CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NA DOENÇA RENAL

Dra Michele Andrade de Barros

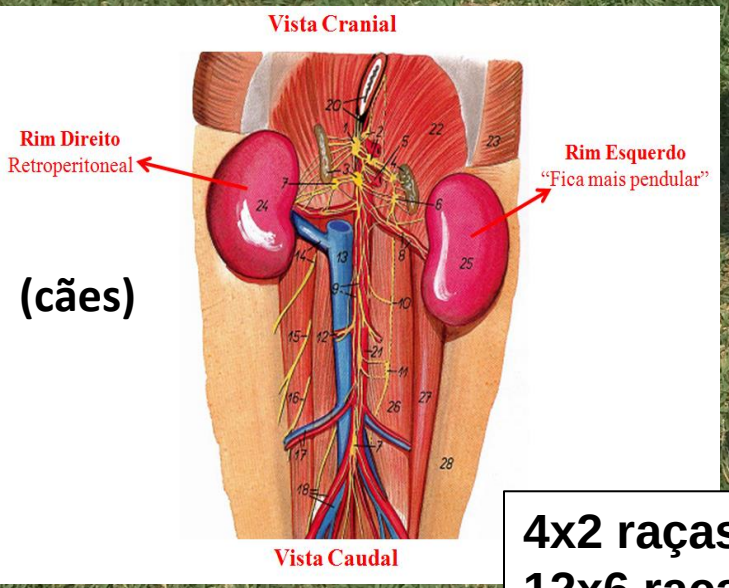
REGENERA STEM CELLS

ANATOMIA

~500 mil néfrons (cães)

~250 mil néfrons (gatos)

LOCALIZAÇÃO

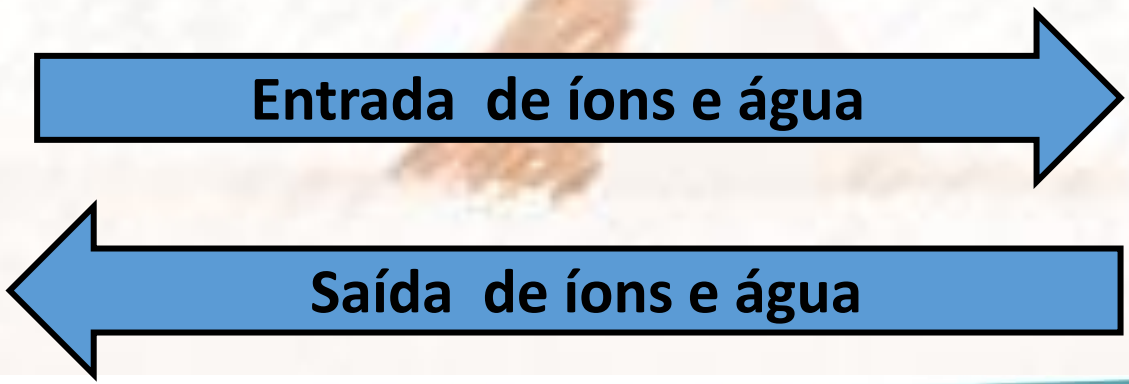


(cães)

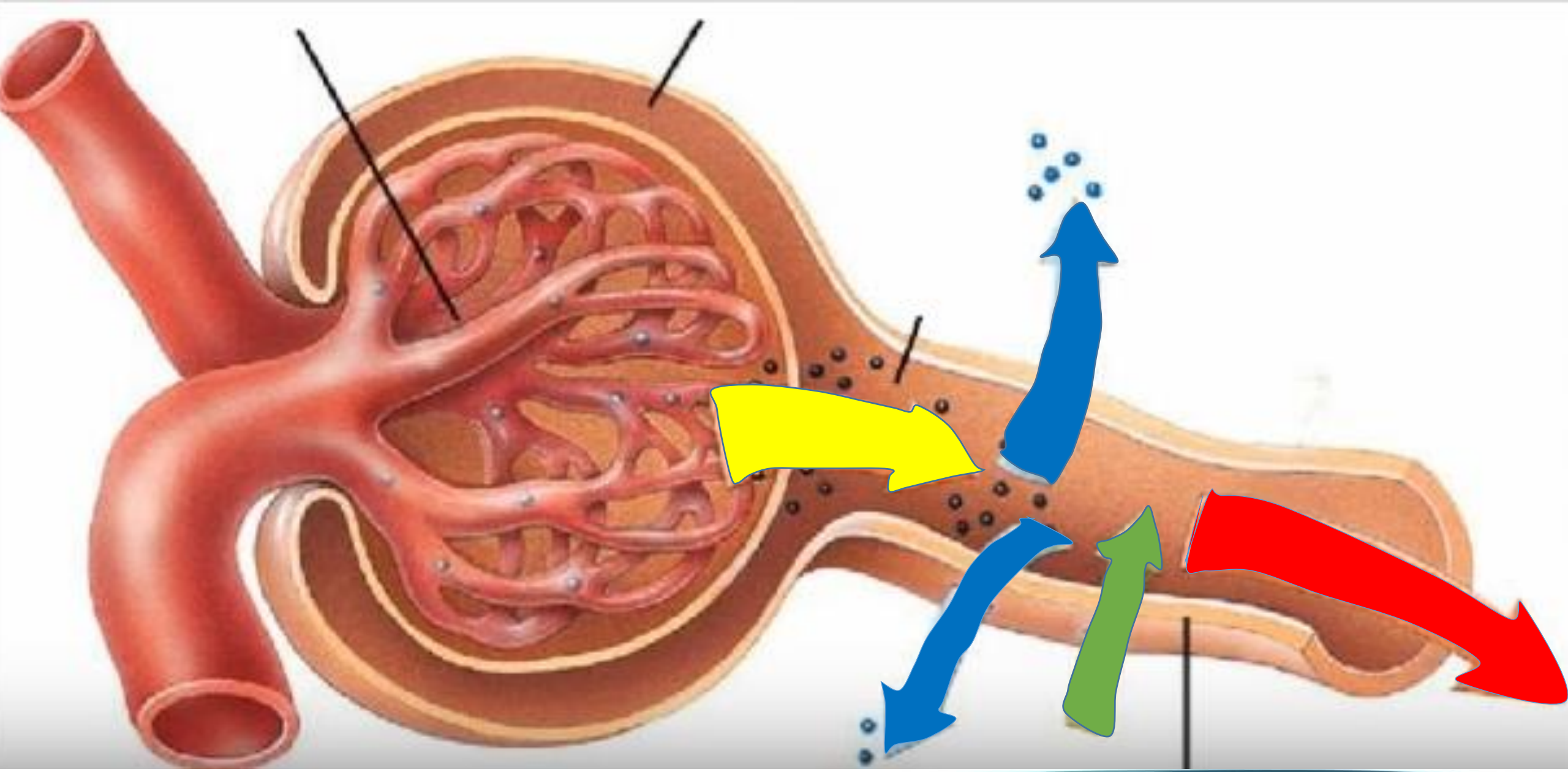
4x2 raças pequenas
12x6 raças grandes

PRINCIPAIS FUNÇÕES DOS RINS

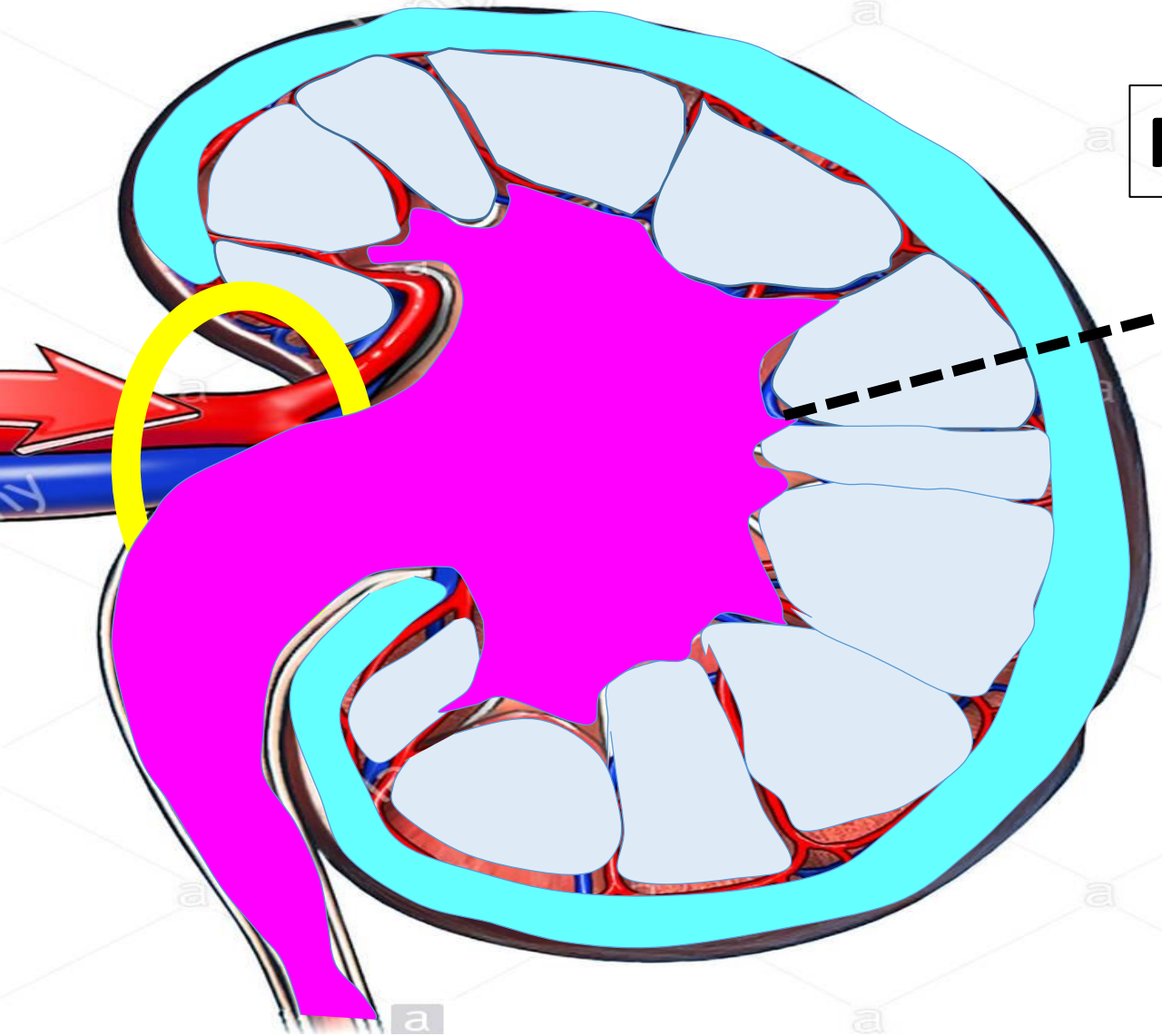
- ✓Eliminar produtos finais do metabolismo
- ✓Produzir hormônios: eritropoetina, renina , ativação da Vit D
- ✓Manter o equilíbrio hídrico-eletrolítico e ácido-básico



REGENERA
STEM CELLS



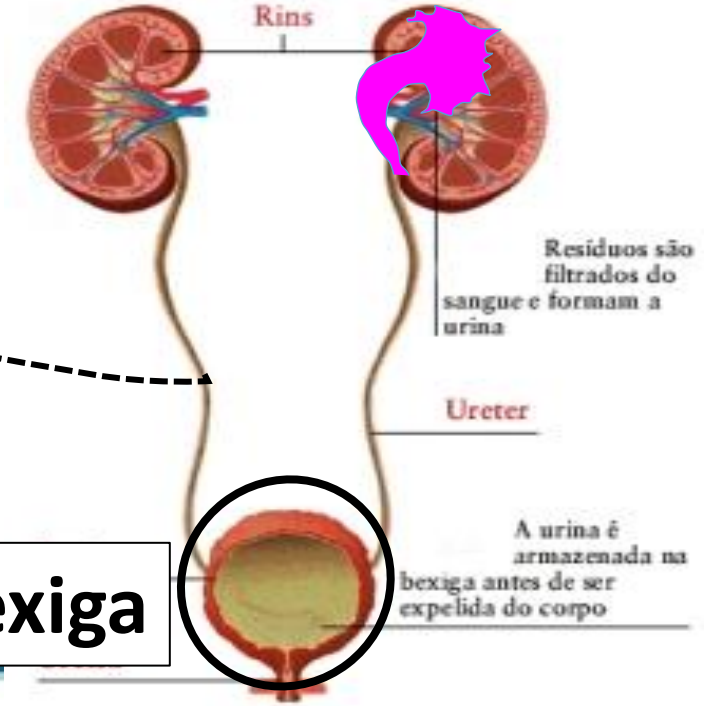
REGENERA
STEM CELLS



Pelve

Cálices

Ureter



Bexiga

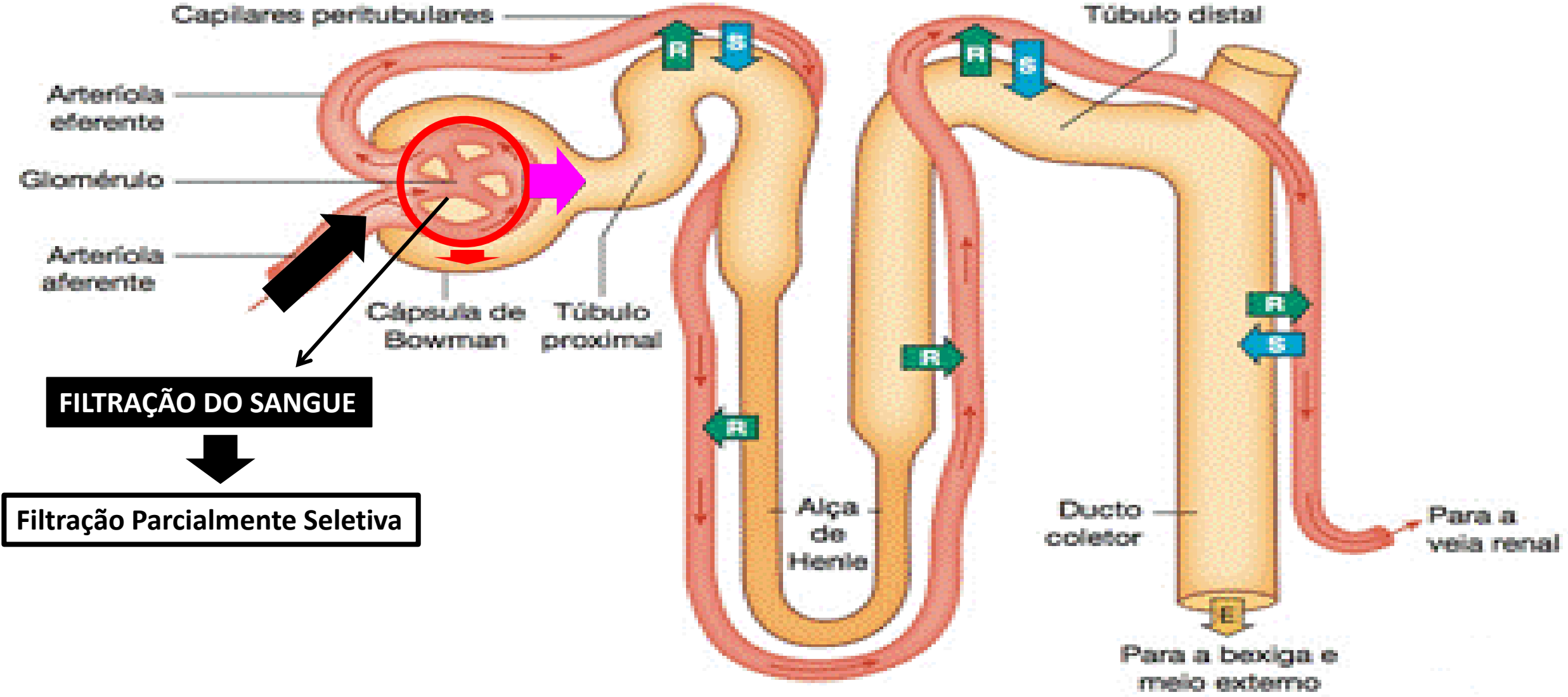
REGENERA
STEM CELLS

NEFRON – Unidade Morfofuncional do Rim

DISTAL CONVOLUTED TUBULE
PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE
GLOMERULAR CAPSULE
GLOMERULUS
ARCUATE VESSELS
NEPHRON LOOP
ORTEX
MEDULLA

Tubos Coletores

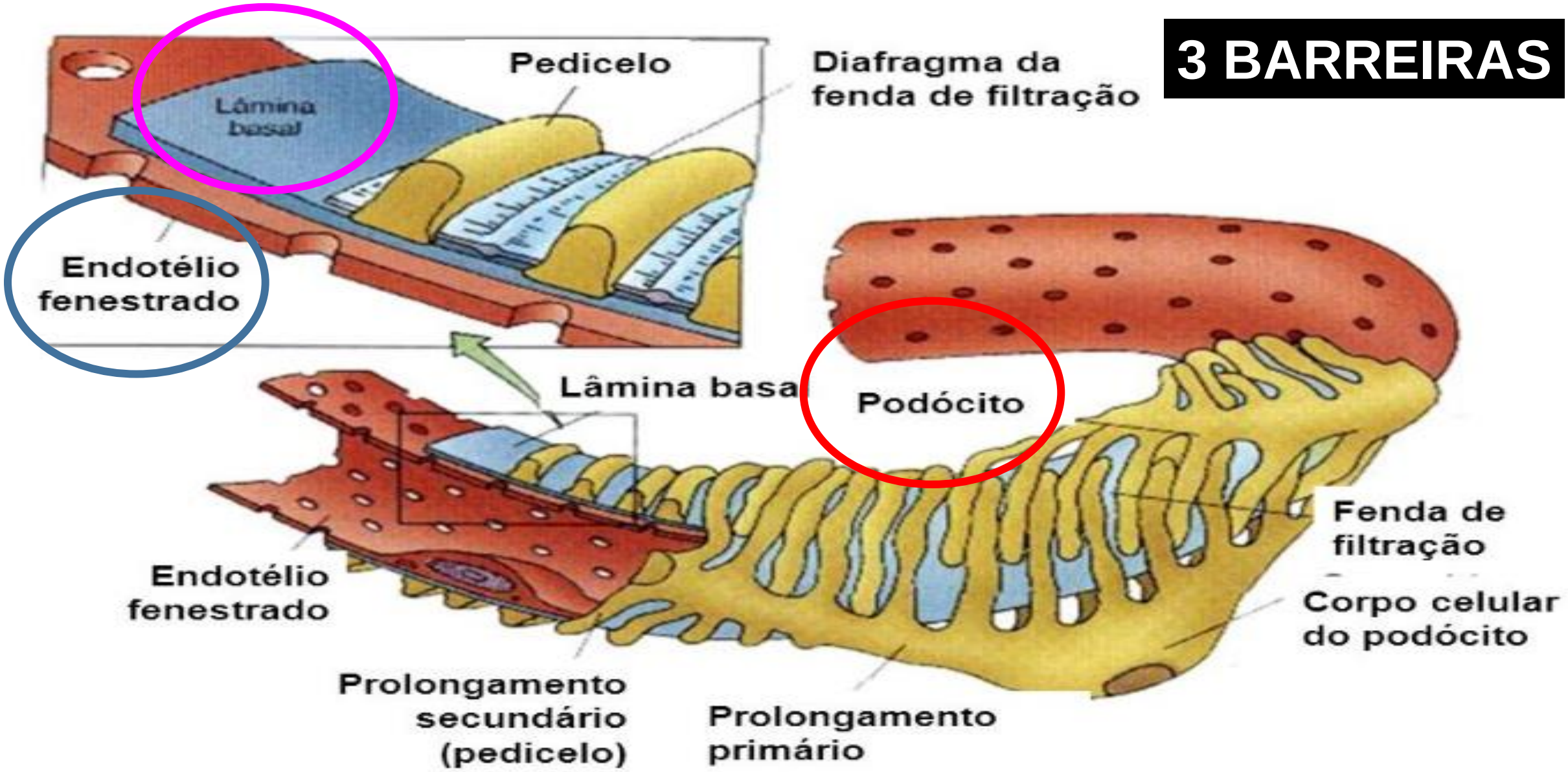
REGENERA
STEM CELLS



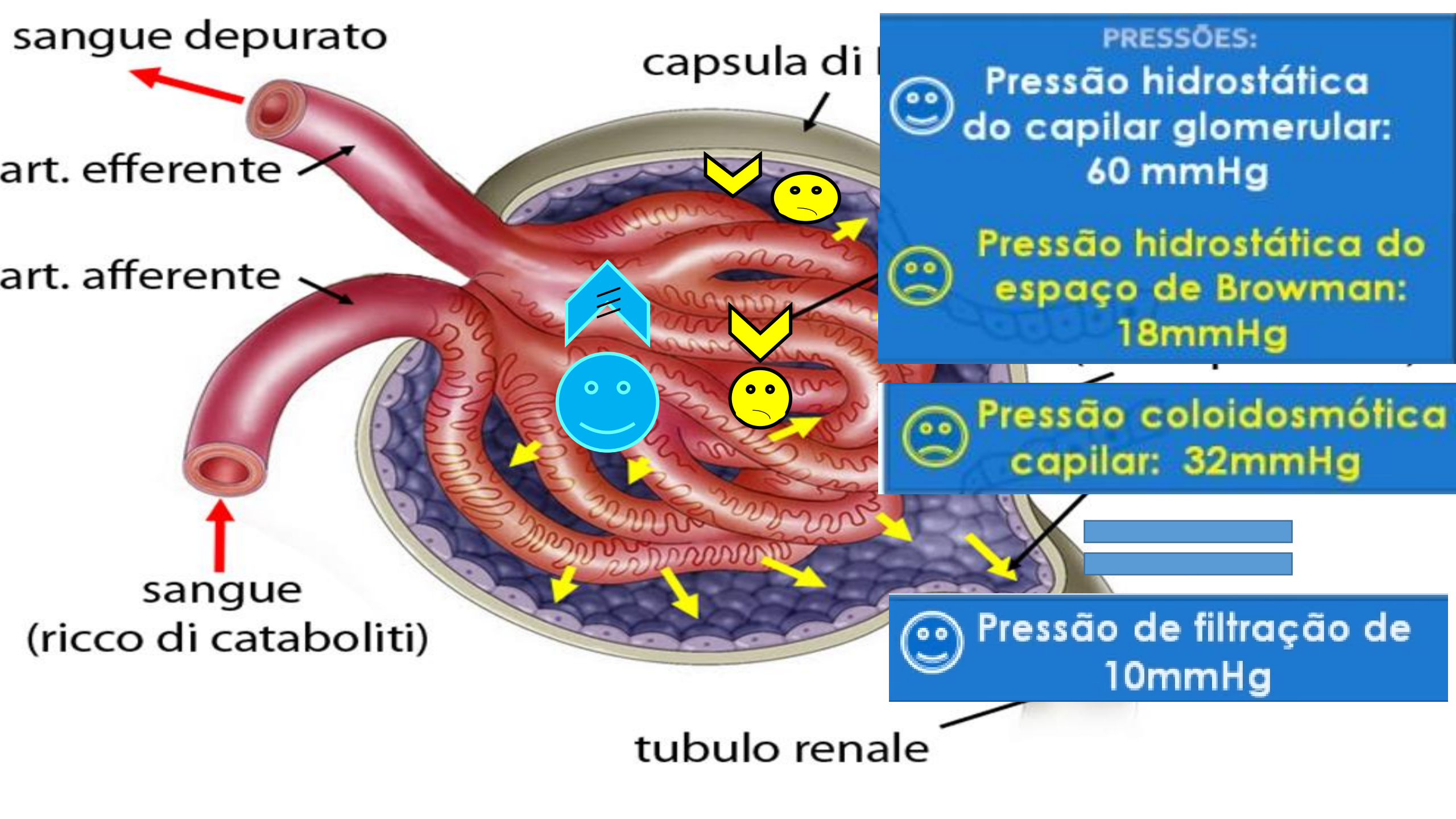
FILTRAÇÃO DO SANGUE

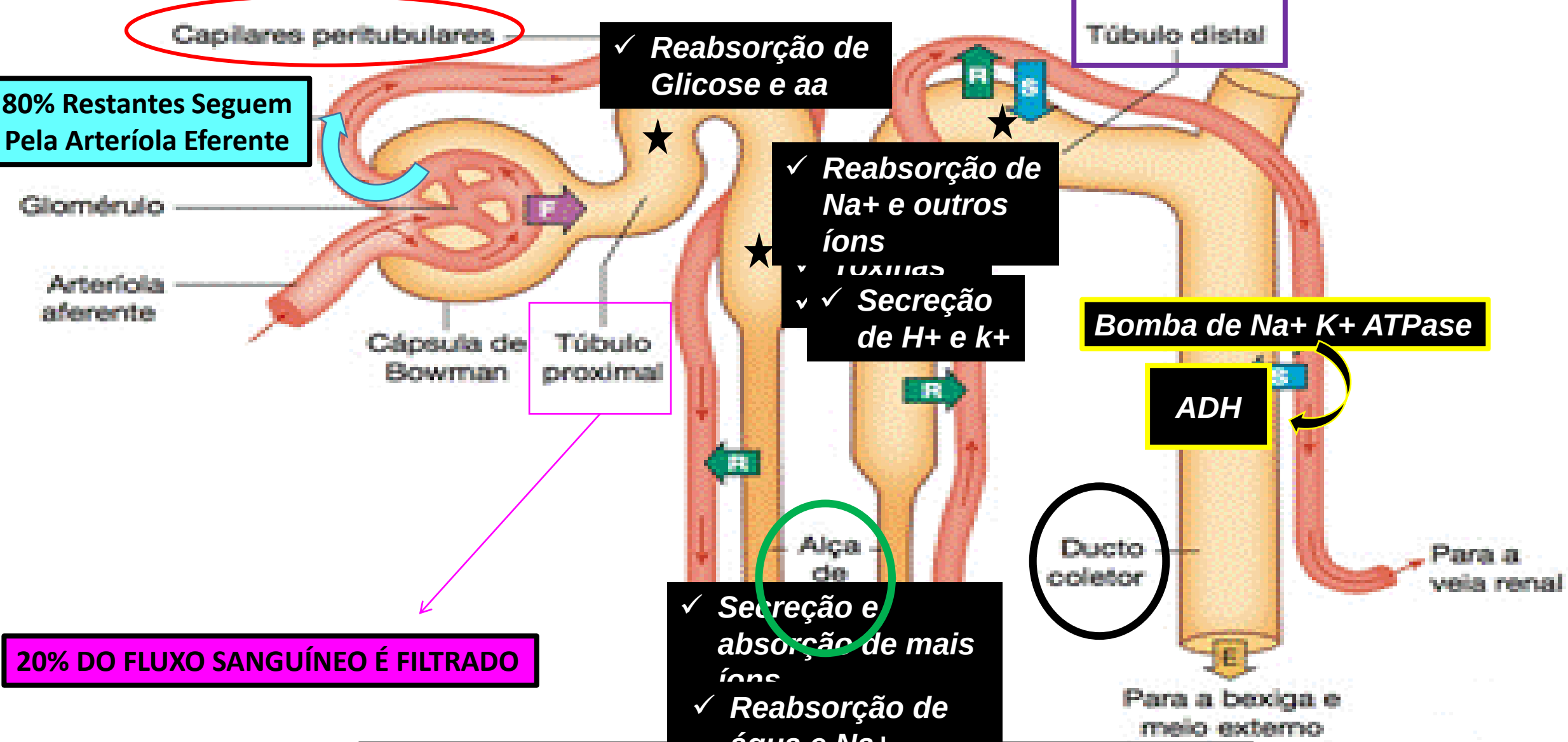
Filtração Parcialmente Seletiva

Folheto Visceral do Glomérulo → Podócitos e Lâmina basal



3 BARREIRAS


sangue depurato
capsula di
art. efferente
art. afferente
sangue
(ricco di cataboliti)
tubulo renale
PRESSÕES:
Pressão hidrostática do capilar glomerular: 60 mmHg
Pressão hidrostática do espaço de Browman: 18mmHg
Pressão coloidosmótica capilar: 32mmHg
Pressão de filtração de 10mmHg



