa de vida destes animais, refletem na rotina dos atendimentos veterinários atualmente. Entre as afecções, a doença renal crônica (DRC) tem se mostrado frequente, representando consideráveis índices de morbidade e mortalidade (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019).

A denominação DRC é utilizada para caracterizar a presença de lesão renal irreversível (WAKI et al., 2010). De caráter progressivo, culmina na perda gradativa dos néfrons, levando ao comprometimento do metabolismo e funções renais. Possui causas variadas que podem ser congênitas ou adquiridas, acometendo cães de todas as raças e idades, com maior frequência em idosos, sendo 45% dos cães com DRC representados por animais com mais de 10 anos. As medidas terapêuticas adotadas visam dar suporte às alterações clínicas, minimizar e reduzir a velocidade de progressão, proporcionando aos pacientes maior tempo e qualidade de vida, já que as lesões renais são irreversíveis (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

Frente aos desafios da terapia convencional e ausência de cura da DRC, novas opções terapêuticas são estudadas, entre elas a terapia com células-tronco (CT). Estas células encontram-se em todos os tecidos do organismo animal para reposição fisiológica, possuem potencial de auto renovação e diferenciação em linhagens celulares especializadas (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019).

Com base no progresso dos estudos da medicina humana e pelos benefícios que exercem, as CT têm sido cada vez mais empregadas na terapia de diversas doenças degenerativas na Medicina Veterinária. Na DRC, são recomendadas principalmente por desempenharem mecanismos reguladores no sistema imunológico e inflamatório, o que pode auxiliar na redução da progressão da DRC (CARAGELASCO, 2017). Portanto, o presente artigo tem como objetivo através de revisão de literatura apresentar uma nova estratégia terapêutica estudada e aplicada em cães com DRC.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 Etiologia e Fisiopatologia

A DRC possui etiologia variada, de difícil identificação da causa primária devido à perda gradativa e irreversível da função renal ao longo de meses a anos. As causas potenciais podem ser adquiridas, como doenças infecciosas, substâncias nefrotóxicas, neoplasias ou até mesmo, doença renal congênita. As lesões renais podem ser de origem glomerular, tubular, intersticial e vascular ou ainda todos os segmentos dos néfrons ao mesmo tempo (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

Após a lesão primária, a doença progride de forma progressiva (CARAGELASCO, 2017) através de processos que estimulam a autoperpetuação da lesão renal (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Com o número de néfrons funcionais reduzidos, os rins ativam mecanismos de compensação com hiperfiltração e hipertensão nos néfrons remanescentes, gerando hipertrofia destes. Tais processos ainda resultam na passagem de proteínas de maior peso molecular pela barreira glomerular que ao serem reabsorvidas nos túbulos renais, promovem lesões nas células tubulares e piora do processo inflamatório, culminando na deposição de fibrina e cicatrização da área que se torna afuncional (ROSA et al., 2015).

155

2.1.2 Manifestações Clínicas

Devido aos mecanismos de compensação ativados pelos rins, os sinais clínicos tendem a aparecer nos estágios mais avançados da doença, o que contribui para o mau prognóstico do paciente (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019).

As manifestações clínicas apresentadas estão associadas com a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e aumento dos níveis séricos da ureia e creatinina (azotemia). O excesso destes compostos circulantes gera um quadro de intoxicação sistêmica, caracterizada como síndrome urêmica, causando alterações gastrointestinais, neurológicas, cardiorrespiratórias e endócrinas, além de alterações no equilíbrio acidobásico e eletrolítico e do sistema hematológico (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) acontece em torno de 20 a 30% dos casos. Esta alteração pode agravar as lesões glomerulares e tubulares contribuindo para a progressão da DRC, além de acometer também o sistema cardiovascular, neurológico e oftálmico (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

2.1.3 Diagnóstico e Estadiamento

O diagnóstico da DRC é baseado na anamnese, exame físico e exames complementares. De forma a padronizar a abordagem da DRC, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) propôs uma classificação em estágios (TABELA 1), com base na creatinina sérica. O paciente ainda é subestagiado de acordo com a proteinúria e pressão arterial sistêmica (PAS) (IRIS, 2019).

Tabela 1 - Estadiamento da DRC segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS).