80% Restantes Seguem Pela Arteríola Eferente

✓ *Reabsorção de Glicose e aa*

✓ *Reabsorção de Na+ e outros íons*

✓ *Toxinas*

✓ ✓ *Secreção de H+ e k+*

Bomba de Na+ K+ ATPase

ADH

20% DO FLUXO SANGUÍNEO É FILTRADO

✓ *Secreção e absorção de mais íons*

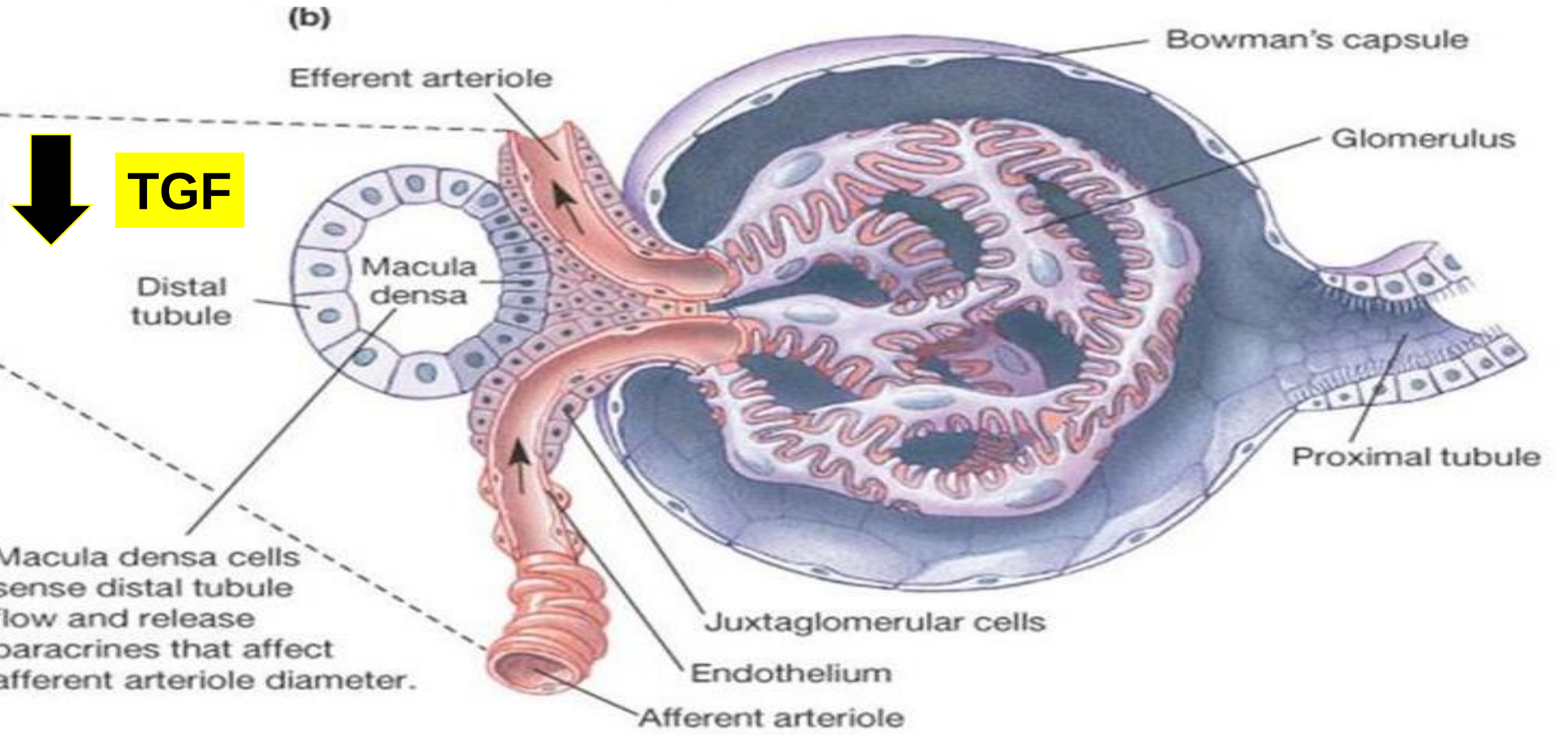
✓ *Reabsorção de água e Na+*

60-70% reabsorção d… …ativa e passiva)

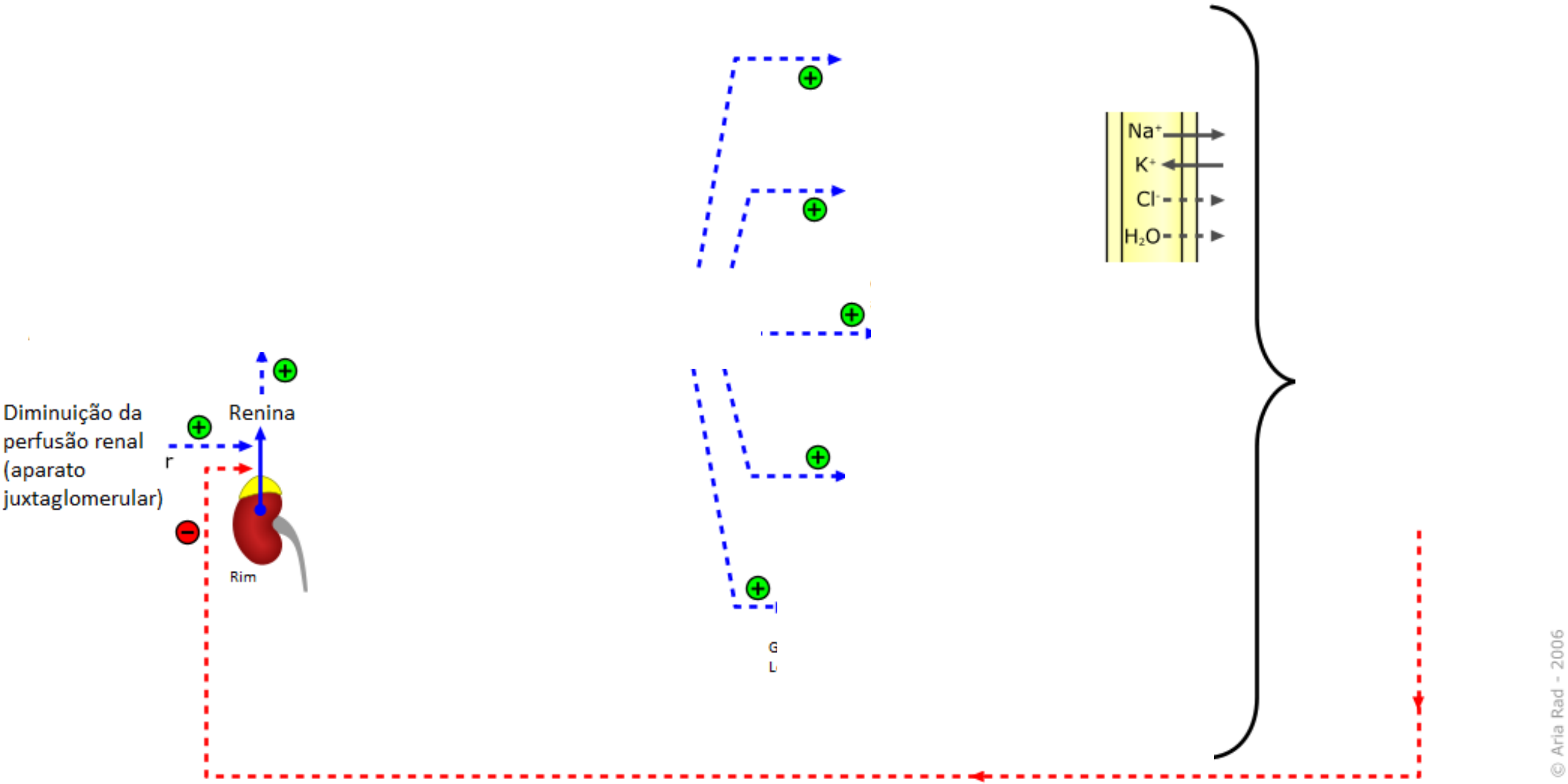
Co-transportador 1Na, 1K, 2Cl

Mecanismo Contra-Corrente

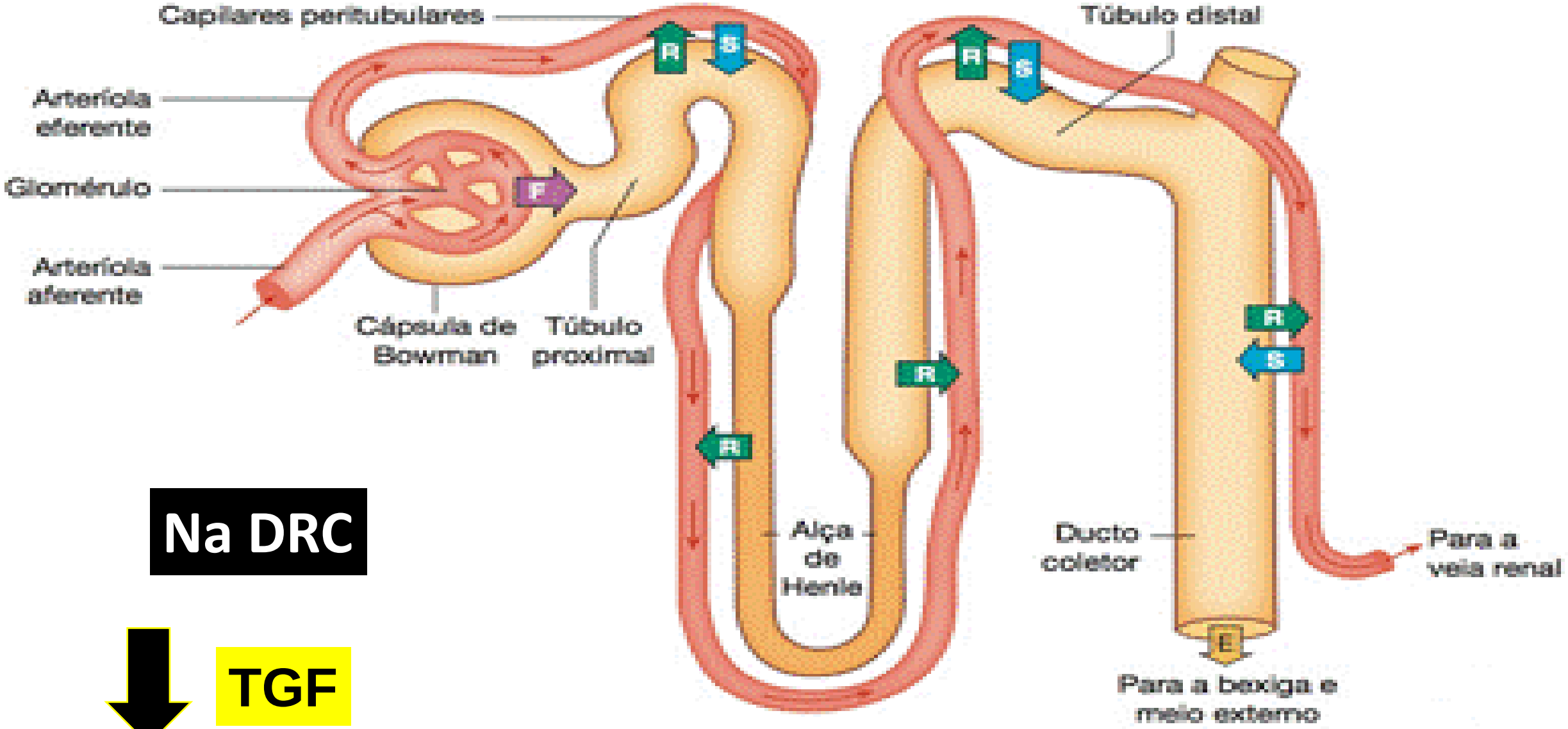
REGENERA STEM CELLS


(b)
Efferent arteriole
Bowman's capsule
Glomerulus
TGF
Macula densa
Distal tubule
Proximal tubule
Macula densa cells sense distal tubule flow and release paracrines that affect afferent arteriole diameter.
Juxtaglomerular cells
Endothelium
Afferent arteriole

Sistema renina- angiotensina



© Aria Rad - 2006

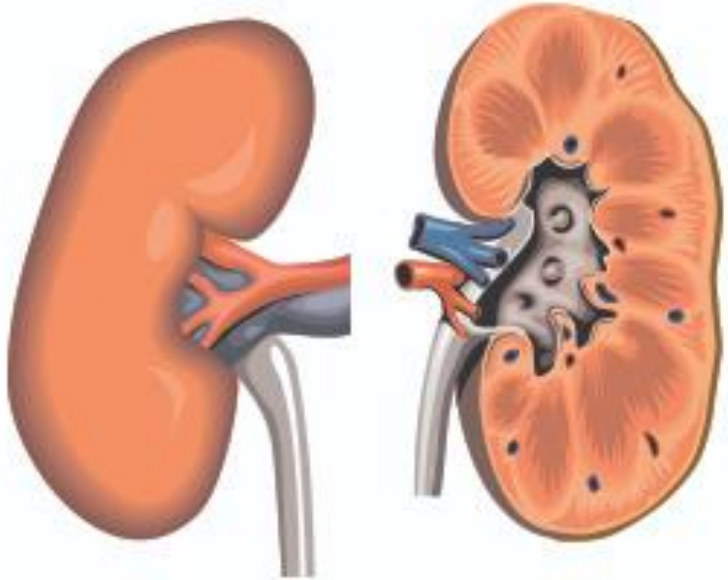

Capilares peritubulares
Arteríola eferente
Glomérulo
Arteríola aferente
Cápsula de Bowman
Túbulo proximal
Túbulo distal
Alça de Henle
Ducto coletor
Para a veia renal
Para a bexiga e meio externo
R
S
F
E

Na DRC

↓ **TGF**

QUAL O PRODUTO DISSO NA DRC?

- **Acúmulo de substâncias tóxicas (toxinas urêmicas)**
- **Hiperfosfatemia**
- **Hipertensão**
- **Proteinúria**
- **Acidose Metabólica**
- **Anemia**
- **Hipocalemia**
- **Hiper ou hipocalcemia**
- **Liberação de Radicais Livres**
- **...**



REGENERA STEM CELLS

SÍNDROME URÊMICA → **Uremia é um conjunto de sinais clínicos associados a uma severa falha da função excretora renal**

↑↑↑ **Uréia e Creatinina**

DESMISTIFICANDO

- **Baixa ação tóxica**
- **Bons indicadores do grau de acúmulo de outras toxinas urêmicas**

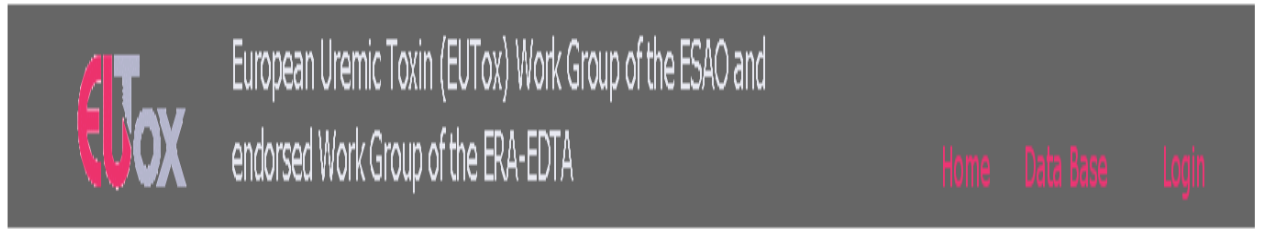
REGENERA STEM CELLS

Tipo de toxina	Toxina
Resíduos nitrogenados de baixo peso molecular	• Dimetilarginina assimétrica • Ácido guanidinoacético • Ácido guanidinossuccínico • Metilguanidina • Xantina e hipoxantina • Ácido fenólico
Moléculas médias (Derivadas do Met Proteico)	• Adrenomedulina • Peptídeo natriurético atrial • β_2-microglobulina • β-endorfina • Pancreozimina (colecistoquinina) • Proteína de células claras • Fator de complemento • Cistatina C • Proteína inibidora da degranulação • Endotelina • Ácido hialurônico • Interleucina-1α • Interleucina-6 • Ig-κ de cadeia curta • Ig-λ de cadeia curta • Leptina • Metionina-encefalina • Neuropeptídio Y • Hormônio paratireoidiano (PTH)
Solutos ligados a proteínas	• p-cresol • Homocisteína • Ácido hipúrico • Proteína ligada ao retinol • Fator de necrose tumoral α • Ácido fenilacético • Sulfato de indoxil • Produtos finais da glicosilação avançada (AGES) • Produtos finais da lipoxidação avançada (ALES) • Dinucleotídeos polifosfatados

Toxinas Hidrossolúveis
Baixo peso Mol – Facilmente Dialisáveis

A uréia e a creatinina são, portanto, bons indicadores do grau de acúmulo de outras toxinas urêmicas, sendo muitas vezes precursoras de moléculas mais tóxicas. (Cortadellas, O., 2012)

Toxinas Hidrofóbicas
Variado peso Mol – Não Facilmente Dialisáveis



REGENERA STEM CELLS

Importância das Toxinas Endócrinas

1. Diminuição da depuração metabólica dos hormônios:

Folículo estimulante (FSH), hormônio Luteinizante (LH), prolactina, hormônio do crescimento (GH), hormônio estimulante de melanócitos (MSH), glucagon, insulina e gastrina.

2. Diminuição da produção de Testosterona e resposta orgânica ao T3, insulina e PTH

3. Alteração na conversão tecidual de T4 em T3

4. Diminuição da produção renal de eritropoetina e calcitriol

5. Hipersecreção de PTH

REGENERA STEM CELLS

SÍNDROME URÊMICA → **Uremia é um conjunto de sinais clínicos associados a uma severa falha da função excretora renal**

Principais Sinais Clínicos

- **SNC**

Sonolência, Astenia, Confusão Mental, Alterações de Comportamento, convulsão, etc.

- **SNP**

Polineurites, Câimbras, mioclonias, etc

- **Endócrino**

Hiperparatireoidismo secundário renal, osteodistrofia, hiperinsulinemia, resistência periférica da insulina, intolerância a glicose, alterações no crescimento, esterilidade e infertilidade.

- **Sinais Hematológicos**

Anemia Normo/Normo não regenerativa, alterações da coagulação, linfopenia, neutrofilia.

- **Sistema Cardiovascular**

Hipertensão e pneumonia urêmica

- **Imunidade**

Aumento da susceptibilidade a infecções, resposta deficiente à vacinação

- **Nutrição**

Má nutrição, perda de peso, catabolismo muscular

- **Pele**

Prurido, pelame seco e de má qualidade

- **Sistema GI**

Anorexia, náuseas, vômitos, estomatites, ulcerações orais, halitose, gastroparesia, gastroduodenite, ulceração gástrica, hemorragia GI, etc.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

✓ A doença renal crônica é o resultado de uma injúria renal que se perpetuou culminando na inabilidade renal em exercer suas funções.

REGENERA STEM CELLS

DOENÇA RENAL CRÔNICA

ETIOLOGIA

- ✓ Congênita
- ✓ Familiar
- ✓ Adquidira (lesão glomerular, tubular, intersticial ou na vasculatura)

REGENERA STEM CELLS

DRC

✓ Os componentes do néfron, são interdependentes, tornando a lesão progressivamente crônica

✓Após a maturação, os néfrons lesados não podem ser substituídos.

ADAPTAÇÃO RENAL

- Hipertrofia dos nefrons remanescentes
- Elevação do Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) - HIPERFILTRAÇÃO
  - ↑ 50% da taxa de filtração glomerular
- Hipertrofia Tubular

REGENERA STEM CELLS

FATORES QUE ACELERAM O PROCESSO DE DOENÇA RENAL

1. Hiperfosfatemia
2. Hipertensão arterial sistêmica
3. Proteinúria
4. Estresse oxidativo

REGENERA STEM CELLS

FATORES QUE ACELERAM O PROCESSO DE DOENÇA RENAL

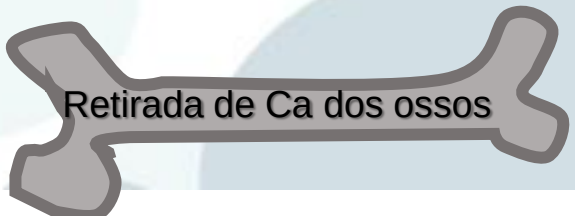
✓Hiperfosfatemia

Hiperparatireoidísmo renal secundário

Deficiência na excreção renal de fósforo

Diminuição no nível de cálcio extracelular

Aumento da secreção de paratormônio (PTH)



- Toxina urêmica
- Eritropoiese
- Hipertensão arterial
- Comprometimento de outros órgãos

Lesão do parênquima renal

Diminui a hidroxilação da Vit D nos túbulos

Sérica de 1,25 vit D e consequentemente menor absorção intestinal de Ca

Hipocalcemia

FATORES QUE ACELERAM O PROCESSO DE DOENÇA RENAL

TFG

Pressão Intraglomerular

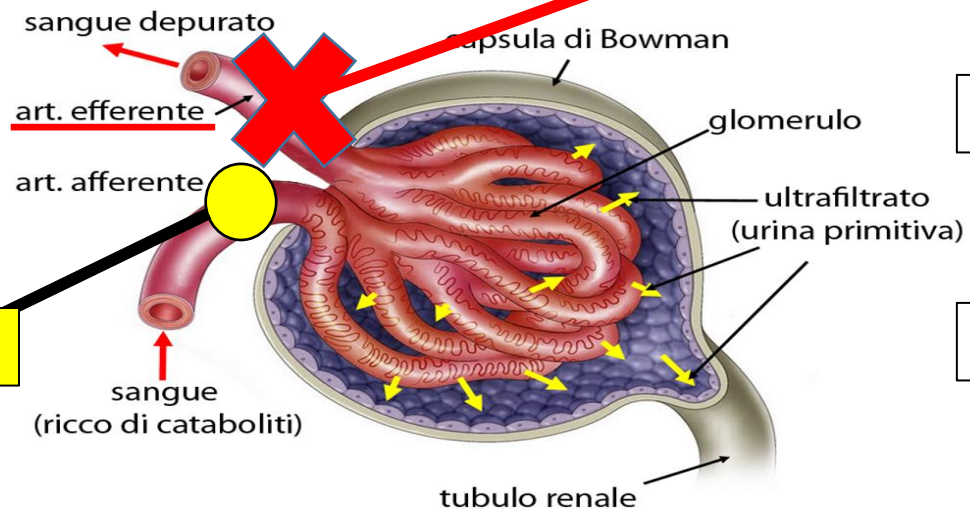
✓ PROTEINÚRIA

Proteinúria intensa

Reabsorção Tubular intensa

Fibrose Intersticial

Progressão da Doença Renal



Vasodilatação

Proliferação Celular

Glomerulosclerose

Apoptose

✓HIPERTENSÃO

Interstício:
Inflamação com alta secreção de citocinas, ativação do complemento e fatores pró-fibróticos.

FATORES QUE ACELERAM O PROCESSO DE DOENÇA RENAL

Fisiopatologia

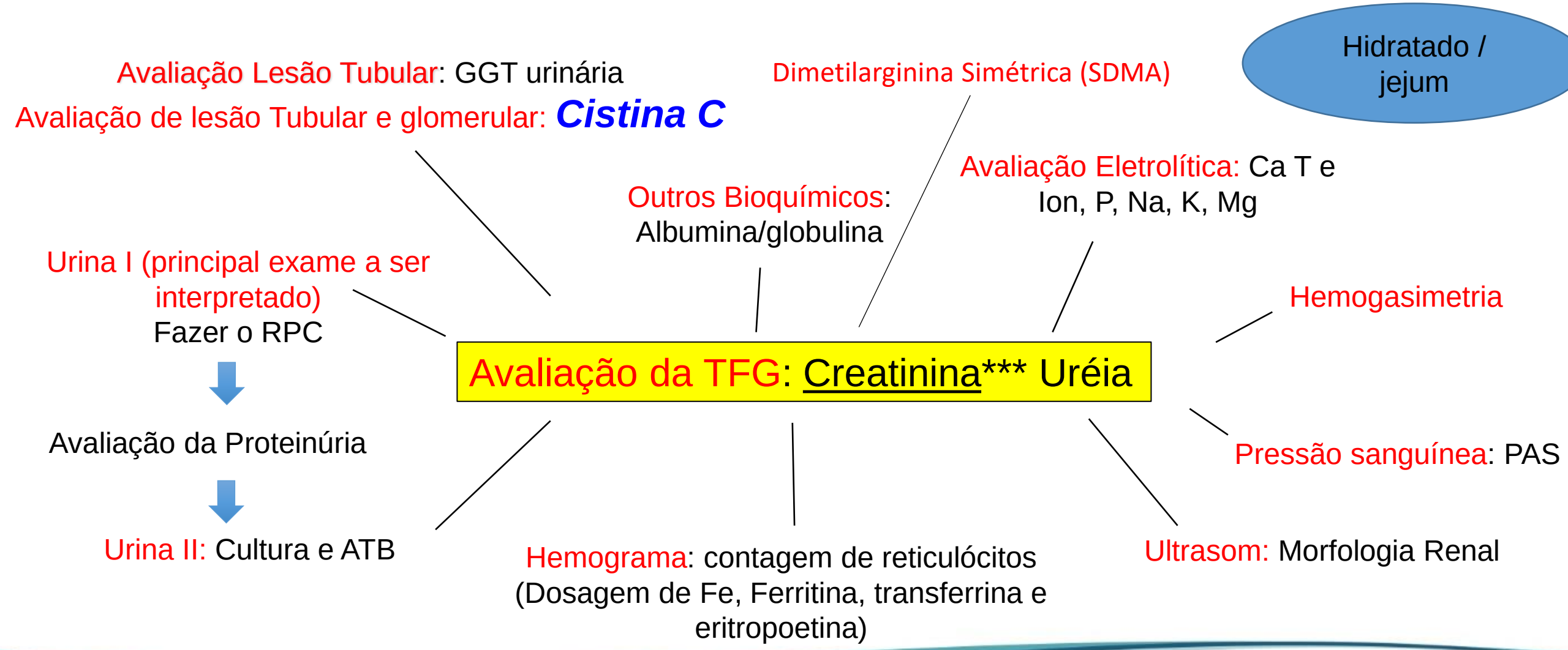
✓ PROTEINÚRIA

Albumina - hipoalbuminemia

HIPOCALCEMIA (Ca ion)

Fração do Ca biologicamente ativa: Ca ionizado

Abordagem Diagnóstica do paciente Renal Crônico



Abordagem Diagnóstica do paciente Renal

- Pré Renal
- Pós Renal

Diferenciar

DRA

- ***Histórico***
- ***Azotemia Abrupta***
- ***US:***
- ***Densidade:***

X

DRC

- ***Histórico***
- ***Azotemia persistente***
- ***US:***
- ***Densidade:***

Dúvida: Fração excreção de Na ou Ureia

FeU= [(ureia urinária / ureia plasmática) / (creatinina urinária / creatinina plasmática)] x 100 (%)
FeNa= [(sódio urinário / sódio plasmático) / (creatinina urinária / creatinina plasmática)] x 100 (%)

REGENERA STEM CELLS

CLASSIFICAÇÃO DA DRC

❖ Como classificar?

- Creatinina
- Jejum/ hidratado
- 3 aferições num intervalo médio de 15 dias

❖Outros parâmetros

- Razão proteína/creatinina urinária
- PAS

IRIS International Renal Interest Society

IRIS Staging of CKD (modified 2016)

IRIS Staging of CKD (modified 2016)

Stage	Blood Creatinine µmol/l mg/dl		Comments
	Dogs	Cats	
At Risk	<125 <1.4	<140 <1.6	A história sugere que o animal está em maior risco de desenvolver CKD no futuro por causa de um número de fatores (como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas no área ou velhice.
1	<125 <1.4	<140 <1.6	Não-azotêmico. Alguma outra anormalidade renal presente (como, por exemplo, urina inadequada capacidade de concentração sem identificar não renal causa, palpação renal anormal ou imagem renal achados, proteinúria de origem renal, disfunção renal resultados de biópsia, aumentando a creatinina no sangue concentrações em amostras coletadas em série
2	125-180 1.4-2.0	140-250 1.6-2.8	Azotemia renal leve (extremidade inferior das dentro dos intervalos de referência para muitos laboratórios, mas a insensibilidade da concentração de creatinina como teste de triagem significa que os animais com creatinina valores próximos ao limite de referência superior tem falha excretora). Sinais clínicos geralmente leves ou ausente.
3	181-440 2.1-5.0	251-440 2.9-5.0	Azotemia renal moderada. Muitos clínicos extrarrenais sinais podem estar presentes.
4	>440 >5.0	>440 >5.0	Risco crescente de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas

IRIS International Renal Interest Society

IRIS Staging of CKD (modified 2016)

Subestágio – Pressão Sanguínea

Systolic Blood Pressure mm Hg	Blood Pressure Substage	Risk of FutureTarget Organ Damage
<150	Normotensive	Minimal
150-159	Borderline hypertensive	Low
160-179	Hypertensive	Moderate
≥180	Severely Hypertensive	High

IRIS International Renal Interest Society

IRIS Staging of CKD (modified 2016)

Subestágio – Proteinúria

. Classificação da DRC pela proteinúria e hipertensão, conforme IRIS (Couto, 2010).

Relação proteína:creatinina urinária	**Classificação da DRC**
< 0,2 (cães e gatos)	Não proteinúrica
0,2 - 0,4 (gatos) 0,2 - 0,5 (cães)	Proteinúrica marginal ou duvidosa
> 0,4 (gatos) > 0,5 (cães)	proteinúrica

VÔMITOS:
Antieméticos

HIPERTENSÃO:
Vasodilatadores: Inibidores da Eca
Amlodipina

DTU:
ATB específico

PROTEINÚRIA:
Vasodilatadores

ANEMIA:
Eritropoetina
Ferro

ACIDOSE METABÓLICA
Bicarbonato

CETOANÁLOGOS para diminuição da conversão da Uréia

QUAIS TRATAMENTOS PODEMOS OFERECER?

FLUIDOTERAPIA:
- ✓ Pacientes que não se mantém hidratados naturalmente
- ✓ Pacientes com azotemia que apresentem clínica
- ✓ Correção Eletrolítica, ácido-basica

HEMODIÁLISE:
IRA
Hipercalemia
> 4 kg

DIÁLISE PERITONEAL:
Contra-indicado em pacientes com hipoalbuminemia
Risco de Peritonite

CORREÇÃO ELETROLÍTICA ORAL:
Hiperfosfatemia: hidróxido de Alumínio
Hipocalemia: Reposição de K

HIPERPARATIREOIDISMO RENAL SECUNDÁRIO:
Vitamina D

RENOPROTETORES:
Omega 3

DIETA ESPECÍFICA
VITAMINAS

GASTRITE:
Ranitidina
Sucralfato

ESTRESSE OXIDATIVO
N-acetilcisteína

TRANSPLANTE RENAL???