PARÂMETROS	ESTÁGIOS			
	I Sem Azotemia Renal	II Discreta Azotemia Renal	III Moderada Azotemia Renal	IV Severa Azotemia Renal
CREATININA (mg/dL)	Menor 1,4	1,4 - 2,8	2,9 - 5,0	Acima 5,0
SDMA (µg/dL)	Menor 18,0	18,0 - 35,0	36,0 - 54,0	Acima 54,0
UPC	Normoproteinúria < 0,2	Proteinúria Incerta 0,2 - 0,5		Proteinúria >0,5
PAS (mmHg)	Normotensão < 140		Pré - Hipertensão 140 - 159	
	Hipertensão 160 - 179		Severa Hipertensão ≥ 180	

Fonte: Adaptado de IRIS (2019).

Apesar de ser o marcador bioquímico mais utilizado na prática clínica para avaliar de forma indireta a TFG, a creatinina permite apenas diagnósticos tardios, quando há perda em torno de 70% dos néfrons nos cães (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Por isso, de forma a auxiliar no diagnóstico precoce, a dimetilarginina simétrica (SDMA) sérica foi incluída

em 2015 pela IRIS no protocolo da DRC, detectando alterações da função renal quando em torno de 30% da TFG está comprometida (NASCIMENTO, 2019).

A urinálise oferece informações importantes para o diagnóstico. A isostenúria pode ocorrer devido a perda da capacidade dos rins de concentrar urina e a proteinúria, devido a passagem de proteínas através da barreira glomerular (GALVÃO *et al.*, 2010). Porém, é necessária avaliação com maior sensibilidade e especificidade, eliminando os fatores pré e pós-renais de perda de proteína na urina, para isso, utiliza-se o exame UPC. Trata-se de um exame quantitativo, realizado em diferentes momentos, com objetivo de determinar a razão proteína:creatinina urinária e detectar a proteinúria renal persistente (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

O exame ultrassonográfico pode auxiliar no diagnóstico precoce quando realizado de forma periódica, já que alterações nos rins podem ser vistas em todos os estágios da DRC. Nos estágios mais avançados é visualizada a perda da definição das regiões cortical e medular devido à fibrose do parênquima renal (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015), além da diminuição do tamanho dos rins (ROSA *et al.*, 2015). Outras alterações de exames laboratoriais também podem ser vistas, como a anemia não regenerativa, hiperfosfatemia, acidose metabólica, etc. (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

157

2.1.5 Tratamento

Tendo em vista que a progressão da DRC pode levar a falência renal (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019), o objetivo do tratamento é estabilizar o paciente, eliminando fatores que aceleram a perda dos néfrons, e assim, melhorar a função renal e diminuir as manifestações clínicas, proporcionando qualidade de vida. Para isto, cada paciente deve ser avaliado individualmente, de acordo com o nível de lesões e sinais clínicos que apresenta (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

A monitoração da proteinúria e HAS são pontos críticos no tratamento, pois podem estar presentes em qualquer estágio. A terapia instituída objetiva modular a pressão intraglomerular através da dilatação da arteríola eferente, com consequente redução da pressão hidrostática e perda de proteínas através da barreira glomerular (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Para isso, são utilizados medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), como o enalapril ou benazepril (WAKI *et al.*, 2010) que podem ser associados com bloqueador do receptor de angiotensina (ARB - telmisartan) na proteinúria renal persistente ou

com bloqueador de canais de cálcio (CCB – anlodipino) no caso da hipertensão grave (IRIS, 2019).

Ademais, fazem parte do processo terapêutico a avaliação através de exames periódicos e alguns cuidados constantes como cautela com medicações nefrotóxicas, identificação e tratamento de afecções extra renais e renais tratáveis e acesso livre a água (IRIS, 2019). A dieta renal também é aliada no tratamento, principalmente nos mais avançados onde ocorre comprometimento da condição corporal e perda de peso. Entre os benefícios estão a redução do sódio e fosfato, proteínas de alto valor biológico que assegurem menor formação de compostos nitrogenados não proteicos e enriquecimento com fibras, ácidos graxos, vitaminas e antioxidantes (ROSA *et al.*, 2015).

2.2 TERAPIA CELULAR COM CÉLULAS-TRONCO EM CÃES COM DRC

2.2.1 Células-tronco

A utilização das CT teve início na Medicina Humana na década de 50, com transplante de medula óssea (PEREIRA, 2015). Surgiu como promissora terapia regenerativa para doenças neurológicas, cardiovasculares, traumas de medula, e ainda como vantagem, diversas fontes potenciais de tecidos para o transplante. No Brasil, o início das pesquisas de CT aconteceu em 2001 com a criação do Instituto Milênio de Bioengenharia Tecidual pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, visando através da Medicina Regenerativa o reparo de tecidos lesados desencadeados pelas doenças degenerativas ou pelo próprio processo de envelhecimento natural do organismo. A partir de então, diversas pesquisas realizadas por Universidades, grupos públicos e privados buscam o desenvolvimento acerca do assunto (ZORZANELLI *et al.*, 2017).

Como consequência dos bons resultados obtidos na utilização das CT na Medicina Humana e em testes com roedores (LEE *et al.*, 2017), associado ao crescente número de animais nos lares domésticos e aumento da qualidade e expectativa de vida destes, a utilização de CT tem sido difundida também na Medicina Veterinária atualmente (SANTOS, 2017). A empresa CELLTROVET foi a pioneira no Brasil, instalando-se na Universidade de São Paulo (USP) nos anos 2000 e inaugurando seu primeiro laboratório comercial para o tratamento de CT no mercado veterinário em 2010 (CELLTROVET, 2021). Também como referência das CT

veterinárias, a empresa Omics Biotecnologia foi fundada em 2014, após mais de 15 anos de pesquisas na Universidade Estadual Paulista (UNESP) (OMICS, 2021).

A possibilidade de aplicação das CT na saúde animal é ampla e nos cães envolve doenças degenerativas como displasia coxofemoral, artrite/artrose, ruptura de ligamentos, sequelas de cinomose, doença do disco intervertebral (DDIV), não união óssea, fratura de coluna, DRC, doenças hepáticas, doença inflamatória intestinal, dermatite atópica, ceratoconjuntivite seca, úlcera de córnea, aplasia medular e *Diabetes mellitus* (OMICS, 2021).

As CT são células progenitoras, não-especializadas, presentes nos organismos animais, capazes de se diferenciar e especializar quando necessário, de acordo com a morfologia e funcionalidade das células do tecido em questão (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019). São classificadas em embrionárias e adultas, as primeiras são pluripotentes e podem originar qualquer tecido animal. No entanto, a obtenção destas é um desafio para a ciência sob o ponto de vista ético, visto que são obtidas de embriões com quatro ou cinco dias de idade de óvulos fertilizados *in vitro* (HAMZÉ *et al.*, 2009). Outro ponto crítico para sua utilização está relacionado com a alta capacidade proliferativa destas que pode ocasionar a geração de células neoplásicas. Tal fato tem sido discutido em estudos, evidenciando que CT normais podem dar origem a células tumorais, mantendo as características de autorrenovação e diferenciação das primeiras (ZELAYA, 2016).

159

As CT adultas são multipotentes, com capacidade de se diferenciarem em um número restrito de tipos celulares derivados do mesoderma como osteócitos, condrócitos e adipócitos (SILVA; NOGUEIRA, 2010) e são divididas em hematopoiéticas e mesenquimais (CARDOSO *et al.*, 2014).

As células-tronco mesenquimais (CTMs) são células multipotentes com alta capacidade de renovação e diferenciação celular, além de produzirem fatores bioativos que atuam na modulação da inflamação e sistema imune (MALARD *et al.*, 2020). São encontradas nos tecidos adultos onde atuam na manutenção e reposição fisiológica do organismo (CARDOSO *et al.*, 2014).

2.2.2 Extração e Cultivo das CTMs

A fonte mais comum para isolamento das CTMs é a medula óssea, porém, consiste em um procedimento invasivo e com fatores que influenciam na quantidade e qualidade das células obtidas. Nesse sentido, pesquisas buscam a obtenção em outros sítios como tecido adiposo,

periósteo, membrana amniótica, cordão umbilical e tecido muscular, visando obter a fonte ideal em relação a facilidade de obtenção e cultivo, qualidade das células e eficácia no tratamento (CARDOSO *et al.*, 2014). O tecido adiposo de cães jovens e saudáveis submetidos a cirurgias eletivas, geralmente a castração, têm sido preconizado nos estudos, devido à facilidade de obtenção e qualidade das células obtidas (NAKAO *et al.*, 2010).