FLUIDOTERAPIA

**Desidratação: ISOTÔNICA, hipertônica ou hipotônica

✓ Indicação

**Pacientes desidratados/ reposição eletrolítica - ác básica/ azotemia com manifestação clínica

✓ Volume de fluído:

REPOSIÇÃO: % de desidratação x peso x 10 = vol em mL administrado de 4 – 6 horas

MANUTENÇÃO:

gatos e cães de pequeno porte: de 75 a 150 mL por dia.

Cães não tão pequenos: 40 -60 mL/kg em 24 h.

✓ Tipo de fluído:

- RL ou SF ou Glicose 5%
- 2/3 glicose 5% + 1/3 RL + 7mEq KCL (19,1%) em 250 mL de fluido (SC)

1ª PERGUNTA: → **PD COMPENSATÓRIA?**

- Sim → AVALIAR A NECESSIDADE DE FLUIDO DE MANUTENÇÃO
- Não → **QUAL O GRAU DE DESITRATAÇÃO?**
  - Sem perda
  - Com perda

1. **Calcular a quantidade de Fluido (reposição/manutenção)**
2. **Calcular a velocidade da Fluido (IV)**
3. **Escolher o tipo de fluido**
4. **Avaliar a necessidade reposição eletrolítica, ácido-basica e ou vitamínica na fluido**
5. **Avaliar o paciente e corrigir as necessidades**

Tabela 1. Achados ao exame físico do animal desidratado

	Porcentagem de desidratação	Sinais clínicos
SC	< 5 Muito suave	Não detectável **Histórico:** menor ingestão de água
	5 – 6 Suave	Discreta perda do turgor cutâneo ou elasticidade cutânea **Histórico:** episódios esporádicos de vômito e diarréia
IV	6 – 8 Moderada	Demora evidente o retorno da pele à posição normal Ligeiro prolongamento do tempo de preenchimento capilar Possível retração do globo ocular Possível ressecamento das membranas mucosas **Histórico:** inapetência, vômito e diarréia moderados
	10 – 12 Severa	Permanência de pele em forma de "tenda" no local do teste Evidente prolongamento do tempo de preenchimento capilar Retração do globo ocular Ressecamento de membranas mucosas Possíveis sinais de choque (taquicardia, extremidades frias, pulso fraco e rápido) **Histórico:** anorexia, vômito e diarréia severos, insuficiência renal crônica
	12 – 15 Choque	Sinais evidentes de choque Morte eminente **Histórico:** hemorragias, queimaduras

Fonte: apaptado de DIBARTOLA & BATEMAN, 2006.

REGENERA STEM CELLS

CÁLCULO QUANTIDADE DE FLUIDOTERAPIA

(IV)

REPOSIÇÃO

- % desidratação x peso x 10 = mL
- Volume de reposição: 4 – 6 horas

+

MANUTENÇÃO:

~5% peso vivo animal

Volume de manutenção: 24 horas

ou

Sem perda

Animais	Volume e velocidade
Cães de grande porte	10 a 20 mL/kg/dia
Cães de médio porte	10 a 20 mlLkg/dia
Cães de pequeno porte	13 a 20 mL/kg/dia
Gatos	10 a 20 mL/kg/dia obs- monitorização mais estreita, pois tendência a acúmulo líquido pleural e abdominal

Com perda

Animais	Volume e velocidade
Cães de grande porte	30 a 40 mlLkg/dia
Cães de médio porte	40 a 50 mL/kg/dia
Cães de pequeno porte	50 a 60 mL/kg/dia

REGENERA STEM CELLS

QUE FLUIDO EMPREGAR?

LÍQUIDO PARA SUBSTITUIR deve ser o mais PARECIDO em composição ao LÍQUIDO PERDIDO

REGENERA STEM CELLS

QUE FLUIDO EMPREGAR?

- ❑ **Fluido de Reposição**
- ❑ **Fluido de Manutenção**

ISOTÔNICO

- Ringer Lactato
- Ringer Simples
- Cloreto de Sódio (0,9%)
- Glicose 5%

❖ **Fluidoterapia manutenção Ideal necessita obter água livre de eletrólitos (glicose 5%)**

❖ **Administração crônica de SF ou RL como manutenção pode levar a hipernatremia**

2/3 GLICOSE 5% + 1/3 RL adicionado de K+ (necessidade diária de 20 mEq/L) IV e SC*

❑ **Fluido de Manutenção**

ou

RL ou RS ou SF adicionado de K+ (necessidade diária de 20 mEq/L) IV e SC*

❑ **Fluido de Reposição**

REGENERA STEM CELLS

CÁLCULO DA VELOCIDADE DA FLUIDOTERAPIA

- **REPOSIÇÃO EM: 4 – 6 HORAS**
- **MANUTENÇÃO EM 24 HORAS**

COMO CONTROLAR A VELOCIDADE DE INFUSÃO COM OS EQUIPOS?

- ✓ Equipo macrométrico (adultos) – 0,07 a 0,1 mL / gota
- ✓ (10 a 15 gotas somam 1 mL)
- ✓ Equipo micrométrico (pediátrico) – 0,02 mL / gota
- ✓ (50 a 60 gotas somam 1 mL)

REGENERA STEM CELLS

EXEMPLO – FLUIDOTERAPIA

Suprir a desidratação inicial (estimada)
+ suprir a necessidade de manutenção (~5% peso corporal*)
+ suprir as perdas concomitantes (vômito, diarréia, poliúria)

Ex: cão adulto de 10 kg, com avaliação clínica de 10% de desidratação e vômitos

desidratação de 10% = 10% (desidratação) x 10 kg x 10 = 1L

manutenção = 5%* de 10kg = 0,5kg = 500 mL

perdas concomitantes = valor estimado

Total = 1.500 mL em

24 horas

REGENERA STEM CELLS

CÁLCULO DA VELOCIDADE DA FLUIDOTERAPIA

Karol Mathews

Paciente Desidratado em 10% = Fazer a infusão de 50% do vol total nas primeiras 4h

Ex 1500 mL em 24h

EQUIPO MACRO

Reposição: 50% em 4 horas
0,50 x 1500 = 750 mL em 4 horas

Velocidade: GPM= V (mL)/4 x h $= \frac{750}{4 \times 4}$ = 47 gotas/ min = 47/4 = 11,75 ~12 gotas a cada 15 seg

Manutenção: Como o volume de reposição é de 50%, o de manutenção também será, só que a manutenção será nas 21 horas restantes.

Velocidade: GPM= V (mL)/4 x h $= \frac{750}{4 \times 21}$ = 9 gotas/ min = 9/4 = 2,25 ~3 gotas a cada 15 seg

REGENERA STEM CELLS

CÁLCULO DA VELOCIDADE DA FLUIDOTERAPIA

EXEMPLO

Paciente necessita de 500mL em 24 horas.

a) Por hora = 500 ÷ 24 = 21 mL/hora

b) Por minuto = 21 ÷ 60 = 0,35 mL/minuto

Equipo adulto:

1 gota = 0,1 mL => paciente necessita de 3,5 gotas/min,

1 gota a cada 17 segundos (0,35 ÷ 0,1; 60 segundos ÷ 3,5 gotas). Frequência muito lenta e imprecisa.

Equipo pediátrico:

1 gota = 0,02 mL => paciente necessita de 18 gotas/min,

1 gota a cada 3,3 segundos, ou 3 gotas em 10 segundos (0,35 ÷ 0,02; 60 segundos ÷ 18 gotas).

Melhor controle da velocidade de infusão.

REGENERA STEM CELLS

FLUIDOTERAPIA

(SC)

SC

- Não recomendado para desidratação > 8%
- Tempo de Absorção 4 – 8 horas
- Não aplicar mais que 10mL/kg/local
- Ótima via para suplementar K (dose < 35mEq/L)
- Evitar utilizar essa via em pacientes hipotérmicos

- SC (10 mL/Kg)
- Cão pequeno e Gato: 75 – 150 mL

CUIDADO!! Gatos com fluido todos os dias acima de 150 mL:

↓

Efusão Pleural / Edema

SUPLEMENTAÇÃO DE POTÁSSIO NA FLUIDO

*****Não suplementar em pacientes Hipercalêmicos**

Solução fisiológica (0 mEq/L), ringer (4 mEq/L) e ringer com lactato (4 mEq/L) não atendem à necessidade diária de 15 a 30mEq/L = **(média de 20mEq/L)**

- ✓ **1 mL KCl (10%) => 1,3 mEq de K**
- ✓ **1 mL KCl (19,1%) => 2,6 mEq de K**

1 litro de ringer tem 4 mEq K. Para atingir 20mEq faltam 16mEq.
adicionar 15mL KCl a 10% ou 8mL KCl a 19,1%

1 litro de solução fisiológica tem 0mEq K. Para atingir 20 mEq
Adicionar 7,7mL KCl a 19,1%

REGENERA STEM CELLS

TRATAMENTO DA HIPOCALEMIA

➢ Objetivo: manter o potássio >4 mEq/l

Suplementação IV de K

Não exceder 0,5 mEq/kg/h

- Reposição oral: gluconato de potássio 2mEq/4,5kg/BID junto com o alimento
- Reposição SC: leve hipocalemia (até 35mEq/ L)

•CONTROLE EM 1 A 5 DIAS

•Controle do potássio em 3,5 – 5,5mEq L (reavaliação a cada 3 meses)

*Problema em restabelecer o K: dosar o Mg

K sérico	mEqK⁺/ 250ml fluido	Taxa de infusão máxima(ml/Kg/hr)
<2,0	20	6
2,1-2.5	15	8
2,6-3,0	10	12
3,1-3,5	7	18
3,5-5,0	5	25

Cloreto de potássio 19,1% (2,56mEqK⁺/ml)

POTÁSSIO como *"RENOPROTETOR"*

INDICAÇÃO: PARA GATOS COM K ABAIXO DE 3,5mEq/L

- Suplementação VO rotineira de K para gatos: 2,5 a 5 mEq/dia (gluconato de K) ou citrato de potássio 40-60mg/kg/dia dividido em 2 a 3 doses.
- SC: 7mEq de K em 250mL de solução (Fluído de manutenção)

- **Paciente hipocalêmico monitorar a cada 24/48 horas;**
- **Paciente normocalêmico (renoprotetor) monitorar em 7 a 14**

Tratamento da Hiperfosfatemia

Como controlar a Hiperfosfatemia?

1. Dieta com baixo fosforo
2. Quelantes de fósforo
3. Controle da Acidose Metabólica

Acidose libera fósforo pelos tecidos **(+)**

Níveis toleráveis de P

Estágio 2: (pós tratamento) <4,5 mg/dL

Estágio 3: (pós tratamento) <5,0 mg/dL

Estágio 4: (pós tratamento) <6,0 mg/dL

REGENERA STEM CELLS

Tratamento da hiperfosfatemia

HIPERFOSFATEMIA

Restrição de Fósforo (dieta)

Se não ocorrer normofosfatemia (P 6mg/dL) em 2 a 4 semanas

Quelante fósforo 30 a 90 mg/kg / dia (cães e gatos)
Monitoração a cada 10 – 14 dias.

Tratamento do Hiperparatireoidismo

➢ **DEFICIÊNCIA DE VIT D**

- Vitamina D (forma ativa)

  Calcitriol

  - 1,5 – 6,6 ng/kg/dia (VO)

Fósforo sérico acima de 6mg/dL

Risco de mineralização de tecidos moles

1. Fósforo abaixo de 6mg/dL: calcitriol
2. Separado das refeições
3. Monitorização: dosagem do PTH, Ca ion e P

Tratamento da hipocalcemia

➢Hipocalcemia

✓Infusão lenta de Ca até a remissão dos sintomas

✓Gluconato de Ca (Sol 10% = +- 9,3 mg/Ca/mL) Dose: (0,5 – 1 mL/kg – 5 – 15mg/Ca/kg) IV

✓ SC: a mesma dose da via IV a cada 6 – 8 hs

✓ Diluição 1:1 em SF ou água de injeção

✓ Acompanhamento ECG: bradicardia / encurtamento do intervalo QT

Ca Total: <7mg/dL

Ca ionizado:<0,8mmol/L

Ca Total ⬇

⬇

Fazer a correção albumina/Ca total

⬇

Hipoalbuminemia causa ⬇ da proteína ligante do Ca

Tratamento da hipocalcemia

➢ Descontinuidade do tratamento

Ca Total: <9mg/dL
Ca ionizado:<0,9mmol/L

✓ Problema!!! Perigo de calcificação metastática pp renal

↓

Ca X P = >70

➢ Acompanhamento 24 – 48 hs

Vêr a necessidade de suplementar Ca VO

➢ VO

Gluconato/Lactato de Ca/carbonato de Ca = 25mg/Ca/Kg TID ou BID

Tratamento da Proteinúria

❖ Quando Tratar?

Cães e Gatos não azotêmicos (Iris 1)

RPC ≥ 0,5 monitorar

RPC ≥ 1 investigar causa primária

RPC ≥ 2 Tratar

Cães e Gatos azotêmicos:

RPC <0,5 monitorar (1 x/semana)

RPC ≥ 0,5 Tratar

Tratamento

Cães (Inibidores ECA)

Enalapril 0,5-1,0mg/kg SID ou BID

Benazepril- 0,25-0,5mg/kg SID ou BID

Gatos: (Bloqueadorcanal de Ca+)

Amlodipina 0,625-1,25mg/gato SID

REFRATÁRIOS: Lotarsan 0,25 – 0,5mg/Kg/dia (cães)

*Ácidos graxos insaturados:

Ômega 3

Tratamento da Anemia

1. Eritropoetina recombinante humana
   - Cães: ht ⬇ 30%
   - Gatos: ht ⬇ 20%
   - Melhora laboratorial: 2 – 8 semanas
   - Dose: 50 – 150 UI/kg SC/ 3X/semana
   - Manutenção: ht 37 – 45% cães

     ht 30 – 40% gatos

REGENERA STEM CELLS

Tratamento da Anemia

Combiron® 1 – 2 mL /SID

2. Suplementação oral Fe
   - Cães: 100 – 300mg/dia
   - Gatos: 50 – 100 mg/dia

3. Transfusão sanguínea

   Ht: 10 – 15%

4. Deficiência de vitaminas do complexo B (ampola de 2 mL)

(B2, B12, folato, niacina e B6)

- <u>Oral / SC / IV</u>

Preferencialmente junto com o Fe (Combiron ®/ Hemolitan®)

Tratamento da Hipertensão

Cães: **PAS 180mmHg** / PAD 120mmHg / Média 152mmHg

Enalapril – 0,5 mg/kg BID ou SID/ VO

Benazepril – 0,25 – 0,5 mg/kg SID

Amlodipina – 0,1 – 0,6 mg/kg BID

(iECA) 3mg/Kg + Dieta: Restrição de Na Máximo 0,25% na MS

Pp objetivo reduzir a pressão arterial a < 160mm/Hg

Gatos: **PAS 160mmHg** / PAD 125mmHg / Média 138 mmHg

Norvas® - Amlodipina – 0,625 mg/gato/dia (gato de até 5 kg)

1,25 mg/gato/dia (acima de 5 kg)

Benazepril - 0,25 – 0,5 mg/kg SID

+ Dieta: Restrição de Na Máximo 0,25% na MS

FLUIDO (Na)

1. **Entrar com dose baixa**
2. **AVALIAR A RESPOSTA EM 15 DIAS**
3. **Se não controlar aumentar a dose e reavaliar em 1 semana**
4. **Se não controlar e já estiver na dose máxima, associar outro agente**
5. **Pressão controlada monitorização a cada mes**
6. **Poderá ser observado aumento discreto de 0,5mg/dL níveis de Creat**

Tratamento da Acidose Metabólica

Cães: bicarbonato sanguineo (HCO3) < 18mEq L

Gatos: bicarbonato sanguineo (HCO3) < 16mEq L

Suplementação oral

- Dose inicial de suplementacao oral de (HCO3) : 0,5 a 1 mEq/Kg ou 8 a 12 mg/Kg / BID ou TID

Solução: 1 litro de água e 84 mg de bicarbonato em pó, resultando em uma solução de 1mEq/mL.

Administração de 1 a 1,5 mL/10kg VO (fracionar a dose para evitar alterações gástricas)

Indicação Venosa (HCO3) < 12mEq L

Monitorização como hemogasemetria

Gatos: desenvolvem acidose em estágios anteriores aos cães. Uma explicação para isso seria o fato dos cães terem uma absorção renal maior de bicarbonato.

Tratamento Dietético

1. Melhorar a hipertensão/ proteinúria
2. Corrigir a hiperfosfatemia
3. Melhorar a uremia

Dieta fracionada: >4x ao dia

Tratamento Dietético

1. Animais com hiporexia e ou anorexia:

Passagem de sonda naso-gástrica (fixada por até 5 dias)

ou

Colocação de tudo esofágico

2. Dietas parenterais: ➡ **Risco de sepse!!! Investigar a origem da manipulação!!**

REGENERA STEM CELLS

Outras alternativas de Tratamento

✓Ketosteril: 1 comprimido /5kg – Dietas: hipercalóricas

(cetoanálogo)

✓Antioxidantes

N-acetilcisteina: 15mg/kg SID

✓Ômega 3 : 1 a 2 cápsulas de 1000mg SID

A administração de ácidos graxos poliinsaturados (ω3) tem se demonstrado importante na desaceleração do processo de deterioração renal, como também para o controle da proteinúria e da própria azotemia[1,4,6].

Outras alternativas de Tratamento

Risco de Peritonite

✓*Diálise peritoneal:*

Solução de dialise: minimo 1,5% glicose, na emergência pode-se utilizar

o RL adicionado de 1,5 %de glicose, 40mL/kg (catéter de permanência ou espera)

✓Hemodiálise: Peso X eletrólitos X anemia

✓Transplante renal

REGENERA STEM CELLS

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NA DOENÇA RENAL

REGENERA
STEM CELLS

Evolução da Nefrologia

✓ Farmacología: Anti-hipertensivos e diuréticos.

✓ Diálise: Baseada na busca pela substituição da função renal.

✓ Transplantes Renais: Grande contribuição ao aumento da sobrevida dos pacientes.

REGENERA
STEM CELLS

- USO DE CELULAS TRONCO
- ORGANOGENESE RENAL

REGENERA
STEM CELLS

Contribuição das Células Tronco para a Doença Renal

- ✓ **REPARAÇÃO TECIDUAL,**
- ✓ **AÇÕES PARÁCRINAS E ENDÓCRINAS,**
- ✓ **ORGANOGÊNESE**
- ✓ **ENGENHARIA DE TECIDOS**

nature medicine

Login Cart

Search Go Advanced search

nature.com ▸ journal home ▸ advance online publication ▸ technical report ▸ abstract

ARTICLE PREVIEW

view full access options ▸

NATURE MEDICINE | TECHNICAL REPORT

Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney

Jeremy J Song, Jacques P Guyette, Sarah E Gilpin, Gabriel Gonzalez, Joseph P Vacanti & Harald C Ott

Affiliations | Contributions | Corresponding author

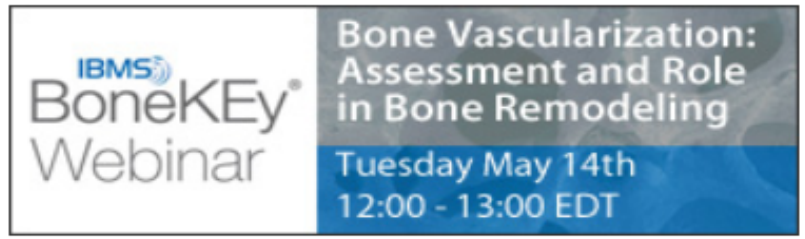
Nature Medicine (2013) | doi:10.1038/nm.3154

Received 04 September 2012 | Accepted 11 February 2013 | Published online 14 April 2013

Journal home | Subscribe

Current issue | E-alert sign up

For authors | RSS feed



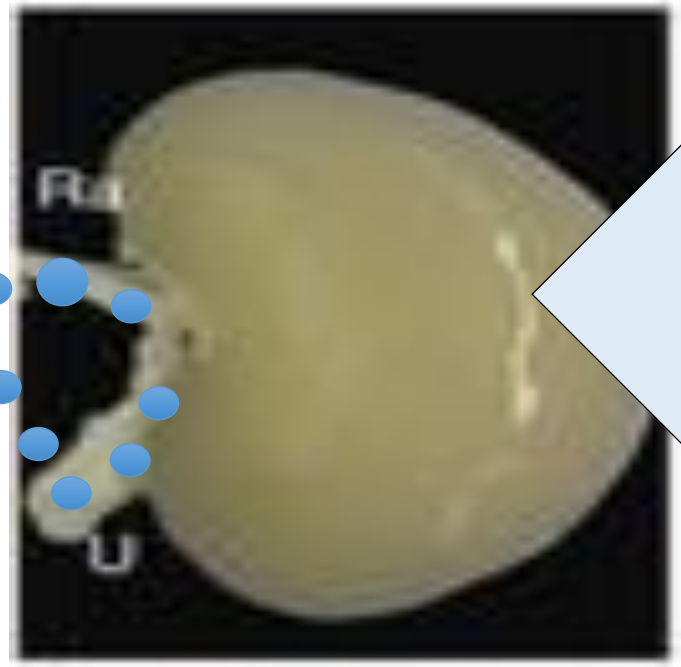
Science jobs from naturejobs

PhD Student Position (Bioinformatics)
Universitatsklinikum Schleswig-Holstein

Post doctoral fellow- Molecular evolution of

RIM PROVENIENTE DE UM RATO DOADOR

PROCESSO DE DECELULARIZAÇAO



MATRIZ EXTRECELULAR

CELULAS TRONCO HUMANAS

+

CELULAS RENAIS

Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney

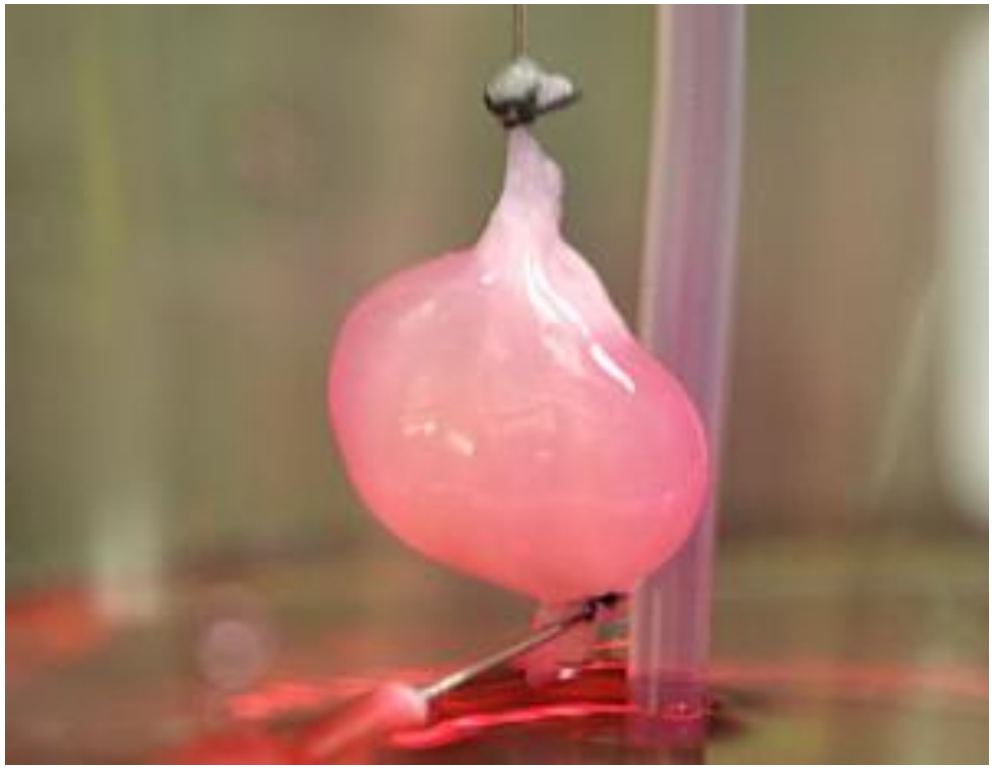
Jeremy J Song, Jacques P Guyette, Sarah E Gilpin, Gabriel Gonzalez, Joseph P Vacanti & Harald C Ott

NOTÍCIASAOMINUTO Domingo, 28 de Abril de 2013, 12:05:12

Última Hora | Política | Economia | Desporto | Fama | País | Mundo | Tech

Bioengenharia Cientistas criam rim que produz urina em ratos

Cientistas nos EUA produziram um rim através de bioengenharia e transplantaram-no para um animal vivo, onde o órgão começou a produzir urina, revela esta segunda-feira a revista Nature Medicine.



DIAS DEPOIS OS RINS PASSARAM A PRODUZIR URINA

DISEASE PROGRAMS

- Blood Program
- Cancer Program
- Cardiovascular Program
- Diabetes Program
- Kidney Program
  - Kidney Disease
- Nervous System Diseases Program
- Skin Program

Related Kidney Diseases Stories:

Modeling genetic diseases in mini-kidney organoids
Friday, October 23, 2015

Investigators create complex kidney structures from

Kidney Disease

The Harvard Stem Cell Institute is developing new therapies to repair kidney damage, reducing the need for dialysis and transplantation.

Diabetes is a corrosive illness. The imbalance of blood sugar causes small changes in the body that slowly lead to blurry vision, skin rashes, and damaged nerves. In serious cases, diabetes wears away the path of blood to the kidneys, causing eventual organ failure. In fact, half of all kidney failures in the United States are caused by diabetes. For the majority of patients who end up on the waiting list for a kidney transplant, a diagnosis of kidney failure means a choice between dialysis and certain death.

Dialysis costs both time and money. Most patients must drive to a dialysis center three times per week to be hooked up to a machine for four hours per session. The annual costs for this treatment are about $80,000 per patient and rising. The total amount of private and public funds spent on the procedure will soon reach $50 billion per year. A single kidney transplant is equivalent in cost to about two-and-a-half years of dialysis, but it usually takes three years to find an available donor match.