Duas formas são viáveis para o transplante das células tronco: a autóloga é realizada com as células do organismo do próprio paciente e a alógena, mais utilizada, é realizada através da coleta de um animal doador. Segundo Togel *et al.*, (2009), as duas formas foram eficazes no tratamento da insuficiência renal aguda (IRA) em roedores. O transplante alógeno é possível, pois estas células não são reconhecidas pelo sistema imune adquirido, portanto, não há risco de rejeição (SEMEDO *et al.*, 2009). Ainda através do transplante alógeno é possível a seleção de doadores aptos para o processo, sendo desejável animais jovens, saudáveis, com boa condição corporal, que produzam CT com boa taxa de proliferação. Portanto, a importância da avaliação dos animais doadores e também receptores, de forma a eliminar alterações limitantes para o tratamento (NAKAO *et al.*, 2010).

A facilidade de obtenção e rápida expansão em cultura são fatores positivos da utilização das CTMs (SEMEDO *et al.*, 2009). O processo de obtenção das CTMs consiste na coleta do tecido escolhido, posteriormente este é lavado e submetido a digestão enzimática para separação das CTMs dos outros constituintes do tecido. Após este processo, somente as CT ficam aderidas ao frasco de cultivo e todas as outras são descartadas durante a troca de meio. Durante o processo, é importante que as CT passem por uma caracterização, já que possuem características semelhante aos fibroblastos. Três propriedades são fundamentais para tal, entre elas a capacidade de adesão ao plástico, a marcação positiva dos marcadores celulares CD44 e CD90 e negativa dos marcadores CD34 e MHCII através de citometria de fluxo, além da diferenciação *in vitro* em três linhagens, os adipócitos, osteócitos e condrócitos determinados através de coloração específica (LIMA, 2020).

Então, essas células são cultivadas, preparadas e envasadas para aplicação nos consultórios (OMICS, 2021). A técnica de criopreservação pode ser utilizada pensando na facilidade de logística e maior período de conservação, mantendo as características funcionais (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019), entretanto reações adversas foram visualizadas por Quimby *et al.* (2013) na aplicação de CTMs retiradas diretamente da criopreservação mesmo após lavagem cuidadosa, sendo preferível a utilização de células recentemente cultivadas.

2.2.3 Aplicação das CTMs em Cães com DRC

As culturas de CTMs podem ser aplicadas *in situ* no local da lesão, pela injeção direta no parênquima renal ou espaço subcapsular renal, pela injeção na artéria renal ou através de infusão intravenosa, podendo estar diferenciadas ou não (MONTEIRO; ARGOLO NETO; DEL CARLO, 2010). Conhecendo os locais de aplicação, foram observadas através de microscopia, a presença de células anteriormente marcadas no tecido renal tanto na aplicação na junção corticomedular em modelos caninos (LEE *et al.*, 2017) quanto através da via intravenosa em roedores (SEMEDO *et al.*, 2009).

Quimby *et al.* (2013) definiram a via intravenosa como de fácil aplicação, pouco invasiva e menos traumática, permitindo repetidas aplicações com mínimos efeitos colaterais. Como desvantagem, quando administradas em altas concentrações e rapidamente, podem levar a formação de tromboembolismo pulmonar, como visualizado em modelos de roedores (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019). Ademais, essa via apresenta a necessidade de grande quantidade de células aplicadas para o efeito terapêutico, já que estas podem se distribuir e serem atraídas para qualquer local com inflamação do organismo, chegando em menor quantidade ao local da lesão (MONTEIRO; ARGOLO NETO; DEL CARLO, 2010).

Na prática clínica a via intravenosa pela veia cefálica tem sido mais utilizada para a aplicação das CTMs. Através da pesquisa em literatura, a Omics Biotecnologia (2021) recomenda a dose terapêutica de 8 a 10 x 10⁶ células por animal para melhores resultados da terapia, com protocolo específico conforme a enfermidade e clínica do paciente. O mesmo resultado foi obtido por Malard *et al.* (2020) na aplicação utilizando dose de 1 x 10⁶ por kg de peso em única aplicação. Ainda, resultados satisfatórios e seguros foram obtidos por Santos, Winck e Braga (2019) utilizando dose de 4 x 10⁶ em três vezes com intervalo de 30 dias cada, todos com aplicações via intravenosa.