Adult Stem Cell Success Story - Kidney Disease

Louisville, KY
sim minha vida é muito agitada eu tenho quatro

Mesenchymal Stem Cells Infusion Prevents Acute Cellular Rejection in Rat Kidney Transplantation

M. De Martino, S. Zonta, T. Rampino, M. Gregorini, F. Frassoni, G. Piotti, G. Bedino, L. Cobianchi, A. Dal Canton, P. Dionigi, and M. Alessiani

REGENERA STEM CELLS

Transplanted Mesenchymal Stem Cells Accelerate Glomerular Healing in Experimental Glomerulonephritis

Uta Kunter,*† Song Rong,*† Zivka Djuric,* Peter Boor,*‡ Gerhard Müller-Newen,§ Donghai Yu,* and Jürgen Floege*

**Division of Nephrology, †Interdisciplinary Center for Clinical Research in Biomaterials and Tissue Material Interaction in Implants, and §Institute of Biochemistry, University Hospital, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen, Germany; and ‡Department of Clinical and Experimental Pharmacotherapy, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia*

Kidney tubular epithelium is restored without replacement with bone marrow–derived cells during repair after ischemic injury

JEREMY S. DUFFIELD and JOSEPH V. BONVENTRE

Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; and Harvard-Massachusetts Institute of Technology Division of Health Sciences and Technology, Boston, Massachusetts

REGENERA STEM CELLS

Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury

Florian Tögel, Kathleen Weiss, Ying Yang, Zhuma Hu, Ping Zhang and Christof Westenfelder

Am J Physiol Renal Physiol 292:F1626-F1635, 2007. First published 9 January 2007;
doi:10.1152/ajprenal.00339.2006

Acões parácrinas e vasculotropicas das CTM são importantes na recuperação da injúria renal aguda

Early modulation of inflammation by mesenchymal stem cell after acute kidney injury ☆

Patricia Semedo [a], Carolina G. Palasio [a], Cassiano D. Oliveira [a], Carla Q. Feitoza [a], Giselle M. Gonçalves [a], Marcos Antonio Cenedeze [a], Pamella M.H. Wang [a], Vicente P.A. Teixeira [b], Marlene A. Reis [b], Alvaro Pacheco-Silva [a,d], Niels Olsen Saraiva Câmara [a,c,*]

Kidney-derived mesenchymal stem cells contribute to vasculogenesis, angiogenesis and endothelial repair

Jun Chen[1,3], Hyeong-Cheon Park[1,2,3], Francesco Addabbo[1], Jie Ni[1], Edward Pelger[1], Houwei Li[1], Matthew Plotkin[1] and Michael S. Goligorsky[1]

[1]*Departments of Medicine and Pharmacology, New York Medical College, Valhalla, New York, USA c*
Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

J Am Soc Nephrol 15: 1794–1804, 2004

Mesenchymal Stem Cells Are Renotropic, Helping to Repair the Kidney and Improve Function in Acute Renal Failure

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies: Search
Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Search Results Text Size

4602 studies found for: stem cells
Modify this search | How to Use Search Results

List | By Topic | On a Map | Search Details

+ Show Display Options

Download Subscribe to RSS

Include only open studies Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
1	Recruiting	Mesenchymal Stem Cells Combined With Cord Blood
		Conditions: Hematopoietic Stem Cell Tra

REGENERA
STEM CELLS

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies: Search
Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

Now Available for Public Comment: Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) for FDAAA 801 and NIH Draft Reporting Policy for NIH-Funded Trials

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Search Results Text Size

301 studies found for: stem cells renal disease
Modify this search | How to Use Search Results

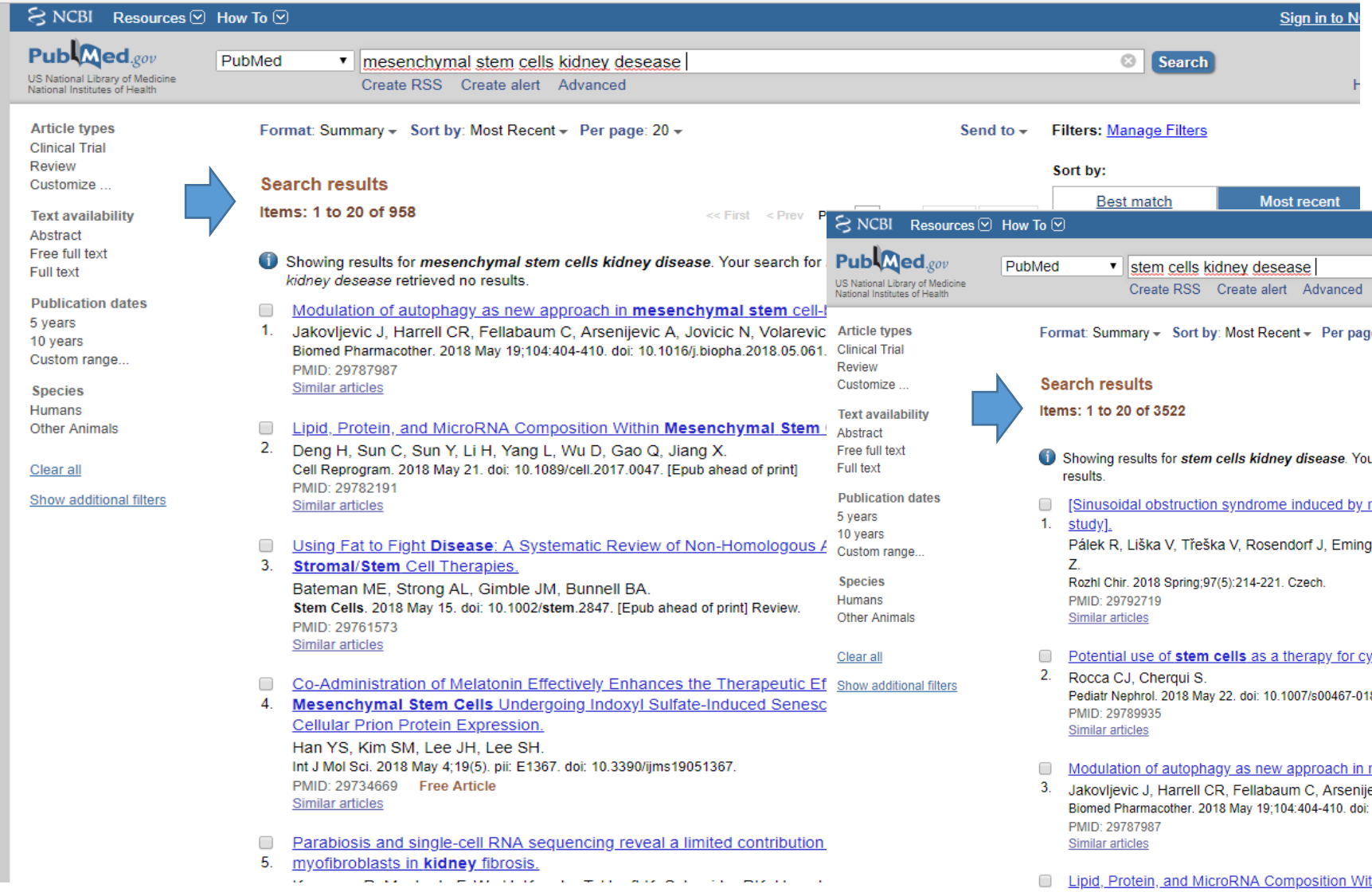
List | By Topic | On a Map | Search Details

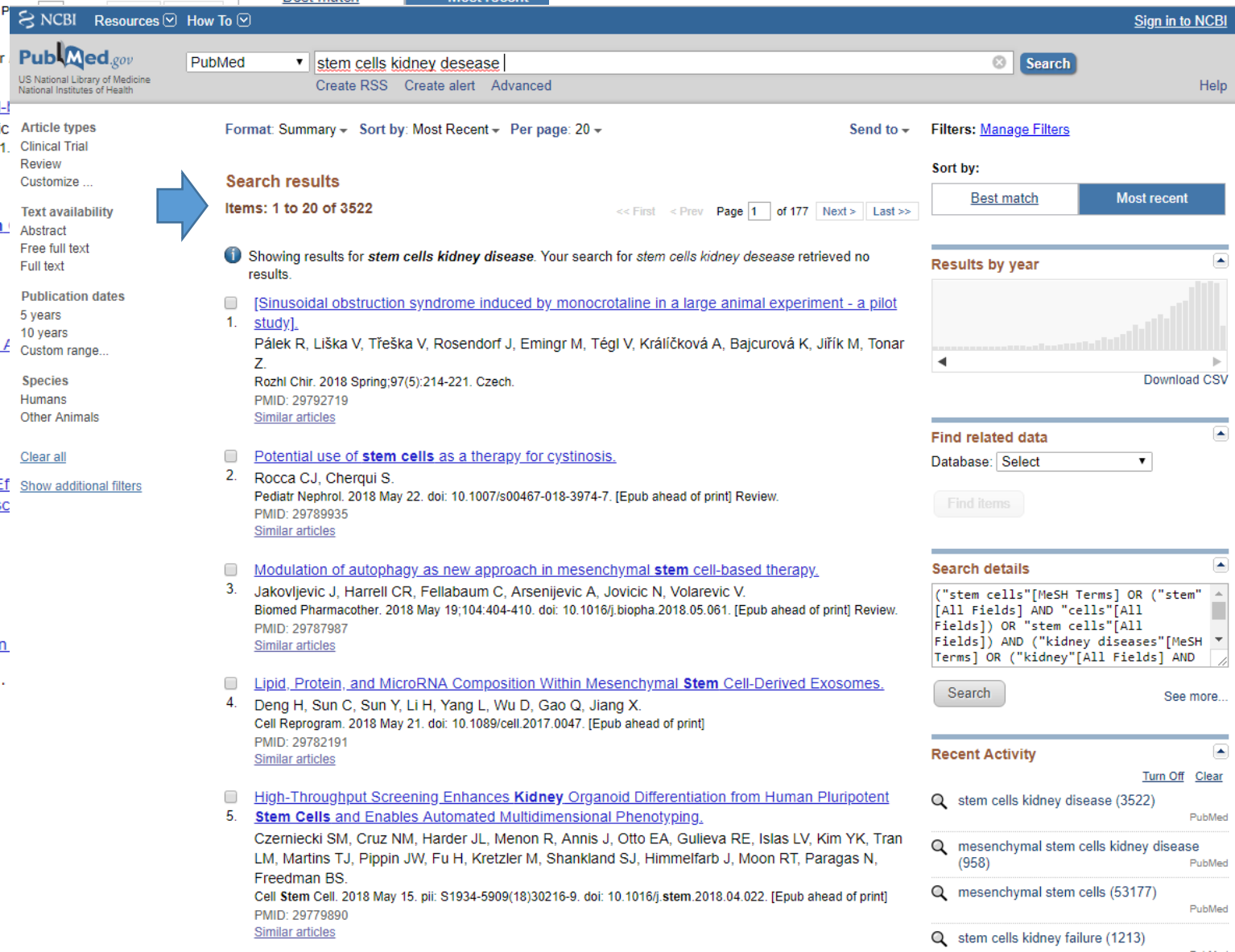
+ Show Display Options

Download Subscribe to RSS

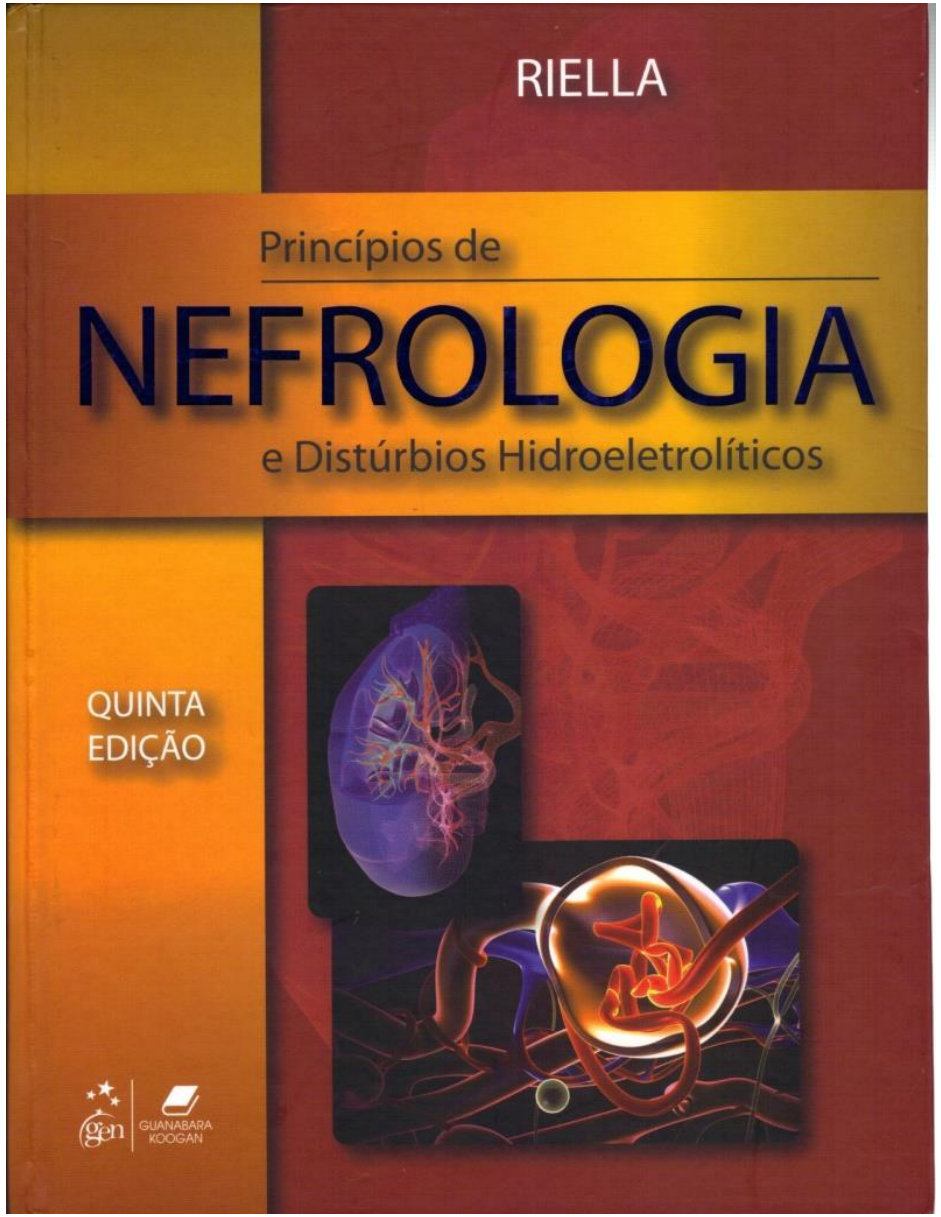
Include only open studies Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
1	Not yet recruiting	Pilot Feasibility Study of Combined Kidney and Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Cure End-stage Renal Disease


NCBI Resources How To
Sign in to N
PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
PubMed
mesenchymal stem cells kidney desease
Search
Create RSS Create alert Advanced
Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...
Text availability
Abstract
Free full text
Full text
Publication dates
5 years
10 years
Custom range...
Species
Humans
Other Animals
Clear all
Show additional filters
Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20
Send to
Filters: Manage Filters
Search results
Items: 1 to 20 of 958
Showing results for mesenchymal stem cells kidney disease. Your search for kidney desease retrieved no results.
1. Modulation of autophagy as new approach in mesenchymal stem cell-
Jakovljevic J, Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, Jovicic N, Volarevic
Biomed Pharmacother. 2018 May 19;104:404-410. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.061.
PMID: 29787987
Similar articles
2. Lipid, Protein, and MicroRNA Composition Within Mesenchymal Stem
Deng H, Sun C, Sun Y, Li H, Yang L, Wu D, Gao Q, Jiang X.
Cell Reprogram. 2018 May 21. doi: 10.1089/cell.2017.0047. [Epub ahead of print]
PMID: 29782191
Similar articles
3. Using Fat to Fight Disease: A Systematic Review of Non-Homologous A
Stromal/Stem Cell Therapies.
Bateman ME, Strong AL, Gimble JM, Bunnell BA.
Stem Cells. 2018 May 15. doi: 10.1002/stem.2847. [Epub ahead of print] Review.
PMID: 29761573
Similar articles
4. Co-Administration of Melatonin Effectively Enhances the Therapeutic Ef
Mesenchymal Stem Cells Undergoing Indoxyl Sulfate-Induced Senesc
Cellular Prion Protein Expression.
Han YS, Kim SM, Lee JH, Lee SH.
Int J Mol Sci. 2018 May 4;19(5). pii: E1367. doi: 10.3390/ijms19051367.
PMID: 29734669 Free Article
Similar articles
5. Parabiosis and single-cell RNA sequencing reveal a limited contribution
myofibroblasts in kidney fibrosis.
Sort by:
Best match
Most recent


NCBI Resources How To
Sign in to NCBI
PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
PubMed
stem cells kidney desease
Search
Create RSS Create alert Advanced
Help
Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...
Text availability
Abstract
Free full text
Full text
Publication dates
5 years
10 years
Custom range...
Species
Humans
Other Animals
Clear all
Show additional filters
Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20
Send to
Filters: Manage Filters
Search results
Items: 1 to 20 of 3522
<< First < Prev Page 1 of 177 Next > Last >>
Showing results for stem cells kidney disease. Your search for stem cells kidney desease retrieved no results.
1. [Sinusoidal obstruction syndrome induced by monocrotaline in a large animal experiment - a pilot study].
Pálek R, Liška V, Třeška V, Rosendorf J, Emingr M, Tégl V, Králíčková A, Bajcurová K, Jiřík M, Tonar Z.
Rozhl Chir. 2018 Spring;97(5):214-221. Czech.
PMID: 29792719
Similar articles
2. Potential use of stem cells as a therapy for cystinosis.
Rocca CJ, Cherqui S.
Pediatr Nephrol. 2018 May 22. doi: 10.1007/s00467-018-3974-7. [Epub ahead of print] Review.
PMID: 29789935
Similar articles
3. Modulation of autophagy as new approach in mesenchymal stem cell-based therapy.
Jakovljevic J, Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, Jovicic N, Volarevic V.
Biomed Pharmacother. 2018 May 19;104:404-410. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.061. [Epub ahead of print] Review.
PMID: 29787987
Similar articles
4. Lipid, Protein, and MicroRNA Composition Within Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes.
Deng H, Sun C, Sun Y, Li H, Yang L, Wu D, Gao Q, Jiang X.
Cell Reprogram. 2018 May 21. doi: 10.1089/cell.2017.0047. [Epub ahead of print]
PMID: 29782191
Similar articles
5. High-Throughput Screening Enhances Kidney Organoid Differentiation from Human Pluripotent Stem Cells and Enables Automated Multidimensional Phenotyping.
Czerniecki SM, Cruz NM, Harder JL, Menon R, Annis J, Otto EA, Gulieva RE, Islas LV, Kim YK, Tran LM, Martins TJ, Pippin JW, Fu H, Kretzler M, Shankland SJ, Himmelfarb J, Moon RT, Paragas N, Freedman BS.
Cell Stem Cell. 2018 May 15. pii: S1934-5909(18)30216-9. doi: 10.1016/j.stem.2018.04.022. [Epub ahead of print]
PMID: 29779890
Similar articles
Sort by:
Best match
Most recent
Results by year
Download CSV
Find related data
Database: Select
Find items
Search details
("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields]) AND ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND
Search
See more...
Recent Activity
Turn Off Clear
stem cells kidney disease (3522) PubMed
mesenchymal stem cells kidney disease (958) PubMed
mesenchymal stem cells (53177) PubMed
stem cells kidney failure (1213)

TERAPIA CELULAR: TERAPÊUTICA EFETIVA



CAPÍTULO 64

Células-tronco em Nefrologia

Jéssica Suller Garcia, Luciana Aparecida Reis, Nayda Parisio de Abreu e Nestor Schor

INTRODUÇÃO

Historicamente, o estudo da Nefrologia pode ser dividido em cinco fases. A primeira fase, farmacológica, foi caracterizada pelo uso de drogas anti-hipertensivas e diuréticos. A seguinte foi baseada na busca pela substituição da função renal, quando tiveram início os procedimentos de diálise, o que representou marco de uma nova era. Após essa fase, tiveram início os transplantes renais, que contribuíram para o aumento da sobrevida dos pacientes. Atualmente, o estudo está focado em duas novas perspectivas: transplante de células-tronco (CT) e organogênese renal (Quadro 64.1).

As CT são conhecidas por sua grande capacidade de autorrenovação, proliferação e diferenciação em células maduras (Quadro 64.2). Elas são classificadas como **totipotentes** quando, em condições propícias (suporte materno), diferenciam-se nas membranas e tecidos extraembrionários, no embrião e em todos os tecidos e órgãos fetais, ou seja, originam um novo indivíduo. As **pluripotentes** têm a habilidade de originar as células dos três folhetos embrionários (ectoderma, endoderma e mesoderma), ou seja, qualquer célula do organismo, mas são incapazes de gerar um novo indivíduo. Já as **multipotentes** originam quatro ou mais linhagens celulares. Também podem ser **tri, bi** ou **unipotentes** se originarem três, dois ou apenas um tipo celular, respectivamente.

QUADRO 64.1 Eras Históricas em Nefrologia

- Farmacológica (diuréticos e drogas anti-hipertensivas)
- Substituição da função renal (diálise)
- Transplante renal
- Transplante de células-tronco
- Organogênese (substituição do órgão)

Classicamente, as células *toti* ou pluripotentes são de origem embrionária, enquanto as células *multi* ou unipotentes são encontradas no feto, na criança e no adulto.

No desenvolvimento biológico clássico, a pluripotencialidade, diferenciação em diversos tipos celulares, e a plasticidade, termo que se refere à nova habilidade descoberta das CT derivadas da medula óssea (MO) em transpor barreiras de linhagem e adotar arquivos de expressão e fenótipos funcionais de células únicas de outros tecidos (Fig. 64.1), são consideradas propriedades de células-tronco embrionárias (ESC). Já as células-tronco adultas (SC) possuem sua diferenciação potencial, tradicionalmente, restrita à progenia do tecido no qual residem. Nos vertebrados mais desenvolvidos, a maioria dos tecidos adultos e órgãos contém SC, com a capacidade de autorrenovação, proliferação e diferenciação em uma progenia funcional e madura. Essas SC são abundantes em tecidos com alta taxa de renovação, como o sangue ou o epitélio, e menos abundantes em tecidos e órgãos com pequena capacidade de renovação, como o músculo miocárdico ou o sistema nervoso central.

A Fig. 64.1 mostra a proposta de mecanismos para a plasticidade da célula adulta. Esses quatro modelos representam

QUADRO 64.2 Origem das Células-tronco

- **CT Embrionárias:** apresentam dificuldades técnicas e questões éticas.
- **CT Adultas**
  - De **tecidos de alta renovação**: sistema hematopoiético, intestino e pele. Apresentam alta plasticidade formando diferentes tecidos.
  - De **tecidos de baixa renovação**: rim, pulmão, músculo esquelético e fígado. Em geral, originam células diferenciadas.

ARTIGO ORIGINAL

Papel imunossupressor e remodelador das células-tronco mesenquimais em um modelo experimental de doença renal crônica

Immunosuppressive and remodelling properties of mesenchymal stem cells in a model of chronic kidney disease

Patricia Semedo[1], Matheus Corrêa Costa[2], Marcos Antonio Cenedeze[3], Denise Maria Avancini Costa Malheiros[4], Maria Heloisa Massola Shimizu[5], Antonio Carlos Seguro[6], Alvaro Pacheco-Silva[7], Niels Olsen Saraiva Câmara[8]

RESUMO

Objetivo: Investigar o papel das células-tronco mesenquimais na fibrogênese utilizando um modelo de insuficiência renal crônica. **Métodos:** As células-tronco mesenquimais foram obtidas de tíbias e fêmures de ratos Wistar-EPM. Após três a cinco passagens, as células foram submetidas a análises fenotípicas e diferenciação. Ratas Wistar foram submetidas ao modelo de nefrectomia, 5/6 e 2.10^5 células-tronco mesenquimais foram administradas por via intravenosa a cada duas semanas, até a oitava semana. **Resultados:** A expressão do gene SRY (*sex-determining region Y*) foi observada em ratas tratadas com células-tronco oriundas dos machos. Soro e análises de urina mostraram melhora dos parâmetros funcionais nos animais tratados, como redução dos níveis de creatinina, ureia sérica e proteinúria. Além disso, o hematócrito mostrou melhora da anemia nos animais tratados com células-tronco mesenquimais. Tricrômico de Masson e *Picrosirius Red* demonstraram níveis reduzidos de fibrose nos animais tratados com células-tronco mesenquimais. Esses resultados se correlacionam com a expressão reduzida do RNAm de vimentina, colágeno I, TGFβ, FSP-1, MCP-1 e Smad3. Níveis do RNAm de IL-6 e TNFa diminuíram significativamente após o tratamento com células-tronco mesenquimais, enquanto a IL-4 e IL-10 se apresentaram maiores após tratamento. A expressão sérica de IL-1α, IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α e IL-10 se apresentaram diminuídas nos animais tratados. **Conclusões:** Em conjunto, esses resultados sugerem que a terapia com células-tronco mesenquimais pode, efetivamente, modular a resposta inflamatória que se segue à fase inicial de uma lesão renal crônica. Os papéis imunossupressores e remodeladores das células-tronco mesenquimais podem estar envolvidos na melhoria do resultado de fibrose.

Descritores: Células-tronco mesenquimais; Insuficiência renal aguda; Ratos Wistar

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of mesenchymal stem cells in fibrogenesis using a model of chronic renal insufficiency. **Methods:** Mesenchymal stem cells were obtained from tibias and femurs of Wistar-EPM rats. After three to five passages, the cells were submitted to phenotypic analyses and differentiation. Wistar rats were submitted to the 5/6 nephrectomy model, and 2.10^5 mesenchymal stem cells were administered intravenously to each rat every two weeks until the eighth week. **Results:** Sex-determining region Y was observed in female rats treated with stem cells. Serum and urine analyses showed improvement of functional parameters in mesenchymal stem cells treated animals, such as creatinine, serum urea, and proteinuria. Moreover, hemocrit analysis showed improvement of anemia in mesenchymal stem cells treated animals. Masson's Trichromium and Picrosirius Red staining demonstrated reduced levels of fibrosis in mesenchymal stem cells

Ratas Wistar foram submetidas ao modelo de nefrectomia, 5/6 e 2x105 células-tronco mesenquimais (IV) a cada duas semanas, até a oitava semana.

REGENERA STEM CELLS

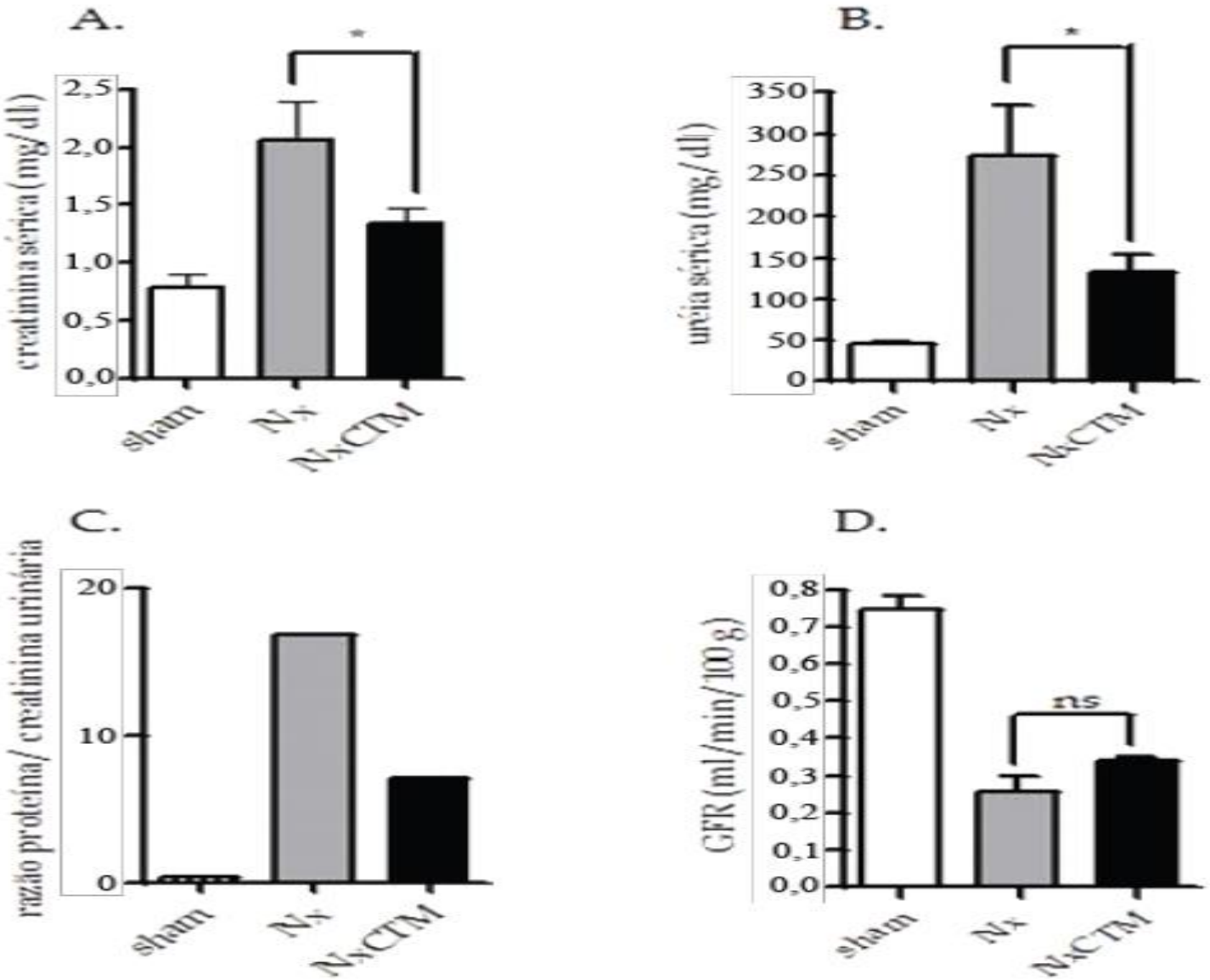


Figura 4. Análise funcional dos animais nefrectomizados após oito semanas, tratados ou não com CTMS. Em A, observamos que os animais tratados com CTM possuem menor nível sérico de creatinina que o animal não tratado. Em B, houve a mesma resposta em relação ao nível de ureia sérica. Em C, temos a razão de proteína/creatinina urinária. Em D, temos o *clearance* de inulina desses animais.

FIBROSE

GLOMERULOSCLEROSE

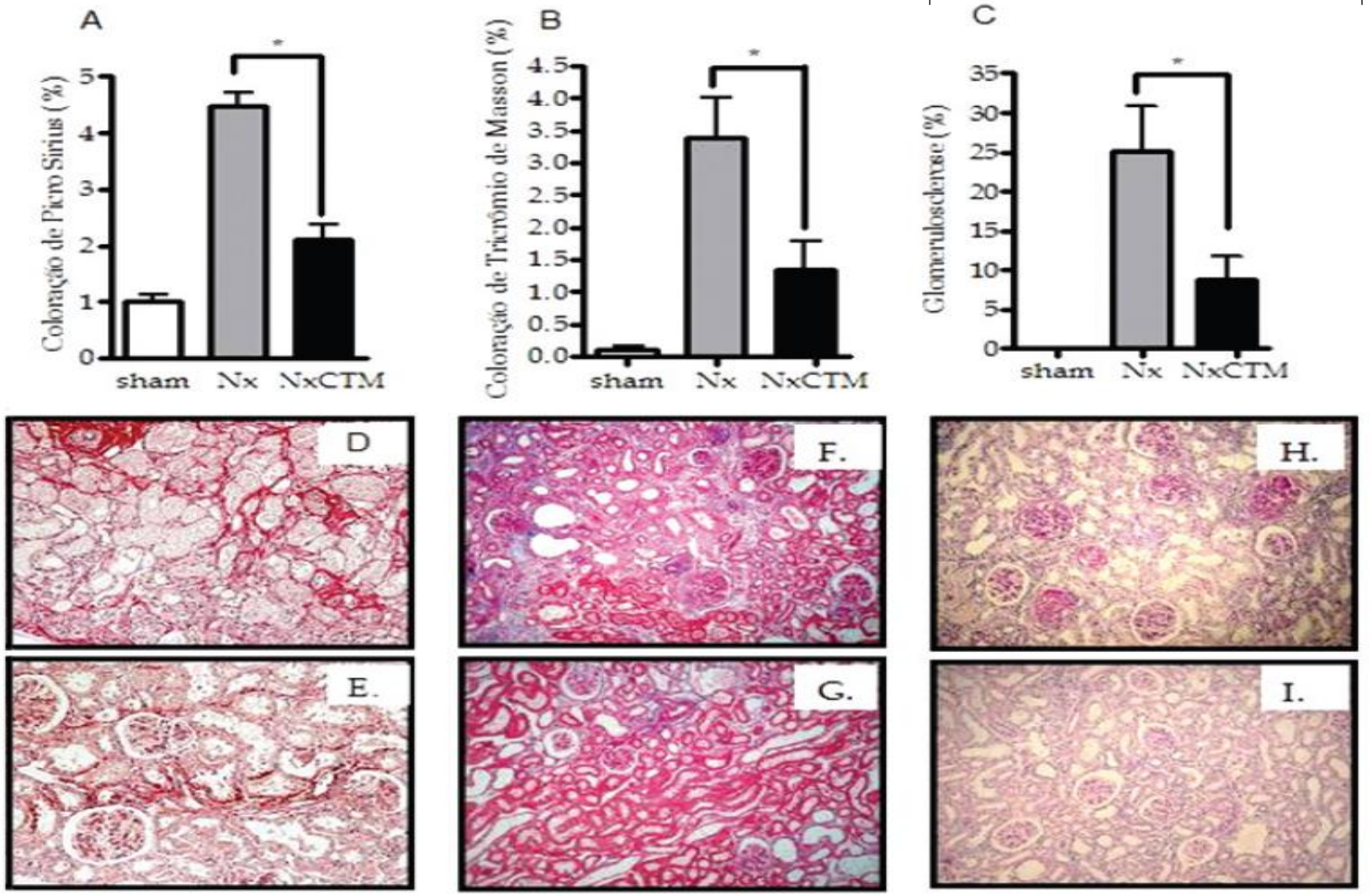


Figura 5. Análise histomorfométrica dos tecidos renais dos animais nefrectomizados após oito semanas. Os rins foram corados para Picrosirius (A, D e E); Tricômio de Masson (B, F e G) e para PAS (C, H e I).