Os efeitos benéficos observados pela aplicação de CT nos pacientes com DRC estão relacionados a um mecanismo complexo de ações que envolvem a imunomodulação, inflamação e regeneração destas células (PERICO; CASIRAGHI; REMUZZI, 2018). As CTMs produzem seus benefícios através de seus efeitos parácrinos (OMICS, 2021). Desta forma, modulam o sistema imune inato e adaptativo através da liberação de fatores bioativos como as prostaglandinas, interleucinas, citocinas e outros, que interferem na expressão e atividade das células inflamatórias como linfócitos T e B, células dendríticas, citocinas pró-inflamatórias, macrófagos e células Natural Killers (NK) (OLIVEIRA, 2014).

Outros fatores bioativos como moléculas de adesão, proteínas da matriz extracelular e receptores de fatores de crescimento, permitem às CT interagirem com as demais células do tecido para exercerem seus benefícios. Através desta interação, as CT induzem as células residentes do tecido a se diferenciarem em linhagens celulares específicas de acordo com a sinalização recebida (MONTEIRO; ARGOLO NETO; DEL CARLO, 2010).

No tecido renal, estas células exercem seus efeitos anti-inflamatórios, levam a diminuição do estresse oxidativo e apoptose das células tubulares e contribuem também com seus efeitos pró regenerativos recrutando células progenitoras do tecido renal e estimulando a proliferação/diferenciação das células tubulares lesadas, contribuindo desta forma, para o reparo da lesão tecidual renal (PERICO; CASIRAGHI; REMUZZI, 2018). A atuação das CT também foi observada no processo de fibrogênese renal em modelos experimentais de roedores, associada à restauração da expressão de colágeno tipo IV, principal componente da membrana basal glomerular, contribuindo para o reparo da membrana basal lesionada, além de prevenir a perda de capilares peritubulares, reduzir a expressão de moléculas fibróticas e aumentar a expressão de moléculas antifibróticas no tecido renal (SEMEDO *et al.*, 2009).

Se tratando dos benefícios vasculares, Togel et al. (2008) concluíram que está associado a liberação do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). Este promove angiogênese através do crescimento e manutenção das células endoteliais, remodelação da matriz, estímulo da proliferação de capilares peritubulares, além de diminuir a infiltração das células inflamatórias e proteger as células epiteliais renais, auxiliando no processo de restauração da perfusão renal e reparo tecidual.

Animais em avançado estágio da DRC tendem a desenvolver anemia não regenerativa como consequência das ações de toxinas urêmicas, diminuição da síntese de eritropoetina (EPO), entre outros mecanismos (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). As CTMs também produzem efeitos pró-hematopoiéticos que auxiliam neste processo. Desta forma, dão origem às células que constituem o microambiente hematopoiético, reconstituindo este meio, além de produzirem e expressarem fatores bioativos que regulam o processo da hematopoiese (NAKAO *et al.*, 2010).

3 DISCUSSÃO

Diferente da medicina humana, onde a terapia hemodialítica é rotina nos grandes hospitais e o transplante de rins pode ser considerado, na medicina veterinária, tais terapias não

são realidade na rotina clínica. A hemodiálise é uma das terapias disponíveis para os tutores de cães, mas além dos altos custos, a melhora é temporária, já que os néfrons remanescentes não são suficientes para recuperar a função renal e continuarão levando ao acúmulo das toxinas urêmicas, portanto, é pouco viável como uma opção de tratamento. Quanto ao transplante renal, este é pouco estudado, não se mostrando uma alternativa para a DRC em cães (WAKI *et al.*, 2010).

Tendo em vista o crescente aumento de doenças crônicas e degenerativas, a limitação do tratamento convencional e a ausência de tratamento definitivo, o uso da terapia celular tem sido cogitado com o objetivo de substituição de células doentes por células saudáveis (HAMZÉ *et al.*, 2009). A terapia com CT proporciona benefícios em todos os estágios da doença, além de ser segura e livre de efeitos colaterais (OMICS, 2021). Entretanto, antes da instituição da terapia, vale ressaltar a importância da realização de exames de rotina, afim de eliminar possíveis alterações limitantes para a aplicação das CT. Entre os exames recomendados, destaca-se a importância da triagem oncológica, visto que as características inflamatórias de uma neoplasia, podem exacerbar ainda mais a própria neoplasia, portanto, a aplicação de CT é contraindicada em pacientes oncológicos, assim como animais com alterações genéticas e hematológicas (NAKAO *et al.*, 2010).

Em diversos estudos utilizando modelos roedores com DRC induzida, a administração de CTMs demonstrou melhora da função renal com diminuição da inflamação e da fibrose renal (QUIMBY *et al.*, 2013). Os principais resultados relatados são a melhora da função renal com redução dos níveis séricos de ureia e creatinina e a consequente melhora clínica dos pacientes, com aumento de apetite, ganho de peso e disposição física (SANTOS; WINCK; BRAGA, 2019), além de redução dos episódios de vômito relatados pelos tutores (MALARD *et al.*, 2020). Tais resultados afirmam a melhoria da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes proporcionada pela terapia com CTMs (LEE *et al.*, 2017).

Em relação a análise do tecido renal, em estudo completo utilizando modelo de roedores, Semedo *et al.* (2009) afirmam que houve redução da área de fibrose e da glomerulosclerose observadas através de técnicas de coloração. Os efeitos antifibróticos das CTMs foram relatados através da redução da expressão do RNAm de moléculas fibróticas e aumento da expressão de moléculas com propriedades antifibróticas. Histologicamente em modelos caninos, Lee *et al.* (2017) também observaram que os rins apresentaram menores danos, como a necrose dos túbulos e glomérulos e morte das células epiteliais tubulares, contribuindo para a melhora das lesões renais.

Atualmente, o protocolo utilizado em cães é adaptado de roedores, portanto, deve-se considerar algumas diferenças, apesar dos resultados satisfatórios, visto que os estudos em roedores são realizados através de lesão renal aguda induzida com imediata infusão das CT, ao contrário dos cães que levam meses a anos para desenvolver a DRC. Por isso, estudos a fim de estabelecer melhor a concentração de células e o número ideal de aplicações seria recomendado (MALARD *et al.*, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a DRC é uma afecção recorrente nas clínicas veterinárias e apresenta-se, assim como outras doenças crônicas, como um grande desafio clínico. Apesar do avanço em relação aos métodos diagnósticos precoces e tratamento convencional, o caráter crônico e progressivo da doença não permite a recuperação das funções renais perdidas, não havendo possibilidade de cura, fato que leva à busca por terapias alternativas de forma a proporcionar melhores opções terapêuticas.

Neste contexto, a terapia com CT tem se mostrado benéfica e promissora na Medicina Veterinária. Os resultados obtidos no tratamento da DRC em cães são satisfatórios, promovendo a redução da progressão da doença, melhora clínica e maior expectativa de vida dos pacientes através das atividades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e regenerativas que estas células exercem e que contribuem para o reparo do tecido renal.

Contudo, vale ressaltar que a terapia não promove a regeneração dos néfrons e cura, assim como não produz efeitos imediatos, estabelecendo-se como terapia integrativa no protocolo de tratamento da doença. Por isso, a importância de alinhar com o tutor as expectativas em relação aos resultados e estabelecer um protocolo individual associando a terapia de CT com a terapia convencional na busca por oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

CARAGELASCO, D.S. **Efeito da terapia com células tronco mesenquimais na proteinúria de cães com doença renal crônica**. 2017. 145 f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

CARDOSO, M.T. *et al.* A melhor fonte de células-tronco: o âmnio do cão e do gato. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 8, Supl. 2, p. 269-274, 2014.

CELLTROVET QUEM SOMOS. **Celltrovet células-tronco veterinárias**. 2021. Disponível em: <http://celltrovet.com.br/quem.html>. Acesso em: 09 jul. 2021.

DIRETRIZES IRIS. **International Renal Interest Society (IRIS)**. 2019. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/index.html>. Acesso em: 08 abr. 2021.

GALVÃO, A. L. B. *et al.* Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: revisão da literatura. **Nucleus Animalium**, v. 2, n. 1, p. 23-40, 2010.

HAMZÉ, A.L. *et al.* Células-tronco na medicina veterinária. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, v.7, n. 12, p.1-4, 2009.