(PAS) ácido periódico de Schiff

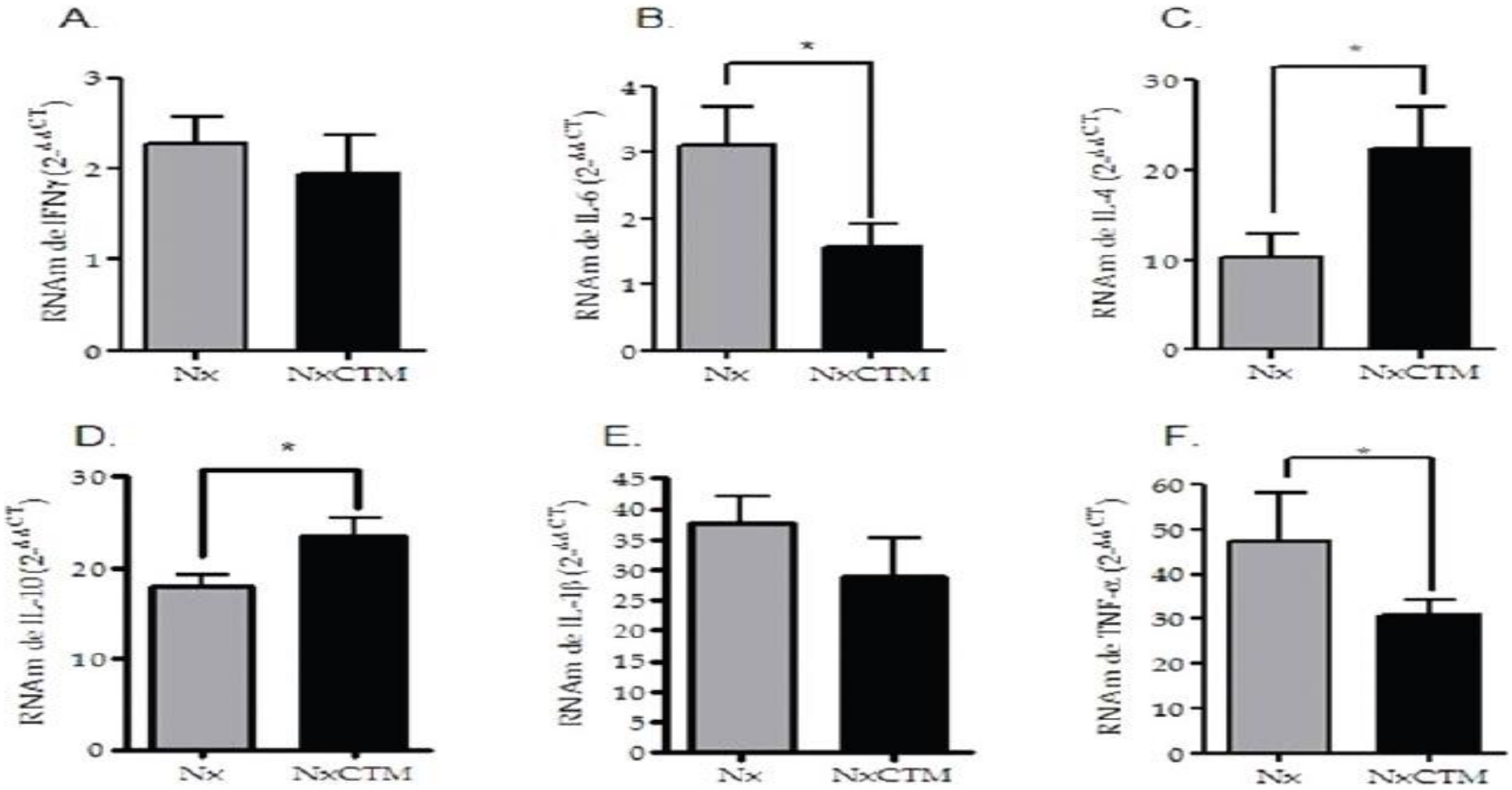


Figura 9. Expressão do RNAm de citocinas no tecido renal. Por *Real Time* PCR, analisamos a expressão do RNAm de IFNγ (A), IL-6 (B), IL-4 (C), IL-10 (D), IL-1β (E) e TNFα (F)

Tabela 1. Análises séricas de glicemia, colesterol total, albumina sérica, pressão sanguínea e hematócrito em animais nefrectomizados, tratados ou não com CTMs, após oito semanas

Animais	Pressão sanguínea (mmHg)	Hematócrito (%)	Glicemia* (mg/dl)	Colesterol total* (mg/dl)	Albumina sérica (mg/dl)
Sham	160 ± 5^{b}	$51,5 \pm 1.5$	$148,3 \pm 11,8$	$97,9 \pm 9,27^{b}$	$2,96 \pm 0,04^{b,c}$
Nx	218 ± 10^{b}	$47,0 \pm 1.4^{a}$	$136 \pm 12,2$	$151,4 \pm 15,07^{a,b}$	$2,08 \pm 0,18^{b}$
NxCTM	208 ± 14	$53,5 \pm 1.9^{a}$	$134,5 \pm 9,6$	$116,6 \pm 15,8^{a}$	$2,02 \pm 0,10^{c}$

*análise não-realizada em jejum. Sham: grupo de animais apenas submetido à laparotomia e manipulação dos rins; Nx: animais nefrectomizados sem tratamento; NxCTM: animais nefrectomizados e tratados com CTMs na segunda, quarta e sexta semanas; ^{a}: $p < 0,05$ Nx *versus* NxCTM; ^{b}: $p < 0,05$ control *versus* Nx; ^{c}: $p < 0,05$ control *versus* NxCTM.

REGENERA STEM CELLS

Papel imunossupressor e remodelador das células-tronco mesenquimais em um modelo experimental de doença renal crônica

Immunosuppressive and remodelling properties of mesenchymal stem cells in a model of chronic kidney disease

Patricia Semedo[1], Matheus Corrêa Costa[2], Marcos Antonio Cenedeze[3], Denise Maria Avancini Costa Malheiros[4], Maria Heloisa Massola Shimizu[5], Antonio Carlos Seguro[6], Alvaro Pacheco-Silva[7], Niels Olsen Saraiva Câmara[8]

CONCLUSÕES: Em conjunto, esses resultados sugerem que a terapia com células-tronco mesenquimais pode, efetivamente, modular a resposta inflamatória que se segue à fase inicial de uma lesão renal crônica. Os papéis imunossupressores e remodeladores das células-tronco mesenquimais podem estar envolvidos na melhoria do resultado de fibrose.

Am J Physiol Renal Physiol 299: F1004–F1013, 2010.
First published August 25, 2010; doi:10.1152/ajprenal.00587.2009.

Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis

Hidetoshi Tsuda,[1,2,3] Kenichi Yamahara,[1] Shin Ishikane,[1] Kentaro Otani,[1] Atsuhiro Nakamura,[1,5] Kazutomo Sawai,[6] Naotsugu Ichimaru,[7] Masaharu Sada,[1] Akihiko Taguchi,[1] Hiroshi Hosoda,[1] Masahiro Tsuji,[1] Hiroshi Kawachi,[8] Masaru Horio,[3] Yoshitaka Isaka,[2] Kenji Kangawa,[6] Shiro Takahara,[2] and Tomoaki Ikeda[1,4]

Departments of [1]Regenerative Medicine and Tissue Engineering and [6]Biochemistry, National Cardiovascular Center Research Institute; Departments of [2]Advanced Technology for Transplantation, [3]Functional Diagnostic Science, Course of Health Science, and [7]Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita; [4]Department of Perinatology, National Cardiovascular Center, Osaka; [5]Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara; and [8]Department of Cell Biology, Institute of Nephrology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

Submitted 14 October 2009; accepted in final form 24 August 2010

Tsuda H, Yamahara K, Ishikane S, Otani K, Nakamura A, Sawai K, Ichimaru N, Sada M, Taguchi A, Hosoda H, Tsuji M, Kawachi H, Horio M, Isaka Y, Kangawa K, Takahara S, Ikeda T. Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 299: F1004–F1013, 2010. First published August 25, 2010; doi:10.1152/ajprenal.00587.2009.—Mesenchymal stem cells (MSC) have been reported to be an attractive therapeutic cell source for the treatment of renal diseases. Recently, we reported that transplantation of allogenic fetal membrane-derived MSC (FM-MSC), which are available noninvasively in large amounts, had a therapeutic effect on a hindlimb ischemia model (Ishikane S, Ohnishi S, Yamahara K, Sada M, Harada K, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Kitamura S, Nagaya N, Ikeda T. *Stem Cells* 26: 2625–2633, 2008). Here, we investigated whether allogenic FM-MSC administration could ameliorate renal injury in experimental glomerulonephritis. Lewis rats with anti-Thy1 nephritis intravenously received FM-MSC obtained from major histocompatibility complex-mismatched ACI rats (FM-MSC group) or a PBS (PBS group). Nephritic rats exhibited an increased urinary protein excretion in the PBS group, whereas the FM-MSC group rats had a significantly lower level of increase ($P < 0.05$ vs. PBS group). FM-MSC transplantation significantly reduced activated mesangial cell (MC) proliferation, glomerular monocyte/macrophage infiltration, mesangial matrix accumulation, as well as the glomerular expression of inflammatory or extracellular matrix-related genes including TNF-α, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), type I collagen, TGF-β, type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) ($P < 0.05$ vs. PBS group). In vitro, FM-MSC-derived conditioned medium significantly attenuated the expression of TNF-α and MCP-1 in rat MC through a prostaglandin E_2-dependent mechanism. These data suggest that transplanted FM-MSC contributed to the healing process in injured kidney tissue by producing paracrine factors. Our results indicate that allogenic FM-MSC transplantation is a potent therapeutic strategy for the treatment of acute glomerulonephritis.

prostaglandin E_2; cell therapy; anti-Thy-1 nephritis

lineages including adipocytes, osteocytes, and chondrocytes (9, 11, 42). Previous reports described that BM-derived stem cells including MSC contributed to the repair of several compartments of the kidney, including the endothelium (47), interstitium (16), epithelium (23), and the mesangium (21). Moreover, several studies have demonstrated that transplanted BM-derived MSC (BM-MSC) contribute to improve renal function in experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1 (31, 58). These features make BM-MSC an attractive therapeutic tool for the treatment of renal diseases.

However, there are limitations in using autologous BM-MSC as a source of regenerative medicine. BM aspiration may be painful and sometimes yields low numbers of MSC on processing (61). Therefore, an alternative source of MSC that can be obtained noninvasively and in large quantities would be advantageous. Fetal membrane (FM), which is generally discarded as medical waste, has been found to be a rich, easily expandable source of MSC (18, 43). Recently, we demonstrated that transplantation of allogenic FM-derived MSC (FM-MSC) as well as autologous BM-MSC induced therapeutic angiogenesis using a rat hindlimb ischemia model (20). These results suggest that allogenic FM-MSC are a potential alternative to autologous BM-MSC as a source of regenerative therapy.

In the present study, we investigated whether systemic administration of allogenic FM-MSC could improve the course of anti-Thy1 nephritis. Anti-Thy1 nephritis is a model of mesangioproliferative glomerulonephritis characterized by mesangiolysis followed by repair via mesangial cell (MC) proliferation, mesangial matrix accumulation, and monocyte/macrophage influx (25). Because we previously reported that MSC possessed paracrine angiogenic and anti-fibrotic effects (20, 39), we also examined the contribution of the paracrine effects to ameliorate anti-Thy1 nephritis after allogenic FM-MSC

AJP-Renal Physiol • VOL 299 • NOVEMBER 2010 • www.ajprenal.org

- RATOS - Induzidos a Glomerulonefrite (anti-Thy1).

- Dose única de 5X105 (IV) CTM de Membrana Fetal.

- Avaliados aos 7 e 14 dias após indução:

- **Proteinúria**
- **Acúmulo de matrix mesangial (fibrose)**
- **Ação Imunomodulatória**

REGENERA STEM CELLS

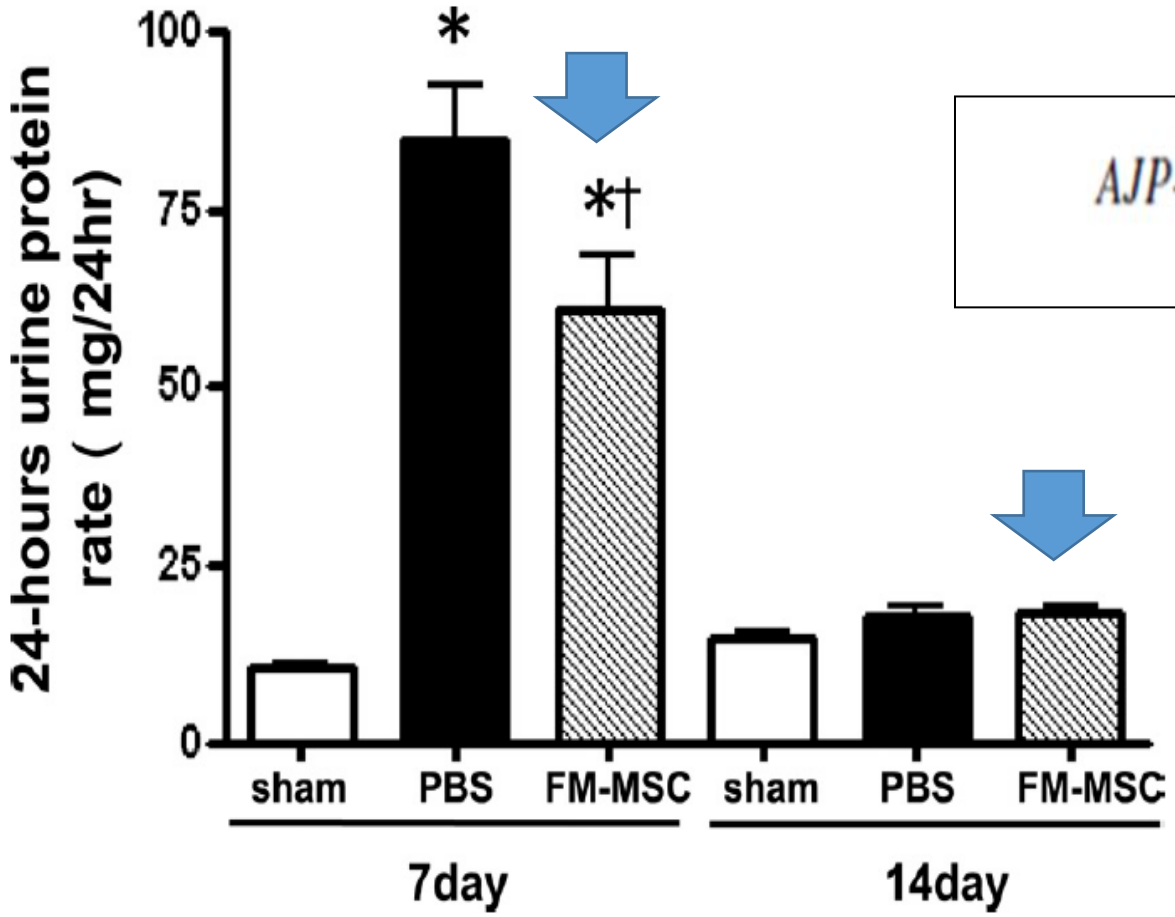


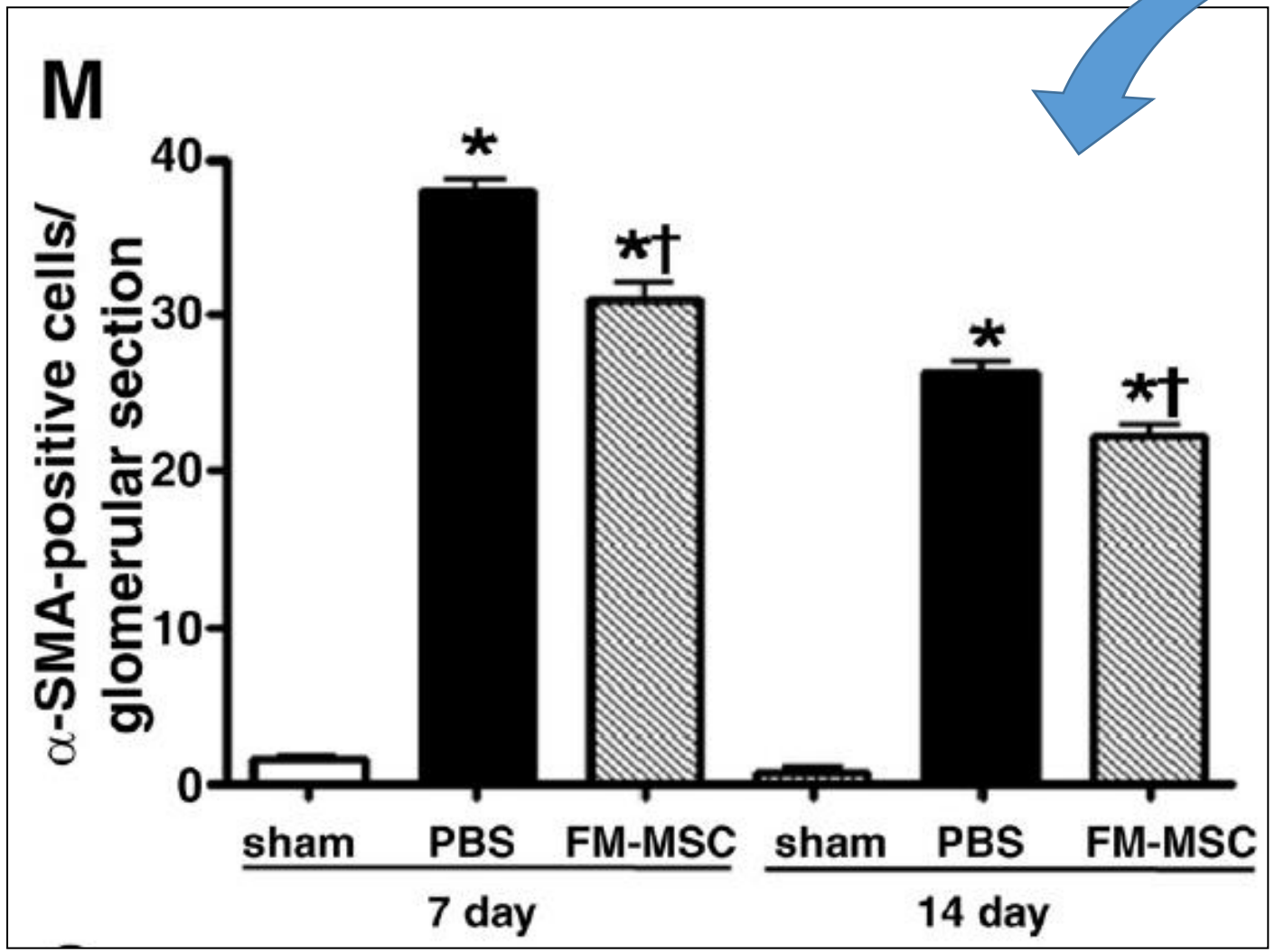
Fig. 1. Effect of fetal membrane-derived mesenchymal stem cells (FM-MSC) administration on proteinuria in anti-Thy1 nephritis. The 24-h urine protein excretion rate was measured in the Sham, PBS, and FM-MSC groups. On *day 7*, the rate was significantly increased in the PBS group compared with the FM-MSC group. On *day 14*, both groups showed remission of proteinuria, and no significant differences were seen among these 3 groups. $*P < 0.05$ vs. Sham group. $\dagger P < 0.05$ vs. PBS group.

AJP-Renal Physiol • VOL 299 • NOVEMBER 2010 • www.ajprenal.org

REDUÇÃO DA PROTEINÚRIA

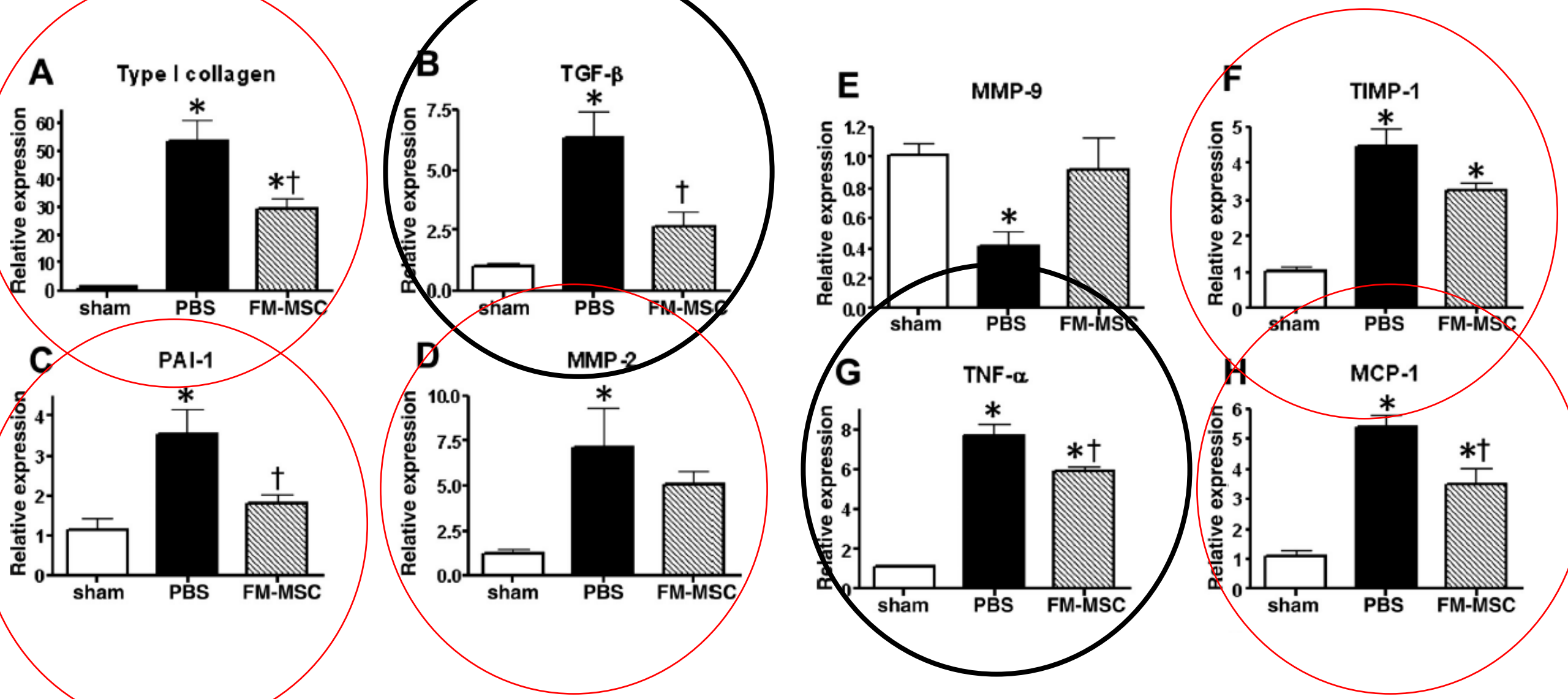
REGENERA STEM CELLS

AJP-Renal Physiol • VOL 299 • NOVEMBER 2010 • www.ajprenal.org

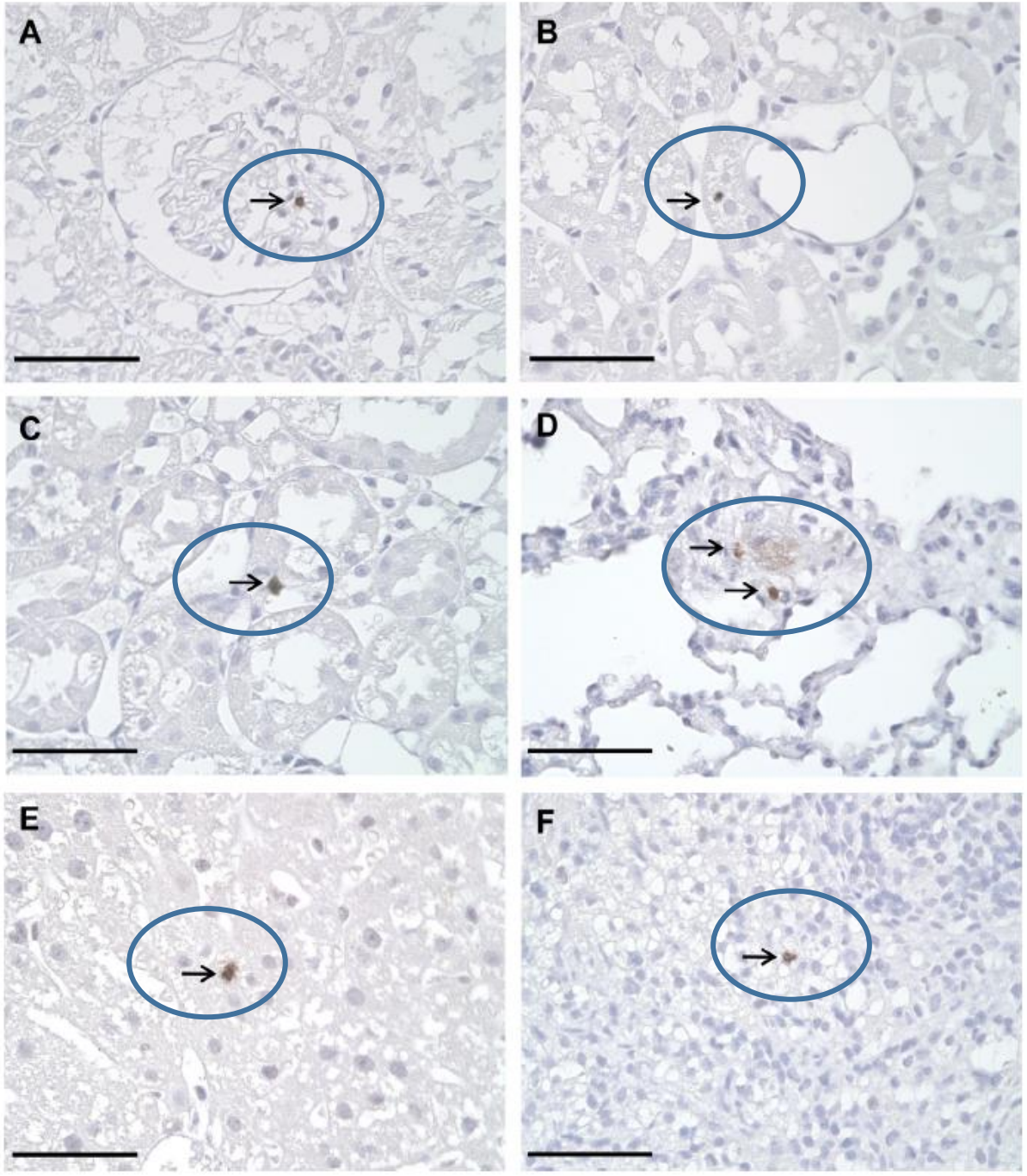


Diminuição da ativação e acúmulo das células mesangiais, detectado pela diminuição do a-SMA.

REGENERA STEM CELLS



REGENERA STEM CELLS



AJP-Renal Physiol • VOL 299 • NOVEMBER 2010 • www.ajprenal.org

Fig. 5. Engraftment of intravenously injected FM-MSC in rats with anti-Thy1 nephritis. The presence of intravenously injected green fluorescent protein (GFP)-positive FM-MSC was observed 24 h after cell injection (n = 4). *A–F*: representative GFP immunohistochemical staining shows GFP-positive transplanted FM-MSC were found in glomeruli (*A*), proximal tubule (*B*), and renal interstitial tissue (*C*) as well as the lung (*D*), liver (*E*), and spleen (*F*; black arrows). Scale bars = 50 μm.