KOGIKA, M.M.; WAKI, M.F.; MARTORELLI, C.R. Doença renal crônica. *In*: JERICÓ, M.M.; KOGIKA, M.M.; ANDREDE NETO, J.P. de. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 4194-4244.

LEE, S.J. *et al.* Mesenchymal stem cells contribute to improvement of renal function in a canine kidney injury model. **In vivo**, v.31, n.6, p.1115-1124, 2017.

LIMA, F. da. S. **Avaliação do magnésio na capacidade imunomodulatória de células tronco mesenquimais e sua ação sobre células hematopoiéticas em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo***. 2020. 103 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

MALARD, P.F. *et al.* Avaliação da terapia com células-tronco mesenquimais halógenas em doença renal crônica de cães e gatos. **Pubvet Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.14, n. 11, p. 1-8, 2020.

MONTEIRO, B.S.; ARGOLO NETO, N.M.; DEL CARLO, R.J. **Células-tronco mesenquimais**. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000100040>. Acesso em: 25 mar. 2021.

NAKAO, N. *et al.* Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Facilitate Hematopoiesis *in Vitro* and *in Vivo*. **The American Journal of Pathology**, v. 177, n. 2, p. 547-554, 2010.

NASCIMENTO, N.G. **Avaliação da progressão da taxa de filtração glomerular pela dimetilarginina simétrica em cães com doença renal crônica submetidos à terapia com células-tronco mesenquimais**. 2019. 107 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

O USO DAS CÉLULAS TRONCO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA VETERINÁRIA. **Omics Biotecnologia**, 2021. Disponível em: <https://www.omicsbiotecnologia.com.br/doenca-renal-cronica-veterinaria-celula-tronco.php>. Acesso em: 26 mar. 2021.

OLIVEIRA, C.D. de. **Estudos dos mecanismos renoprotetores das células-tronco derivadas do tecido adiposo em modelos experimentais de doença renal crônica**. 2014. 84 f. Dissertação (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

PEREIRA, A.D.R.P. **A bioética e os estudos com células-tronco**. 2015. 26 f. Monografia (Curso de Especialização em Genética) – Universidade Federal do Paraná, Altônia, 2015.

PERICO, N.; CASIRAGHI, F.; REMUZZI, G. Clinical translation of mesenchymal stromal cell therapies in nephrology. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.29, n.2, p.362-375, 2018.

QUIMBY, J. *et al.* 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 and Therapy**, v.4, n.2, p.48, 2013.

ROSA, D.B. de S.K.; *et al.* Glomerulonefropatia em injúria renal aguda e doença renal crônica – Parte II – Diagnóstico e tratamento. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Curitiba, v.13, n.43, p.70-79, 2015.

SANTOS, E, J, C. Aplicação Terapêutica das Células Tronco na Medicina Veterinária: Um Novo Escopo para a Bioeconomia. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. v. 01, n. 02, p. 536-546, 2017.

SANTOS, E.J.C.; WINCK, C.P.; BRAGA, C.L. Utilização terapêutico das células progenitoras adultas multipotentes alogênicas em cães acometidos pela doença renal. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v.13, n.4, p.534-543, 2019.

SEMEDO, P. *et al.* Papel imunossupressor e remodelador das células-tronco mesenquimais em um modelo experimental de doença renal crônica. **Einstein**, v.7, n.4, p.469-479, 2009.

SILVA, M.V.M.; NOGUEIRA, J.L. Terapia celular: revisão de literatura. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, v. 8, n. 15, p.1-9, 2010.

TÖGEL, F. *et al.* Autologous and allogeneic marrow stromal cells are safe and effective for the treatment of acute kidney injury. **Stem Cells Development**, v.18, n.3, p.475-485, 2009.

WAKI, M.F. *et al.* Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos – abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.40, n.10, p.2226-2234, 2010.

ZELAYA, F.J.M.C. **Identificação de células-tronco associadas ao câncer (CTCs) nas linhagens celulares SCC-9 ZsGreen e SCC-9 ZsGreen LN-1**. 2016. 94 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 2016.

ZORZANELLI, R. T. *et al.* Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. **História, Ciências, Saúde**, Rio de Janeiro, v.24, n.1, p. 129-144, 2017.