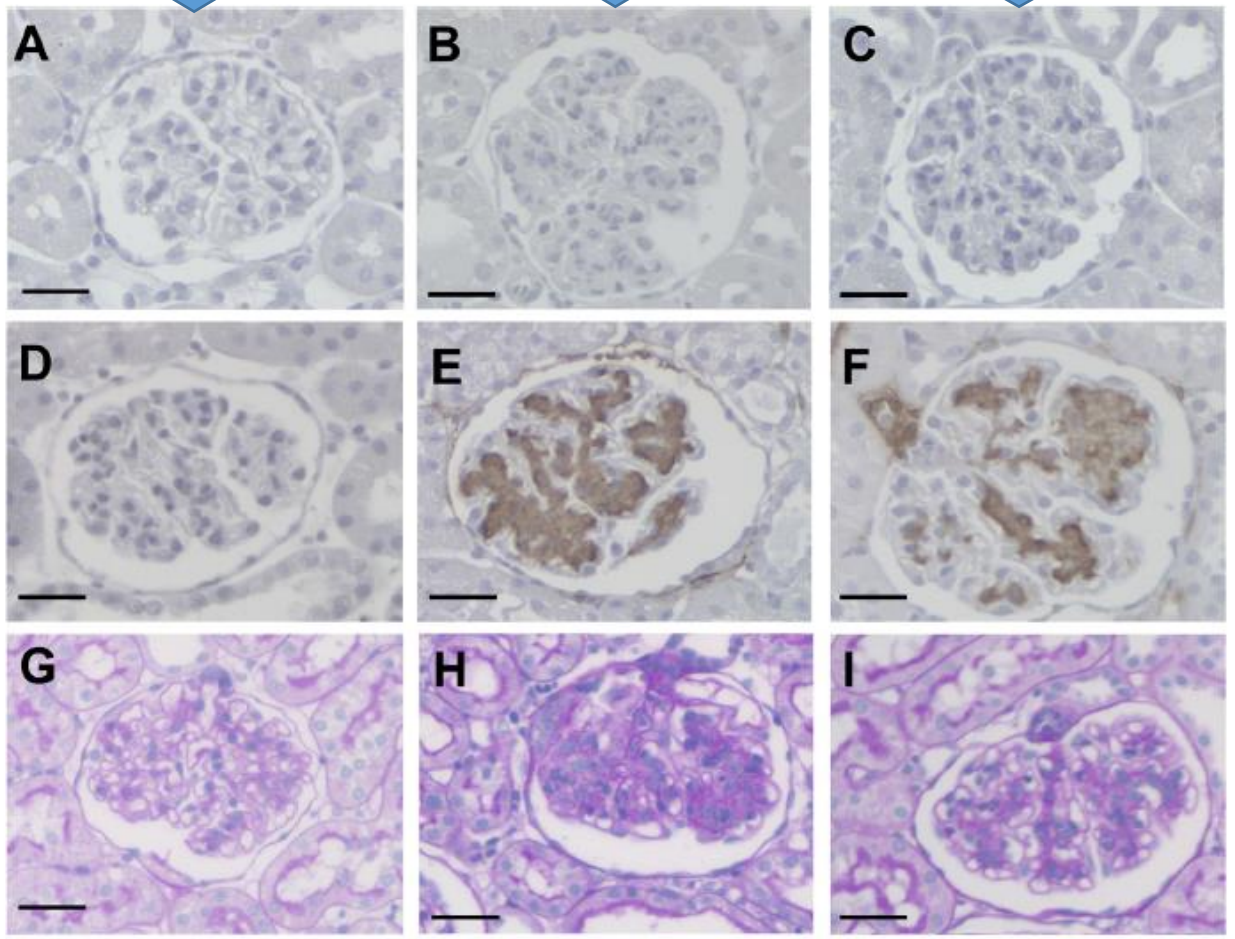
REGENERA
STEM CELLS

Sham PBS CTM

NEGATIVO

ACTINA DO MM LISO

ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF (PAS)



AJP-Renal Physiol • VOL 299 • NOVEMBER 2010 • www.ajprenal.org

DOI: 10.1111/rda.12846

ORIGINAL ARTICLE

WILEY Reproduction in Domestic Animals

Transplantation of amniotic membrane-derived multipotent cells ameliorates and delays the progression of chronic kidney disease in cats

AS Vidane[1] | AO Pinheiro[2] | JB Casals[1] | D Passarelli[2] | MCFNS Hage[2] | RS Bueno[3] | DS Martins[2] | CE Ambrósio[2]

[1]Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

[2]Department of Veterinary Medicine, Faculty of Animal Science and Food Engineering, University of São Paulo, Pirassununga, SP, Brazil

[3]Department of Basic Science, Faculty of Animal Science and Food Engineering, University of São Paulo, Pirassununga, SP, Brazil

Correspondence

Carlos E. Ambrósio, Department Veterinary Medicine, Faculty of Animal Science and Food Engineering, University of São Paulo, Pirassununga, SP, Brazil.
Email: ceambrosio@usp.br

Funding information

CAPES-PEC PG; FAPESP, Grant/Award Number: 2013/09392-9

Contents

Chronic kidney disease (CKD) is a common clinical condition in domestic cats, characterized by tubulointerstitial, vascular and glomerular inflammation and severe fibrosis. Studies in rodent model of induced CKD have shown a decrease and stabilization of the clinical condition. In this study was evaluated the safety and effect of intrarenal and intravenous infusion of allogeneic mesenchymal stem cells (AMSCs) derived from feline amniotic membrane in cats with naturally occurring CKD. Cat AMSCs were harvested after mechanical and enzymatic digestion of amnion. A healthy cat received intrarenal injection of AMSCs guided by ultrasound in both kidneys (5×10^5 cells/kidney). Nine cats with CDK received repeated intravenous infusions of AMSCs (2×10^6 cells × 2 treatments). The clinical parameters of healthy cat did not change, but sedation and general anaesthesia was required. The number of interventions stressed the animal, and he developed transient haematuria after AMSC injection. Cats with CDK registered a significant improvement of renal function (decrease in serum creatinine and urine protein concentrations and increase in urine specific gravity). The kidney architecture and morphology did not change following the treatment. The feline AMSCs have a renoprotective effect and improve renal function in cats with naturally occurring CKD, stabilizing the clinical condition and disease progression. Thus, intravenous injection of AMSCs may be an important tool to provide welfare in cats with chronic kidney disease.

N=10 GATOS COM DRC

↓

70% - Estágio II (DR)
30% - Estágio III (DR)

↓

Duas aplicações com intervalo de 21 dias (2x106) - IV

↓

Resultados:
Melhora da TFG: diminuição da creatinina (p-valor=0.280)

REGENERA STEM CELLS

Evaluation of autologous bone marrow–derived mesenchymal stem cells on renal regeneration after experimentally induced acute kidney injury in dogs

Chae-Young Lim DVM, PhD
Jae-Ik Han DVM, PhD
Seung-Gon Kim DVM, PhD
Chang-Min Lee DVM
Hee-Myung Park DVM, PhD

Received December 31, 2014.
Accepted February 26, 2015.

From the Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, South Korea. Dr. Han's present address is Laboratory of Wildlife Disease, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Iksan 54596, South Korea.

The first 2 authors contributed equally to the scientific content of the manuscript.

Address correspondence to Dr. Park (parkhee@konkuk.ac.kr).

OBJECTIVE
To evaluate the usefulness of autologous bone marrow–derived mesenchymal stem cell (BM-MSC) therapy for the treatment of dogs with experimentally induced acute kidney injury.

ANIMALS
6 healthy dogs.

PROCEDURES
After induction of kidney injury (day 0) with cisplatin (5 mg/kg, IV), dogs immediately received saline (0.9% NaCl) solution (10 mL; n = 3) or BM-MSCs (1 X 10^6 cells/kg in 10 mL of saline solution; 3) IV. A CBC, serum biochemical analysis, and urinalysis were performed for each dog before administration of cisplatin and on days 1 through 4. Glomerular filtration rate was determined for all dogs on days –7 and 2; BM-MSC tracking by MRI was performed on BM-MSC–treated dogs on days –14 and 4. After sample collection and BM-MSC tracking on day 4, all dogs were euthanized; kidney tissue samples underwent histologic evaluation, immunohistochemical analysis, and cytokine profiling via reverse transcriptase PCR assays.

RESULTS
Kidney tissue from both groups had mononuclear inflammatory cell infiltration, tubular necrosis, dilated tubules, and glomerular damage. However, there was less fibrotic change and increased proliferation of renal tubular epithelial cells in the BM-MSC-treated dogs, compared with findings for the control dogs. Expressions of tumor necrosis factor-α and transforming growth factor-β were lower in the BM-MSC-treated group, compared with findings for the control group. Laboratory data revealed no improvement in renal function in BM-MSC-treated dogs.

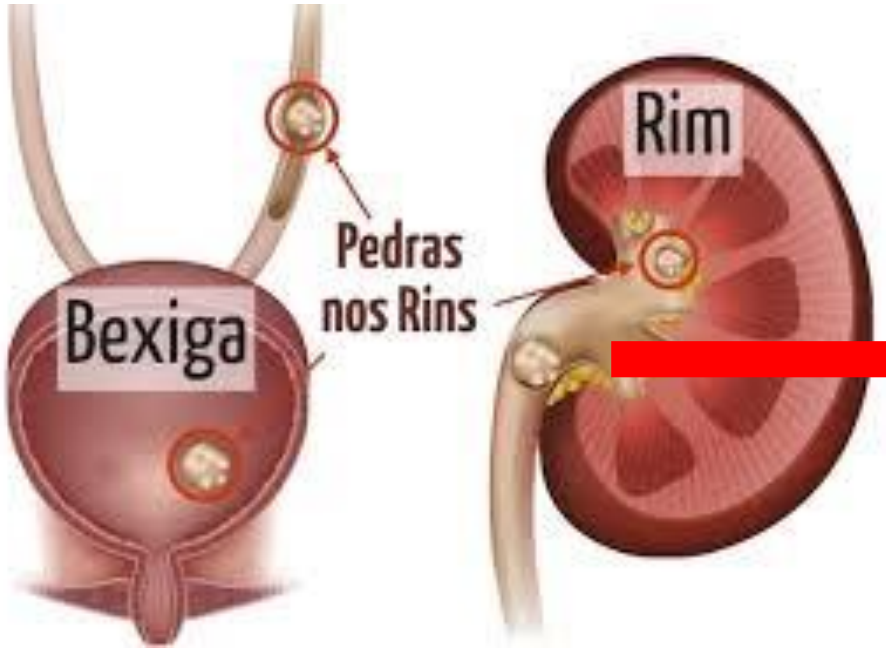
CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE
Results of this study suggested that autologous BM-MSCs may accelerate renal regeneration after experimentally induced acute kidney injury in dogs. (*Am J Vet Res* 2016;77:208–217)

6 cães – LRA (Cisplatina)
Dose única: 1x106/kg (IV)

Os resultados deste estudo sugerem que BM-MSCs autólogas podem acelerar a regeneração após lesão renal aguda experimentalmente induzida em cães.

REGENERA STEM CELLS

Nefropatia Obstrutiva



- ✓ ↑ Infiltrado Inflamatório
- ✓ Proliferação de Fibroblastos e desequilíbrio na síntese e degradação de MEC nos túbulos intersticiais

↓

FIBROSE TUBULOINTERSTICIAL

Agrava na presença de TGFb1 e FNTa → ↑

Journal of Surgical Research ■, 1–9 (2010)
doi:10.1016/j.jss.2010.06.022

Arterially Delivered Mesenchymal Stem Cells Prevent Obstruction-Induced Renal Fibrosis

Hiroshi Asanuma, M.D.,* Brian A. Vanderbrink, M.D.,* Matthew T. Campbell, M.D.,* Karen L. Hile,* Hongji Zhang, M.D.,* Daniel R. Meldrum, M.D.,† and Kirstan K. Meldrum, M.D*,[1]

*Department of Urology; and †Department of Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indianapolis, Indiana

Submitted for publication January 31, 2010

Background. **Mesenchymal stem cells (MSCs) hold promise for the treatment of renal disease. While MSCs have been shown to accelerate recovery and prevent acute renal failure in multiple disease models, the effect of MSC therapy on chronic obstruction-induced renal fibrosis has not previously been evaluated.**

Materials and Methods. **Male Sprague-Dawley rats underwent renal artery injection of vehicle or fluorescent-labeled human bone marrow-derived MSCs immediately prior to sham operation or induction of left ureteral obstruction (UUO). One or 4 wk later, the kidneys were harvested and the renal cortex analyzed for evidence of stem cell infiltration, epithelial-mesenchymal transition (EMT) as evidenced by E-cadherin/α-smooth muscle actin (α-SMA) expression and fibroblast specific protein (FSP+) staining, renal fibrosis (collagen content, Masson's trichrome staining), and cytokine and growth factor activity (ELISA and real time RT-PCR).**

Results. **Fluorescent-labeled MSCs were detected in the interstitium of the kidney up to 4 wk post-obstruction. Arterially delivered MSCs significantly reduced obstruction-induced α-SMA expression, FSP+ factor (FGF), or hepatocyte growth factor (HGF) expression.**

Conclusions. **Human bone marrow-derived MSCs remain viable several weeks after delivery into the kidney and provide protection against obstruction-induced EMT and chronic renal fibrosis. While the mechanism of MSCs-induced renal protection during obstruction remains unclear, our results demonstrate that alterations in TNF-α production may be involved.** © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: **mesenchymal stem cell; obstruction; epithelial-mesenchymal transition; fibrosis, kidney.**

INTRODUCTION

Obstructive nephropathy is a major cause of renal failure and end-stage renal disease in adults and children characterized by the development of tubulointerstitial fibrosis. Interstitial fibrosis is a complex pathophysiologic process involving inflammatory cell infiltration, fibroblast proliferation, and an imbalance in extracellular matrix (ECM) synthesis and degrada-

3 Grupos de 6 animais:
1- Ligadura + CTM
2 – Ligadura + placebo
3- somente controle

Objetivo: Avaliar a contribuição das CTM frente a um modelo de fibrose renal pós-obstrução

- Avaliação da Fibrose Renal
- Atividade de citocinas e fatores de crescimento (ELISA e RT-PCR em tempo real).
- Análises Histológicas com 7 e 14 dias após a indução e tratamento.

REGENERA STEM CELLS

FIBROSE

1 Semana

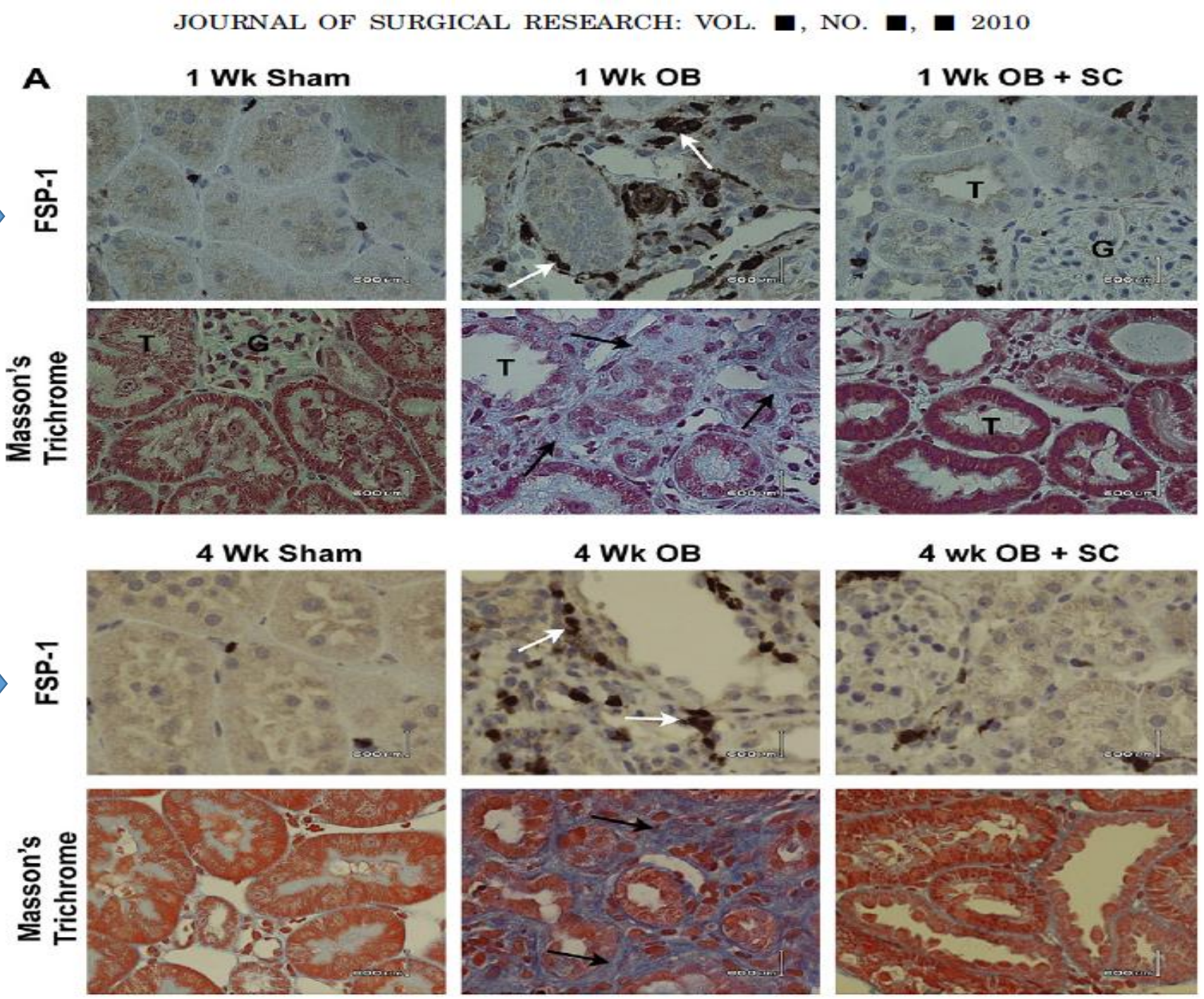
Coloração de proteína específica de Fibroblasto

Colágeno

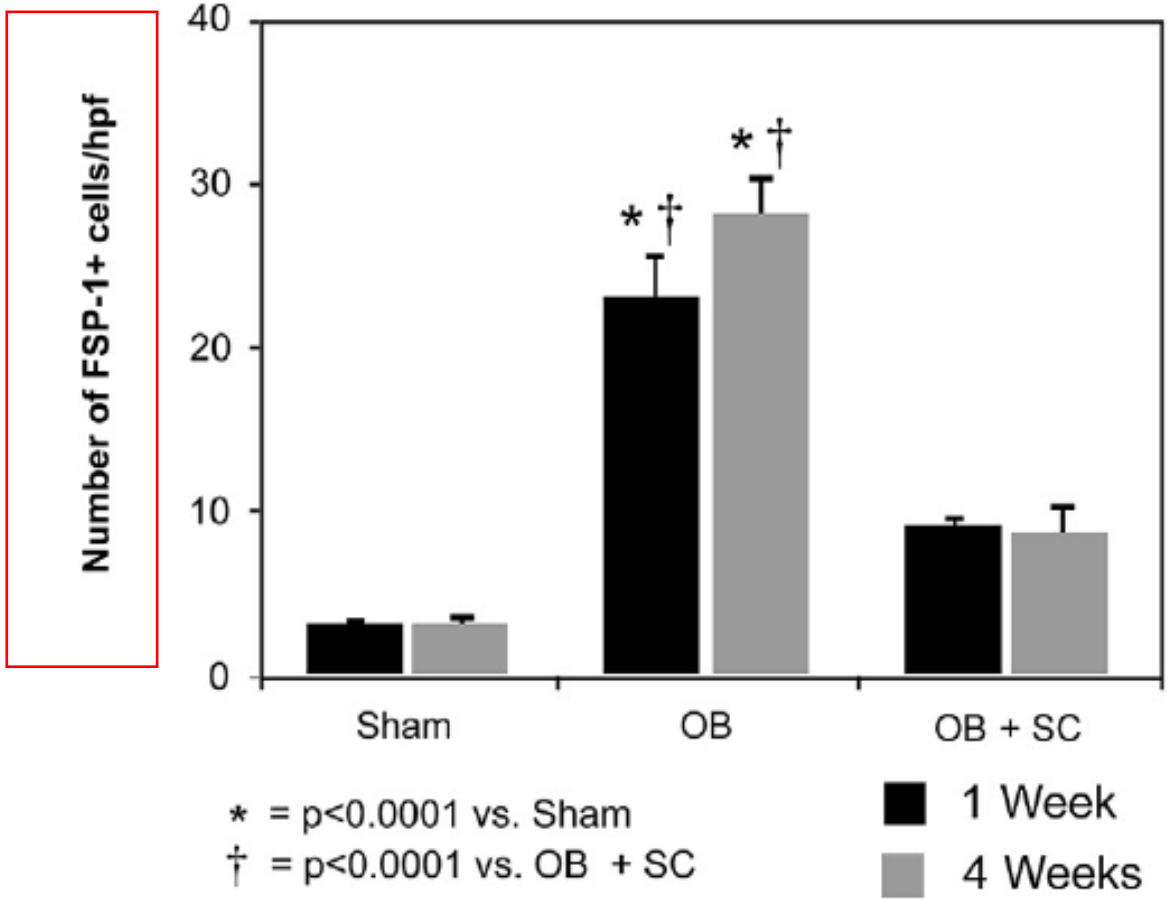
4 Semanas

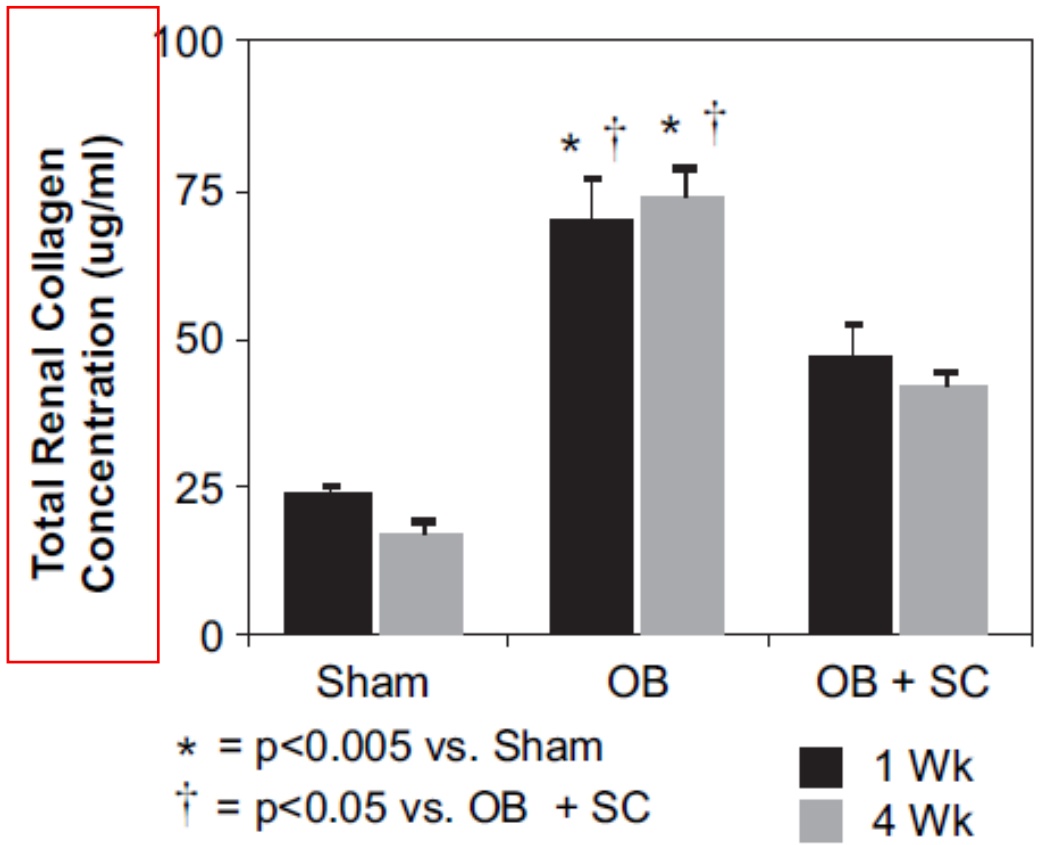
Coloração de proteína específica de Fibroblasto

Colágeno



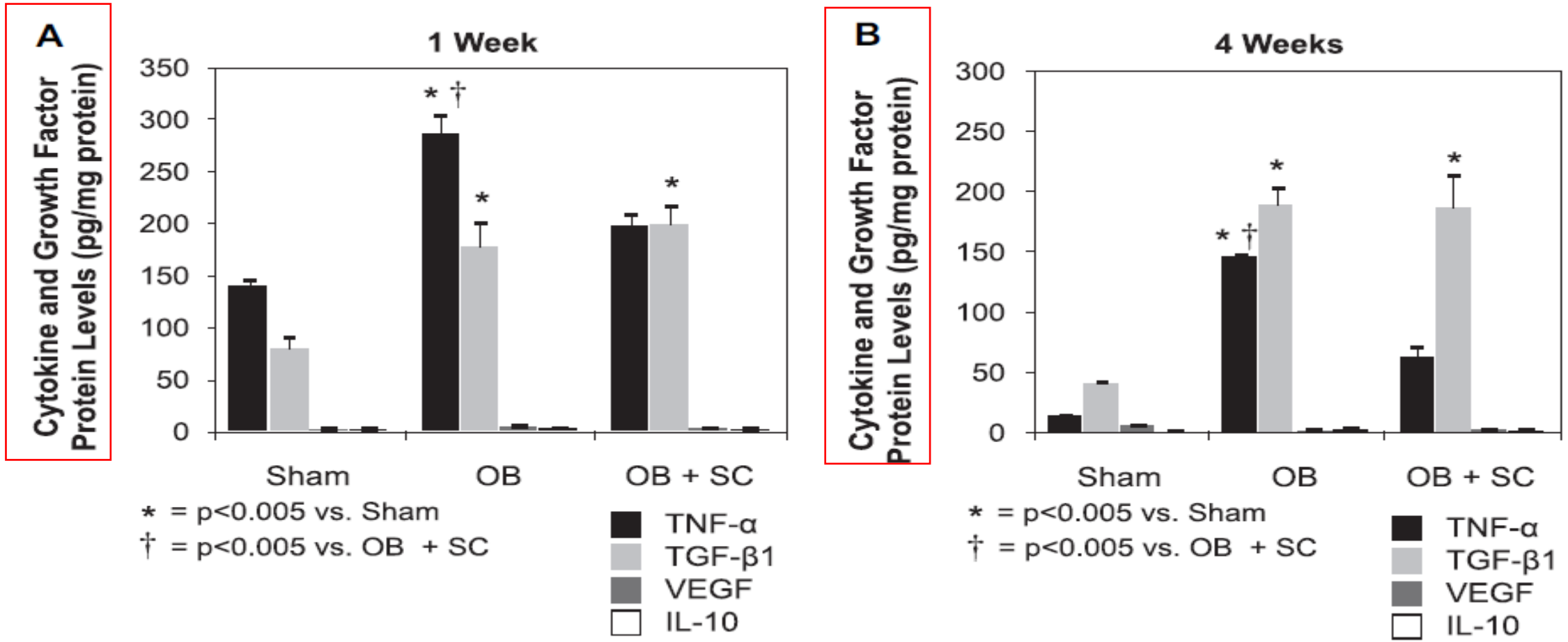
Journal of Surgical Research ■, 1–9 (2010)
doi:10.1016/j.jss.2010.06.022





REGENERA STEM CELLS

Journal of Surgical Research ■, 1–9 (2010)
doi:10.1016/j.jss.2010.06.022



REGENERA STEM CELLS

Journal of Surgical Research ■, 1–9 (2010)
doi:10.1016/j.jss.2010.06.022

CONCLUSÃO

As CTM permanecem viáveis por várias semanas nos rins e fornecem proteção contra fibrose renal.

REGENERA STEM CELLS

FISIOPATOLOGIA DA TERAPIA COM CÉLULAS TRONCO NA DOENÇA RENAL

COMO ELAS AGEM NOS RINS?

REGENERA
STEM CELLS

- Congênita
- Familial

- **ADQUIRIDA**

LRA

Agressão Renal

Lesão Glomerular
- Perceptível ou não laboratorialmente
- Glomerulonefrite
- Amiloidose

Tubular
- NTA
- Nefrite túbulointersticial

Intersticial

Vascular

INDUÇÃO ---------- MANUTENÇÃO ---------- RECUPERAÇÃO

Azotemia
Dens. Isostenúrica
Deposição de imunocomplexos
Outros
Deposição de amiloide
Horas - dias
Dias - semanas
Isquêmica/tóxica
Semanas - meses
Pielonefrite
Morte Urêmica

✓ Restauração da função renal
✓ Resolução progressiva da Azotemia

✓ Recuperação incompleta:

DRC

Atrofia, inflamação, fibrose e mineralização dos néfrons.

✓ Hipertrofia néfrons remanecentes
✓ Reparo celular: vários fatores de crescimento

SITUAÇÃO FAVORÁVEL PARA AÇÃO DAS CTM

Células Tronco Mesenquimais

- ❑ Propriedades renotrópicas
- ❑ Potencial regenerativo tubular
- ❑ Participação ativa na reconstituição da linhagem epitelial

- Condição inflamatória favorece o recrutamento CTM
- Ausência de Fibrose com maior quantidade de Tecido viável: favorece a transdiferenciação e enxertia das CTM

REGENERA STEM CELLS

CTM

- ✓ Imunomodulatória
- ✓ Angiogênica
- ✓ Antifibrótica
- ✓ Antiapoptótica
- ✓ Anti-inflamatória
- ✓ Reparadora Endógena

Agudizam o nicho

✓ **Recuperação incompleta:**

DRC

Atrofia, inflamação, fibrose e mineralização dos néfrons.

REPARAÇÃO MORFOFUNCIONAL RENAL

REGENERA STEM CELLS

INDICAÇÃO DAS CTM - DOENÇA RENAL CRÔNICA

Crônico Estágio Inicial (I e II):
Prognóstico Bom

MAIOR

- **Quimiotaxia**
- **ENXERTIA**
- **Modulação Celular**

MENOR

Crônico Estágio Final (III e IV):
Prognóstico Bom - Reservado

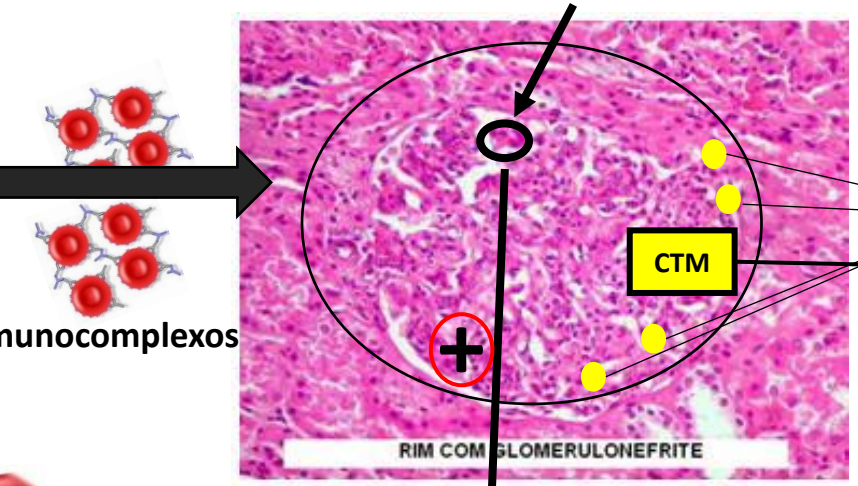
Glomerular

- ✓ Glomerulonefrite
- ✓ Amiloidose

Proteinúria maciça: RPC urinária

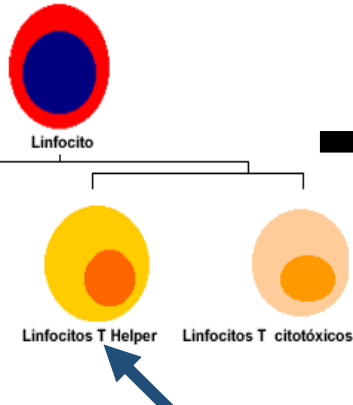
Ativam Linfócitos T

Células Mesangiais

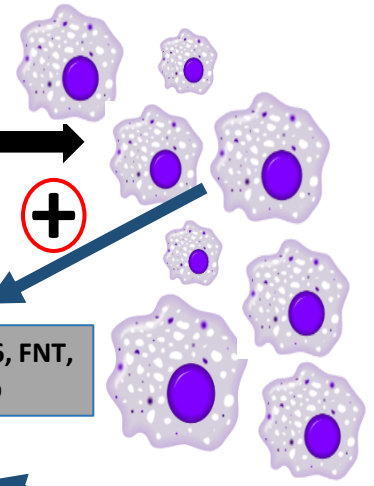


GLOMÉRULO

Imunocomplexos



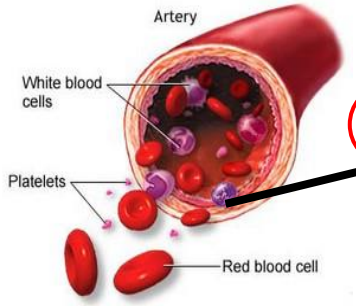
IL1, IL6, IL12, IL16, FNT, INFa e INFb



Macrófagos e plasmócitos

REGENERAÇÃO TECIDUAL

- Enxertia Tecidual
- Ativação do Nicho local
- Imunomodulatório → **Ativação e proliferação de Linfócitos T**
- Neovascularização → **VEGF, FGF**
- Antiapoptótico → **TGFb, HGF, IGF, G-CSF**
- Anti-inflamatório → **PGE2**



Células recrutadas: neutrófilos e plaquetas

Citocinas, fatores de crescimento, óxido nítrico

Tromboxano:

Fatores quimiotáticos

Célula Tronco Mesenquimal

Secreta Prostaglandina

- ✓ Induz agregação plaquetária
- ✓ Inibe agregação plaquetária

Estimulam a quimiotaxia dos neutrófilos

- ✓ Vasoconstrição e contração das células mesangiais **diminuindo a FG**
- ✓ Promove efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios nos rins

ELSEVIER

Mesenchymal Stem Cells Delivered at the Subcapsule of the Kidney Ameliorate Renal Disease in the Rat Remnant Kidney Model

R.C. Cavaglieri, D. Martini, M.C. Sogayar, and I.L. Noronha

ABSTRACT

Stem cells (SC) are potential therapeutic tools in the treatment of chronic renal diseases. Number and engraftment of SC in the injured sites are important for possible differentiation into renal cells and paracrine effect. The aim of this study was to analyze the effect of subcapsular injection of mesenchymal stem cells (MSC) in the 5/6 nephrectomy model (5/6 Nx). MSC obtained from Wistar rats were isolated by their capacity to adhere to plastic surfaces, characterized by flow cytometry, and analyzed by their differentiation potential into osteoblasts. MSC (2×10^5) were injected into the subcapsule of the remnant kidney of male Wistar rats, and were followed for 15 or 30 days. 5/6 Nx rats showed significant hypertension at 15 and 30 days, which was reduced by MSC at 30 days. Increased albuminuria and serum creatinine at 15 and 30 days in 5/6 Nx rats were also reduced by subcapsular injection of MSC. We also observed a significant reduction of glomerulosclerosis index 30 days after inject
dihydrochloride (DAPI)-stained MSC show
parenchyma 5, 15, and 30 days after subc
demonstrated that subcapsular injection of
renoprotective effects. These results suggest that locally implanted MSC in the kidney allow a large number of cells to migrate into the injured sites and demonstrate that

CAVAGLIERI, R. C. et al. Mesenchymal stem cells delivered at the subcapsule of the kidney ameliorate renal disease in the rat remnant kidney model. **Transplant Proc**, v. 41, p. 947–951, 2009.

MODELO DE DRC - ABLAÇÃO RENAL 5/6

Nefrectomia Rim Direito

Infarto 2/3 do Rim Esquerdo

Profunda alteração dinâmica

- ✓ **Síndrome de hipertensão sistêmica e glomerular**
- ✓ **Proteinúria**
- ✓ **Glomeruloesclerose**

Lesão renal progressiva

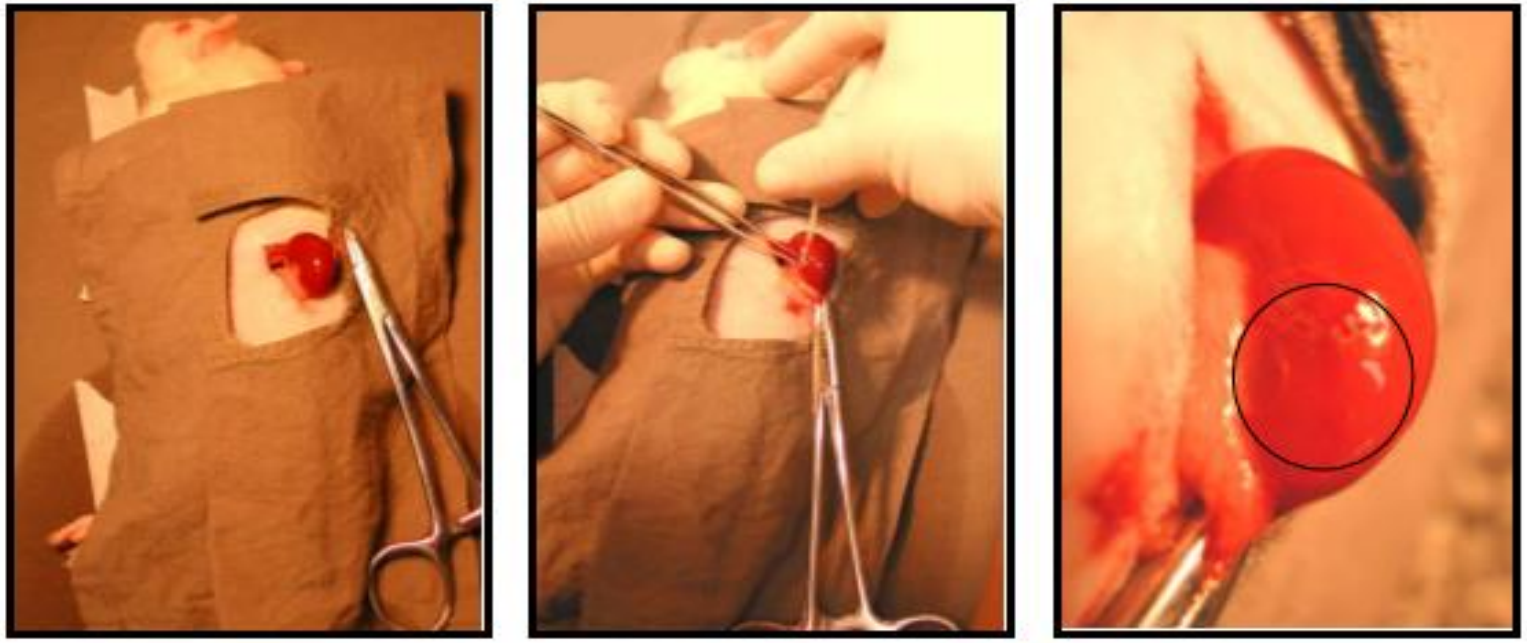
ELSEVIER

Mesenchymal Stem Cells Delivered at the Subcapsule of the Kidney Ameliorate Renal Disease in the Rat Remnant Kidney Model

R.C. Cavaglieri, D. Martini, M.C. Sogayar, and I.L. Noronha

ABSTRACT

Stem cells (SC) are potential therapeutic tools in the treatment of chronic renal diseases. Number and engraftment of SC in the injured sites are important for possible differentiation into renal cells and paracrine effect. The aim of this study was to analyze the effect of subcapsular injection of mesenchymal stem cells (MSC) in the 5/6 nephrectomy model (5/6 Nx). MSC obtained from Wistar rats were isolated by their capacity to adhere to plastic surfaces, characterized by flow cytometry, and analyzed by their differentiation potential into osteoblasts. MSC (2×10^5) were injected into the subcapsule of the remnant kidney of male Wistar rats, and were followed for 15 or 30 days. 5/6 Nx rats showed significant hypertension at 15 and 30 days, which was reduced by MSC at 30 days. Increased albuminuria and serum creatinine at 15 and 30 days in 5/6 Nx rats were also reduced by subcapsular injection of MSC. We also observed a significant reduction of glomerulosclerosis index 30 days after injection of MSC. 4–6 diamidino-2-phenylindole dihydrochloride (DAPI)-stained MSC showed a migration of these cells into renal parenchyma 5, 15, and 30 days after subcapsular injection. In conclusion, our data demonstrated that subcapsular injection of MSC in 5/6 Nx rats is associated with renoprotective effects. These results suggest that locally implanted MSC in the kidney allow a large number of cells to migrate into the injured sites and demonstrate that



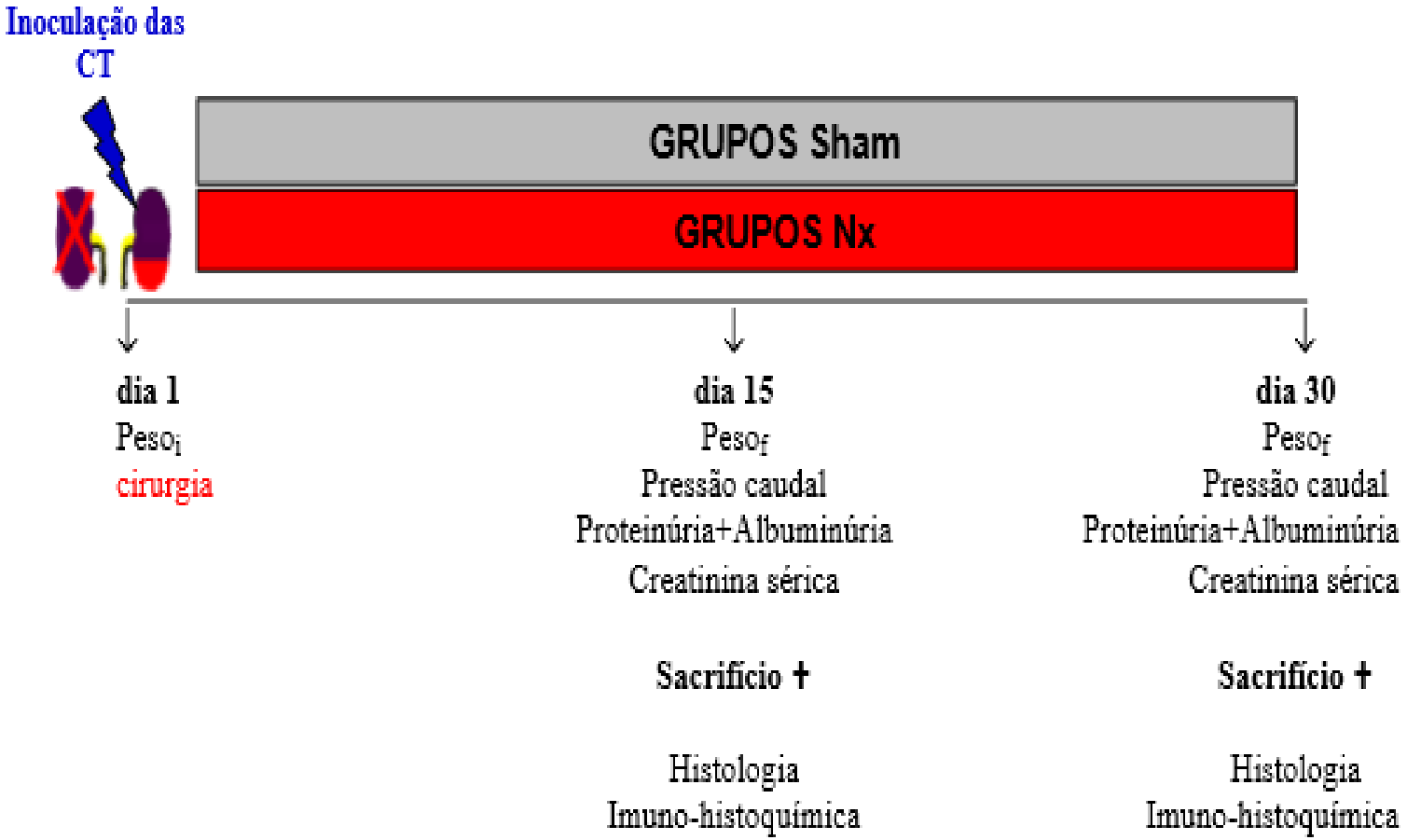
VIA SUBCAPSULAR RENAL

Células Tronco Mesenquimais Medula Óssea

X

Células Tronco Fração Mononuclear Medula Óssea

CAVAGLIERI, R. C., 2009

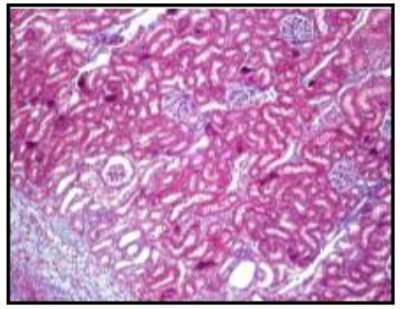


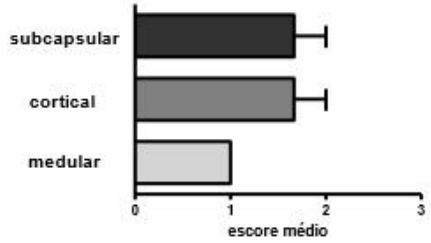
- ✓ **Creatinina Sérica**
- ✓ **Pressão Sanguínea Caudal**
- ✓ **Proteinúria/Albuminúria**

REGENERA STEM CELLS

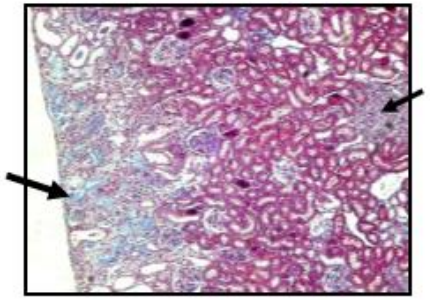
CAVAGLIERI, R. C., 2009

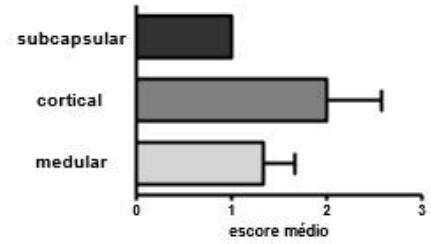
5 dias



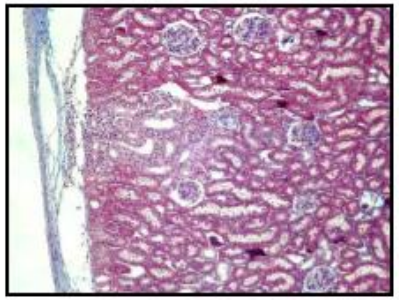


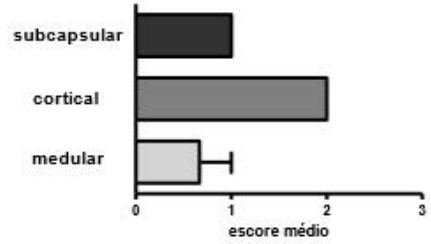
10 dias



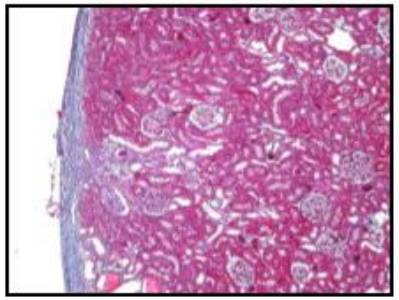


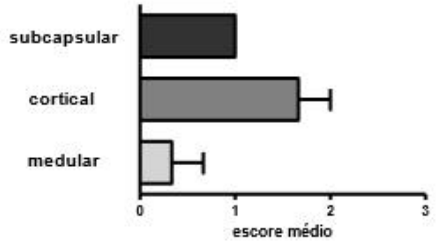
15 dias





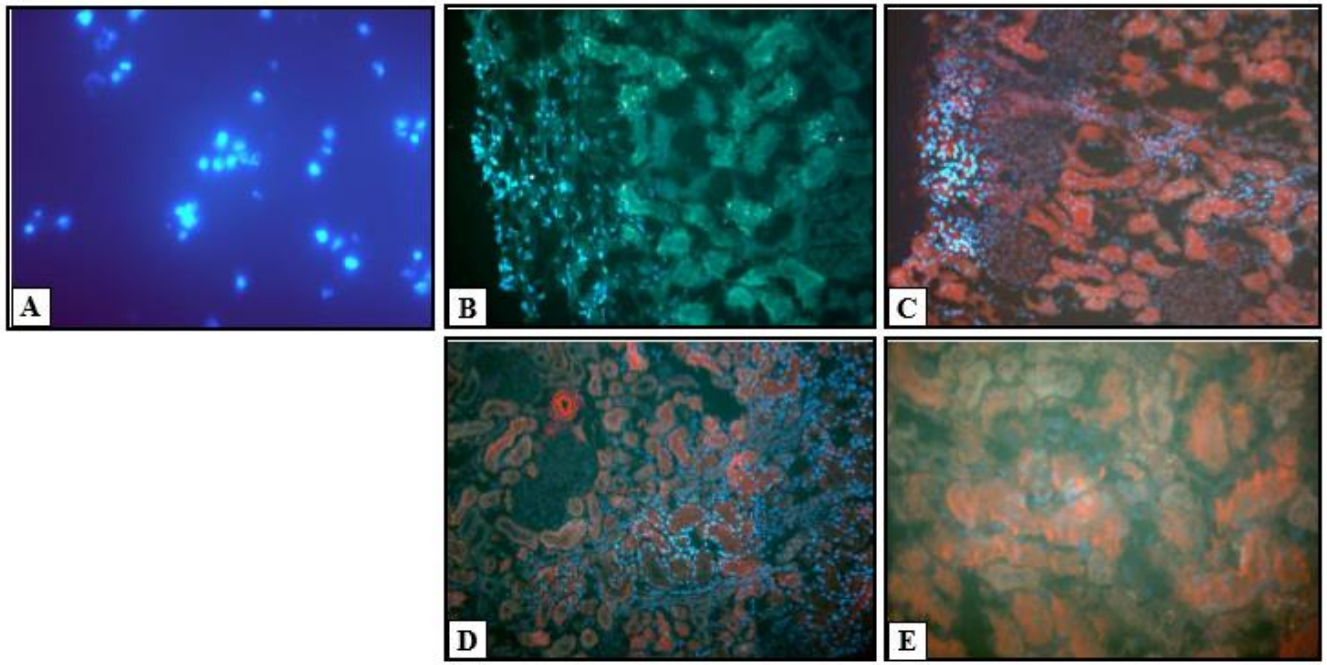
30 dias





Marcação Nuclear das CTM com DAPI

Pré-aplicação **1 DIA** **5 DIAS**



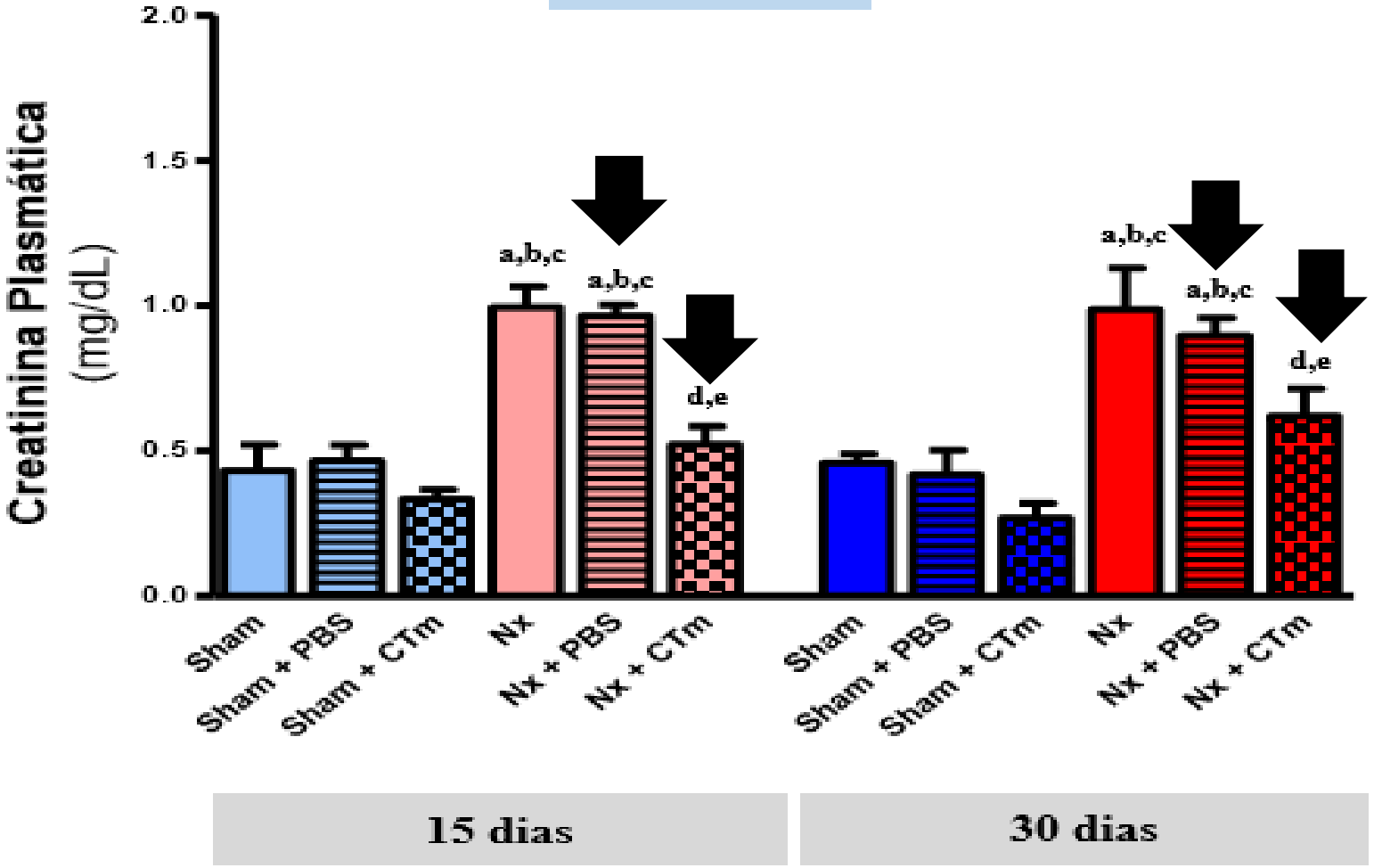
15 DIAS **30 DIAS**

CAVAGLIERI, R. C. et al., 2009.

CAVAGLIERI, R. C., 2009

RESULTADOS

Creatinina



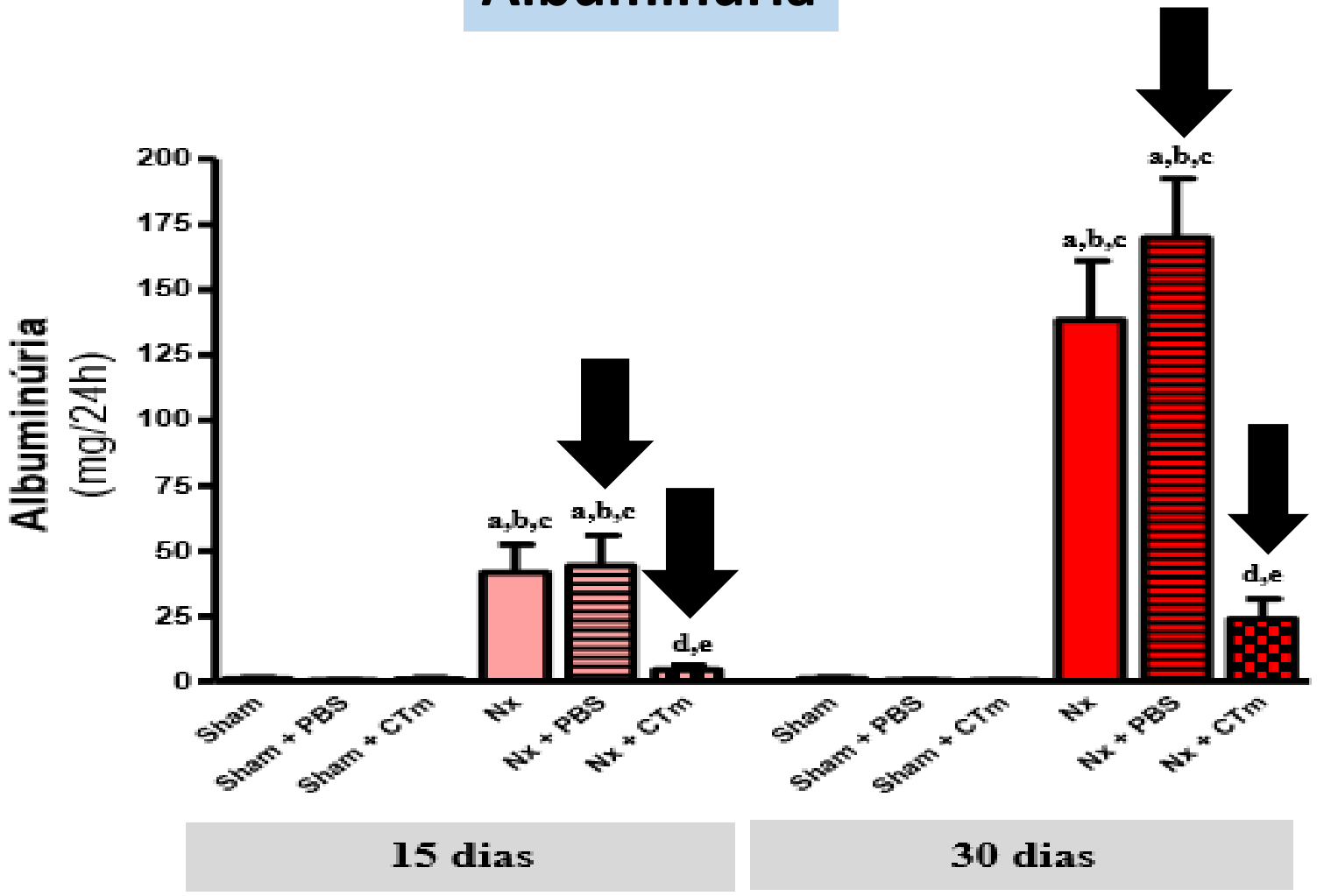
Célula Tronco Mesenquimal

REGENERA STEM CELLS

CAVAGLIERI, R. C., 2009

RESULTADOS

Albuminúria



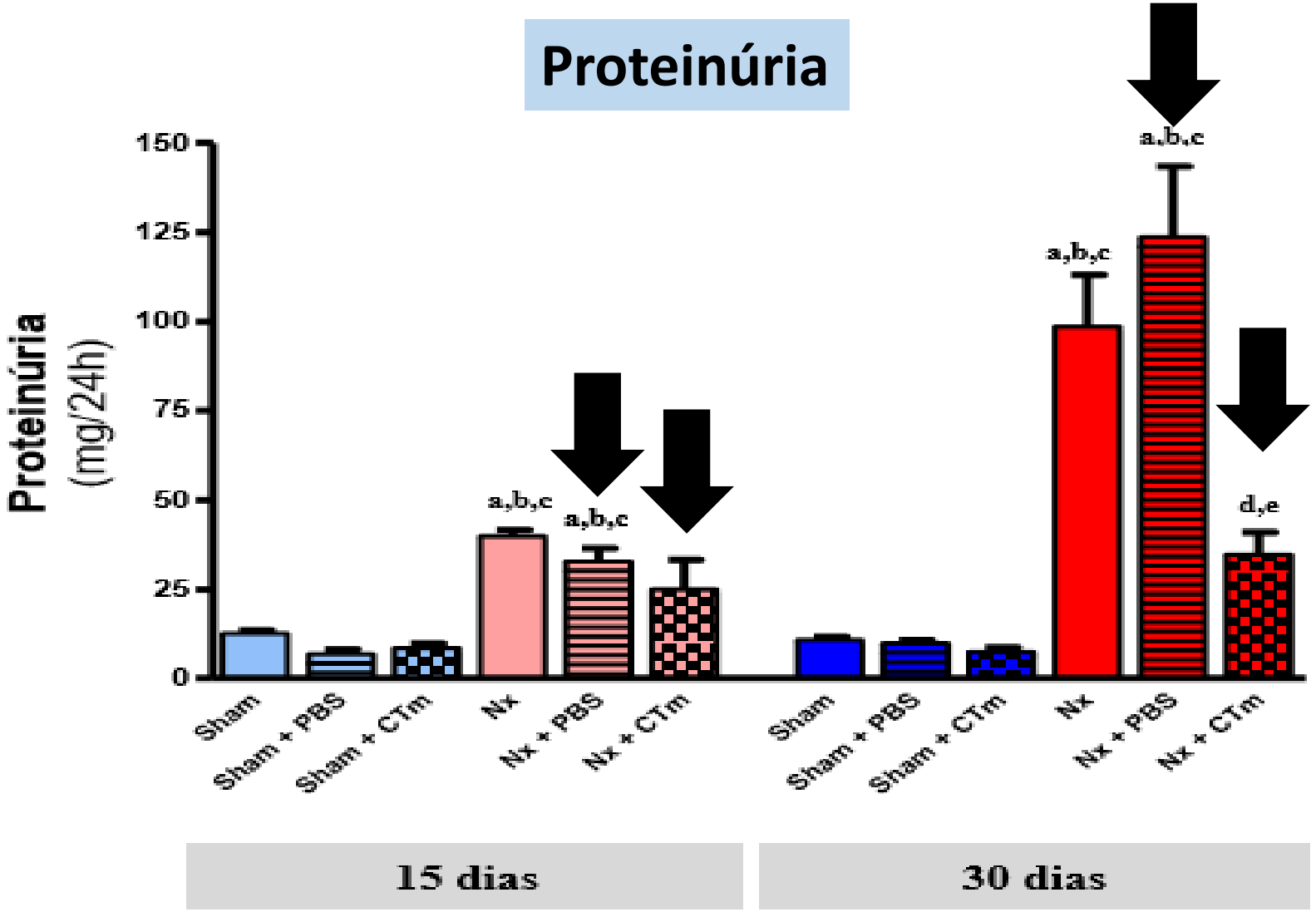
Célula Tronco Mesenquimal

REGENERA STEM CELLS

CAVAGLIERI, R. C., 2009

RESULTADOS

Proteinúria



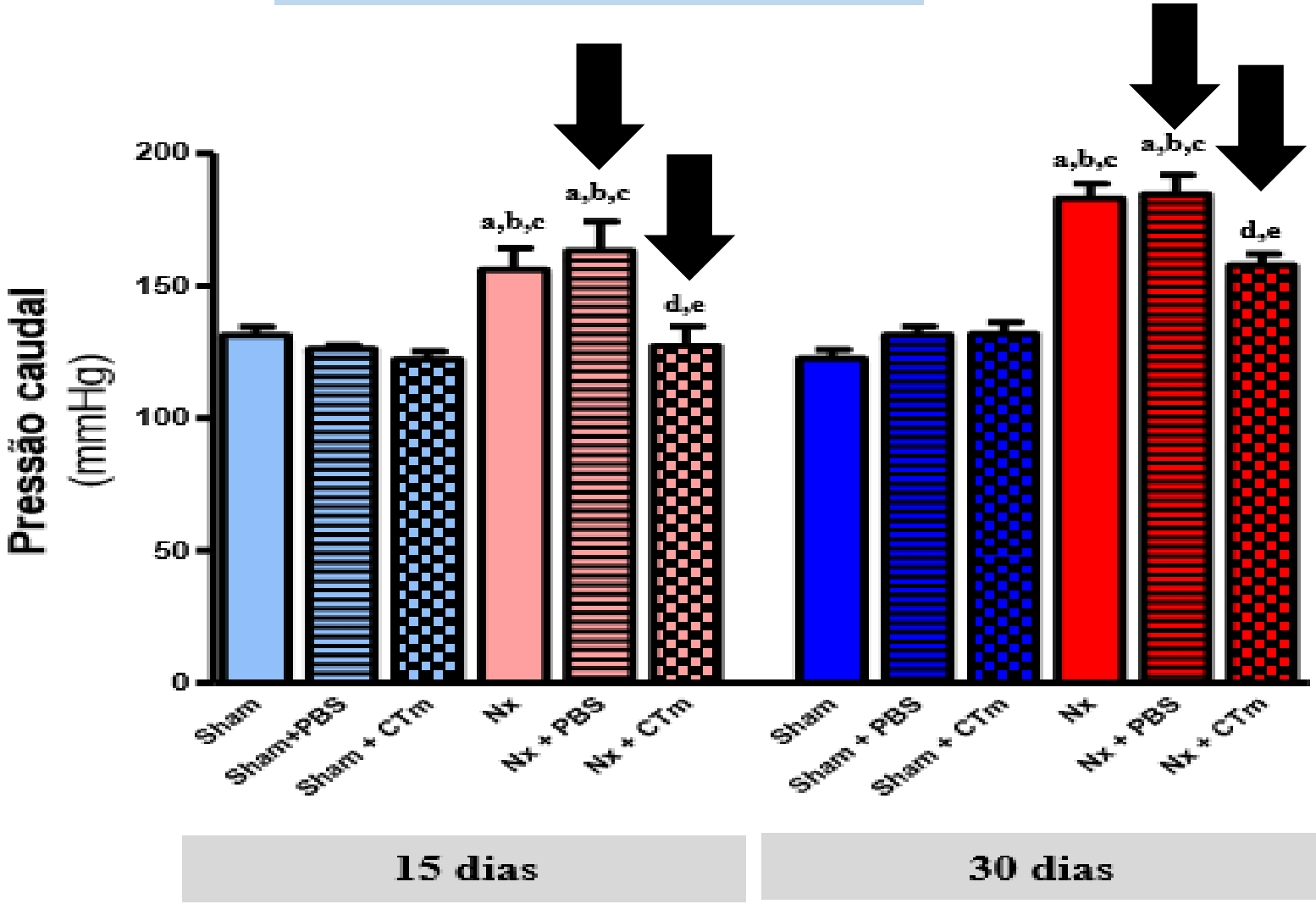
Célula Tronco Mesenquimal

REGENERA STEM CELLS

CAVAGLIERI, R. C., 2009

RESULTADOS

Pressão Arterial Caudal



Célula Tronco Mesenquimal

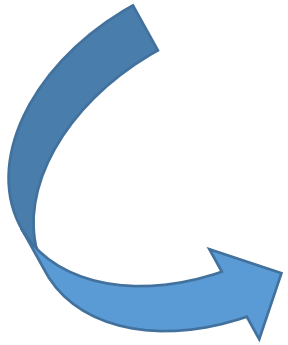
REGENERA STEM CELLS

ELSEVIER

Mesenchymal Stem Cells Delivered at the Subcapsule of the Kidney Ameliorate Renal Disease in the Rat Remnant Kidney Model

R.C. Cavaglieri, D. Martini, M.C. Sogayar, and I.L. Noronha

Em conclusão, nossos dados demonstraram que a injeção subcapsular de MSC em ratos 5/6 Nx está associada efeitos renoprotetores devido:



- ✓ **Diminuição da Hipertensão**
- ✓ **Diminuição da Albuminúria**
- ✓ **Diminuição da Glomerulosclerose**

CAVAGLIERI, R. C., 2009

REGENERA STEM CELLS

PLoS One. 2013 Nov 4;8(11):e78464. doi: 10.1371/journal.pone.0078464. eCollection 2013.

Mesenchymal stem cells (MSC) prevented the progression of renovascular hypertension, improved renal function and architecture.

Oliveira-Sales EB[1], Maquigussa E, Semedo P, Pereira LG, Ferreira VM, Câmara NO, Bergamaschi CT, Campos RR, Boim MA.

Células-tronco mesenquimais (MSC) impedem a progressão da hipertensão renovascular, melhora a função renal e arquitetura.

Modelo: Hipertensão renovascular por clampeamento (ratos)

Rarefação Vascular Renal e Insuficiência Renal

CTM - Via IV (veia da cauda)

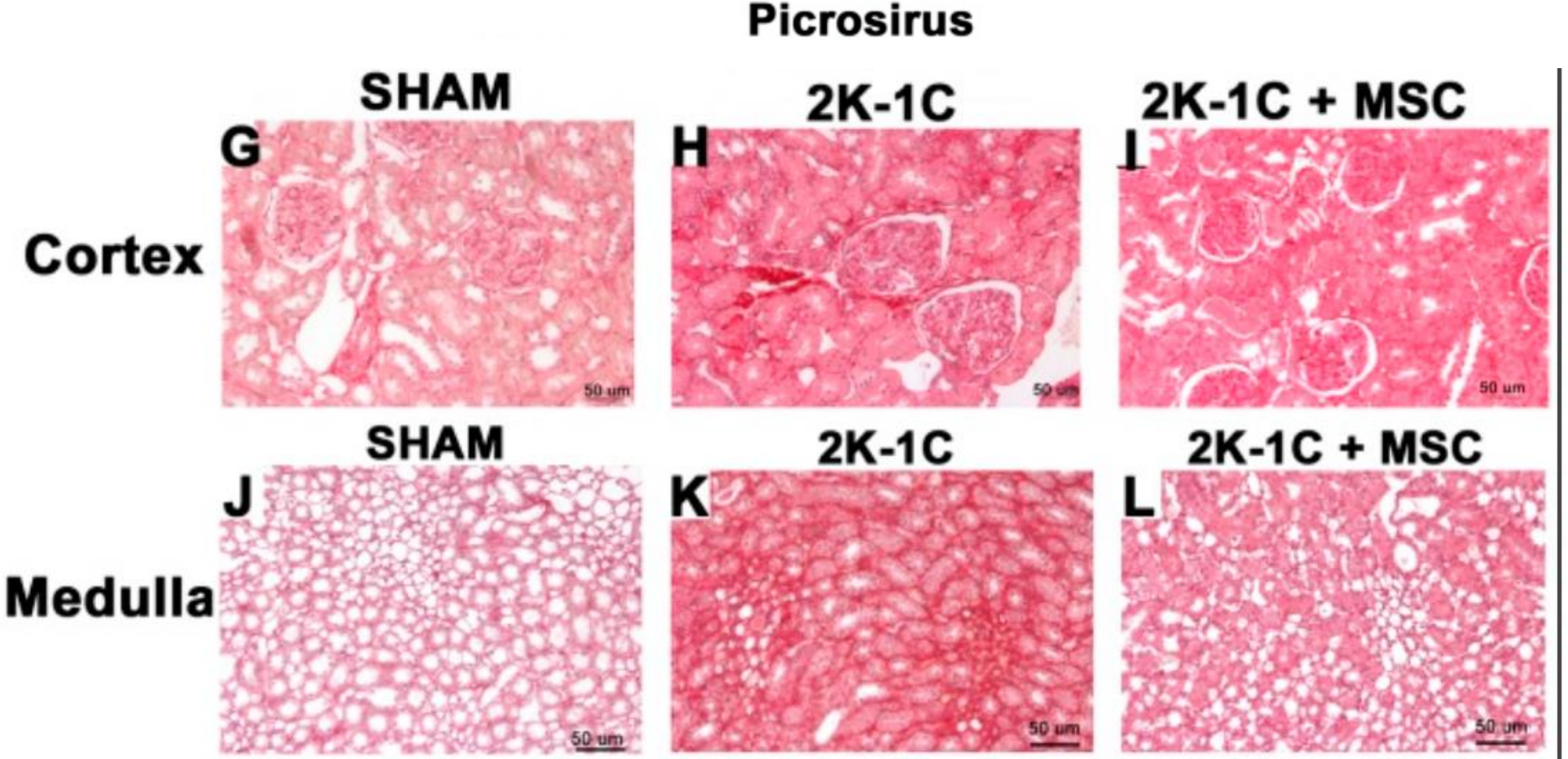
Oliveira-Sales, E. B; *et al*., 2013.

CITOMETRIA DE FLUXO: Presença de Células Tronco Mesenquimais no córtex e na medula renal

RESULTADOS:

1. *Prevenção do aumento progressivo da lesão.*
2. *Melhora na morfologia renal e na rarefação microvascular.*
3. *Diminuição da fibrose.*
4. *Diminuição da Proteinúria.*
5. *Diminuição da quantidade de citocinas inflamatórias.*
6. *Detectadas no SNC por rastreamento.*
7. ***PARÂMETROS DE FR INALTERADOS (URÉIA E CREATININA) COM EXCESSÃO DO AUMENTO DO VOL URINÁRIO***

REGENERA STEM CELLS



Oliveira-Sales, E. B; *et al*., 2013.

REGENERA STEM CELLS

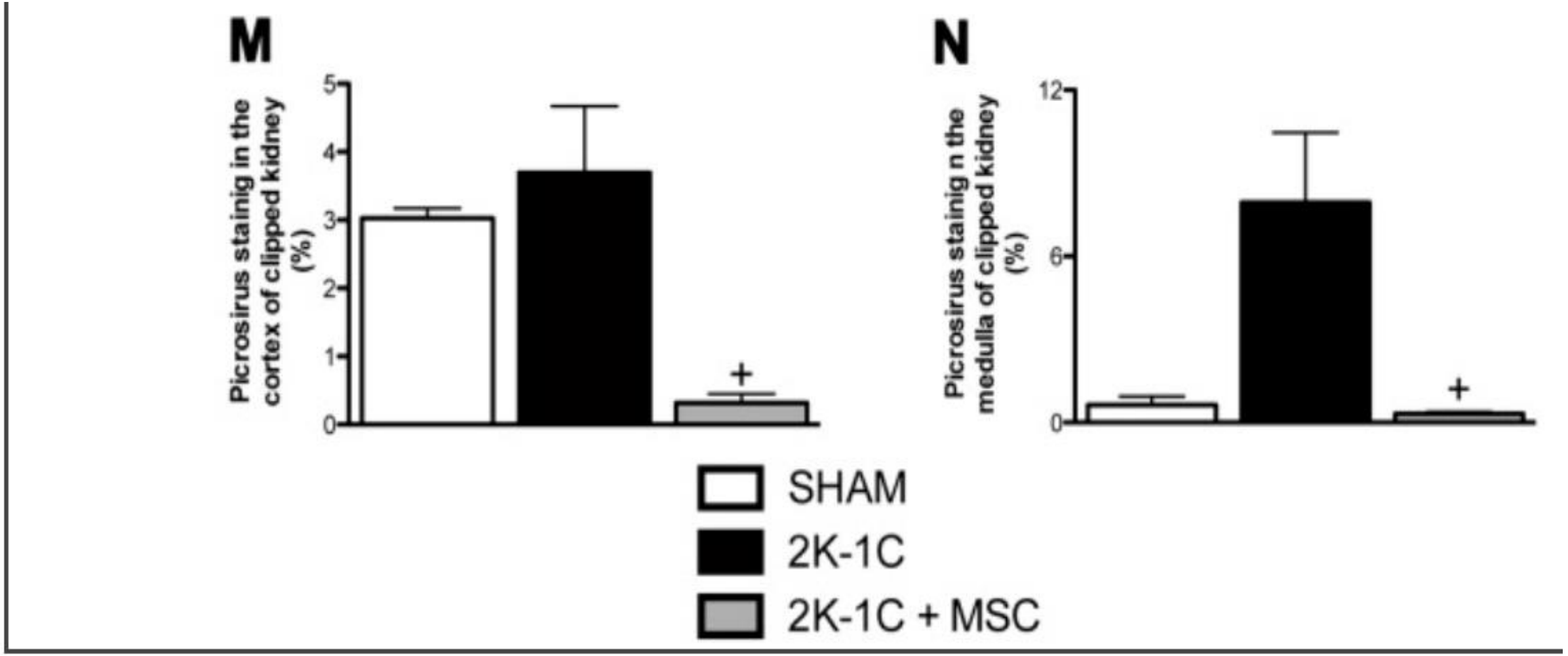
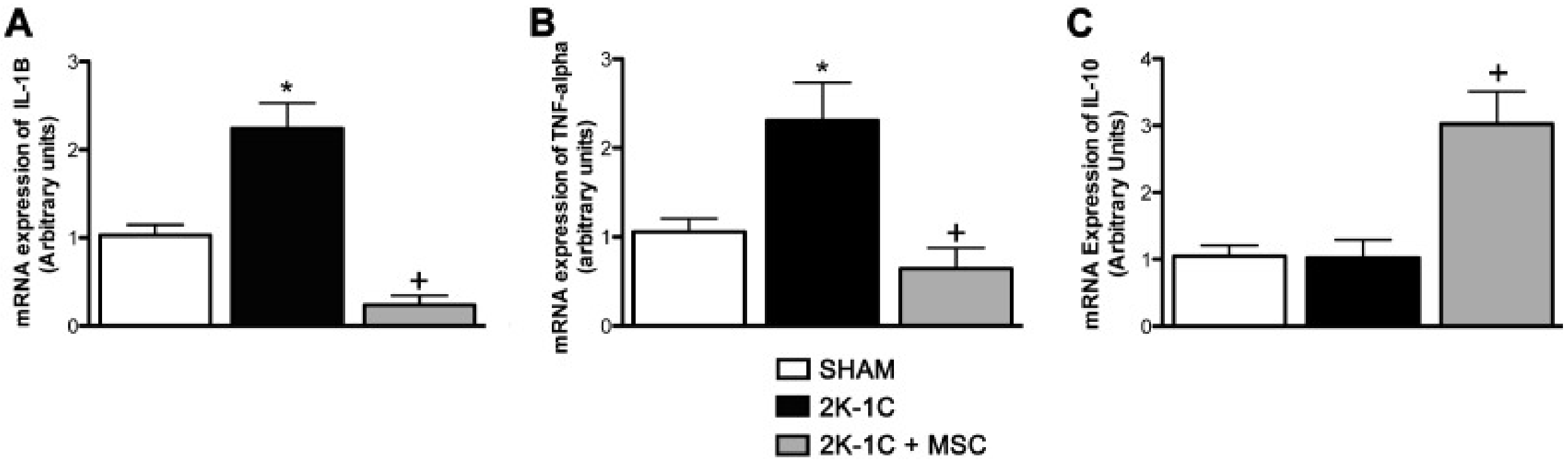


Figure 3

Morphology and fibrosis of the kidney.

Oliveira-Sales, E. B; *et al*., 2013.



CITOCINAS INFLAMATÓRIAS
IL1-B – TNF-ALPHA

CITOCINA
ANTINFLAMATÓRIA
IL10

REGENERA
STEM CELLS

COMPLICAÇÕES:

- *Anemia*
- *Gastrite*
- *Desidratação*
- *Infecção Urinária*
- *Outros..*

ESTOU FAZENDO UM CONTROLE EFETIVO DO PACIENTE?

A causa foi retirada?

...s Patologias

...omitantes?

Muitas vezes não é possível se observar uma melhora na TFG – Uréia e Creatinina

Acidose M...

Estágio Avançado de DR?

Manejo Di...

MELHORA CLINICA

FATOR... DE DR:

- *Pr...*
- *Hiperfosjute...*
- *Hipertensão*

MELHORA EM OUTROS PARAMETROS LABORATORIAIS

REGENERA STEM CELLS

Por que indicar a terapia com Células Tronco para Doença Renal?

REGENERA
STEM CELLS

Aumentar a quantidade de citocinas anti-inflamatórias

AÇÃO REGENERATIVA

Diminuir o estresse oxidativo

AÇÃO PARÁCRINA

O que é possível?

AÇÃO REPARADORA ENDÓGENA

Diminuir a prod de citocinas inflamatórias

Atenuar a fibrose renal

Promover angiogênese

Retardar a apoptose dos néfrons

Regeneração

REGENERA STEM CELLS

EFICÁCIA DAS CTM NA DOENÇA RENAL EM CÃES - Dados Regenera Stem Cells

Foram avaliados **32 cães com Doença Renal Crônica** sem restrição de sexo, raça ou idade. O grupo obtinha 10 (31%) machos e 22 (69%) fêmeas com idades entre <1 e >10 anos, sendo 14 (44%) > 10 anos; 9 (28%) entre 7 – 10 anos; 6 (19%) entre 3 – 7 anos; 3 (9%) < 3 anos. Foram realizadas de 1 a 3 aplicações de CTM alogênicas via intravenosa (IV) em intervalos de 30 dias nas doses dependentes de peso relacionadas abaixo. Para esse levantamento de dados, 16 veterinários (relacionados no anexo 9) voluntariamente preencheram um questionário (anexo 9) após terem tratado e acompanhado seus pacientes por períodos entre <3 meses e >3 anos.

CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO:

1. Diagnóstico de Doença Renal verificados através dos exames de uréia, creatinina e urinálise. Classificação do estágio da Doença Renal de acordo com a IRIS – International Renal Interest Society.
2. Exames de RX de tórax e Ultrassom abdominal negativos para formações tumorais.

REGENERA STEM CELLS

ESCORE CLASSIFICATÓRIO UTILIZADO NA DOENÇA RENAL:

EXCELENTE: Animal que apresentou melhora laboratorial: melhora na TFG (diminuição das concentrações séricas de uréia e creatinina), podendo ou não apresentar melhora na proteinuria, na isostenúria, no hemograma e na pressão sanguínea (PAS) (hipertensão). Melhora clínica considerada em: mais disposição, mais apetite, ganho de peso, sem vômitos ou diarréia. Pacientes que voltam a apresentar comportamento normal.

BOA: Sem resposta laboratorial, ou seja, animais que não mudaram os parâmetros laboratoriais de azotemia, proteinúria, hemograma ou de pressão sanguínea (hipertensão), porém apresentaram uma melhora clínica significativa considerada em: mais disposição, mais apetite, ganho de peso, sem vômitos ou diarréia e que voltaram a apresentar comportamento normal.

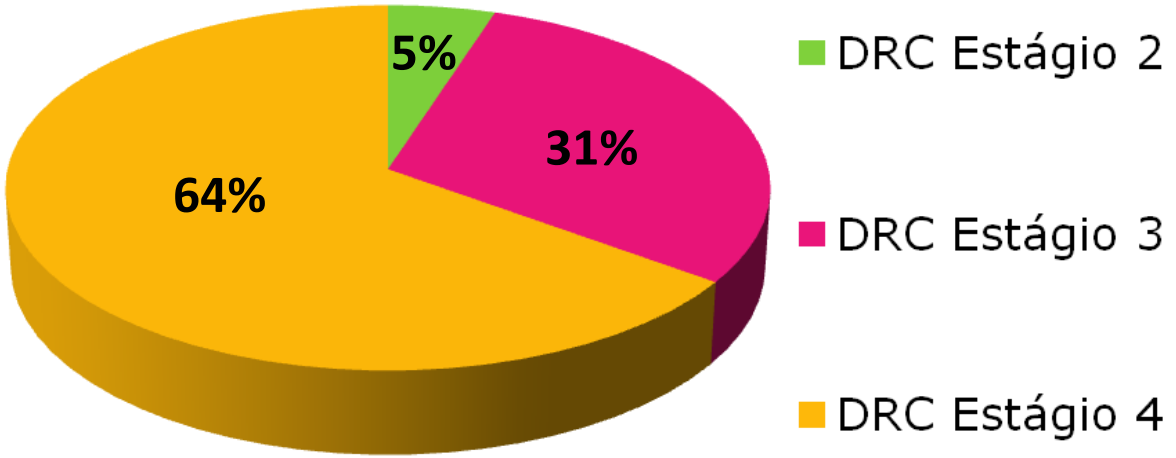
REGULAR: Sem resposta laboratorial e leve melhora clínica.

SEM RESPOSTA: Sem resposta laboratorial ou clínica. Mantiveram-se igual estavam previamente a terapia.

RUIM: Animais que apresentaram piora do quadro clínico renal após a terapia.

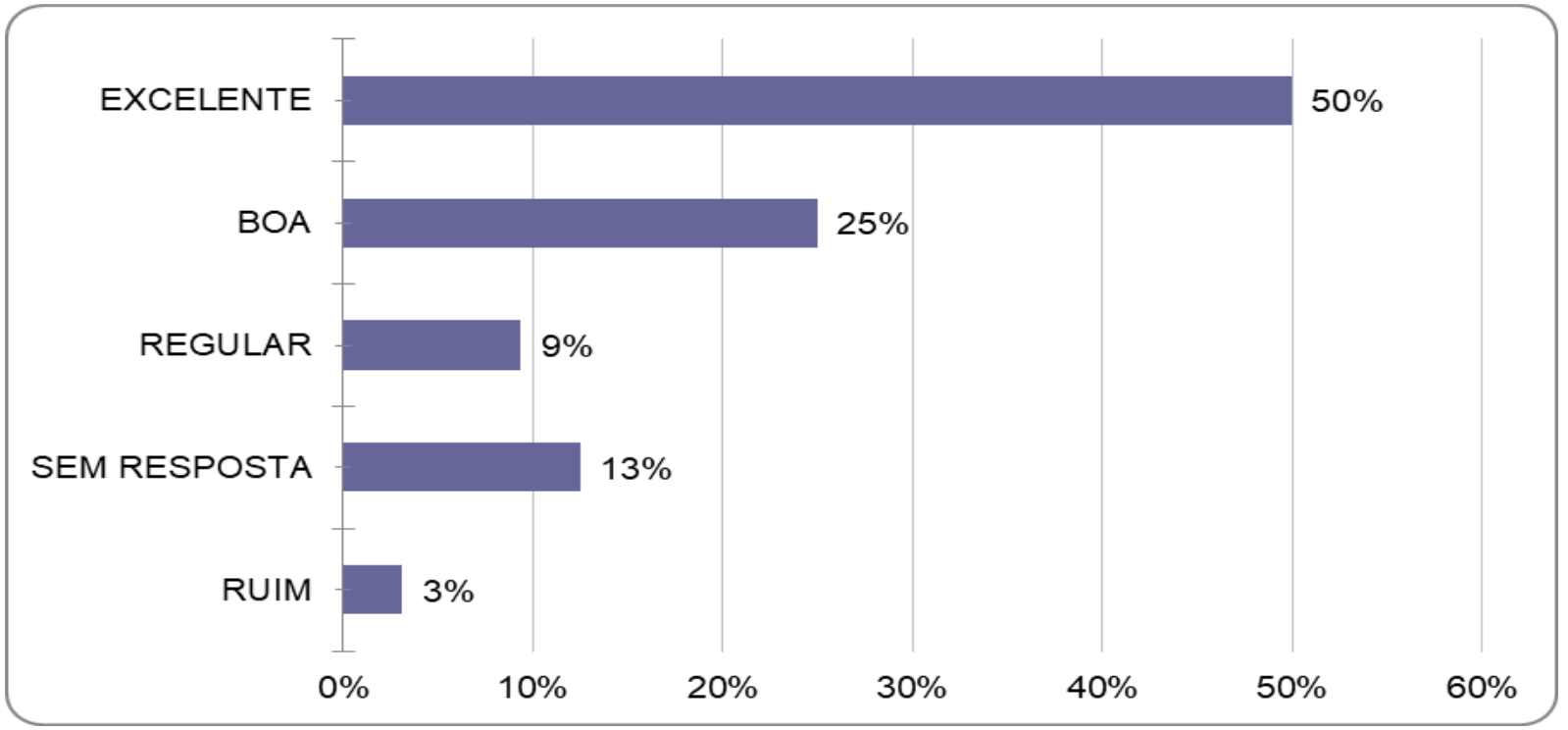
EFICÁCIA DAS CTM NA DOENÇA RENAL EM CÃES - Dados Regenera Stem Cells

Porcentagem de pacientes tratados conforme o estadiamento da IRIS



EFICÁCIA DAS CTM NA DOENÇA RENAL EM CÃES - Dados Regenera Stem Cells

Análise da eficácia Terapêutica na Doença Renal (N=32)



Dr Ronaldo
HOVET Dog Center - Goiania

Milly, can, Pinscher, F, 12 anos

DRC – Estágio III

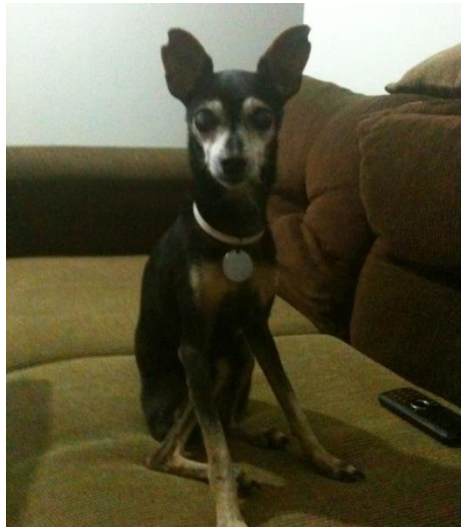
Queixa: vômitos, prostação, perda de peso, inapetência

Exames laboratoriais: anemia, azotemia, densidade isostenúrica, proteinúrica, hipertensão, US (nefropatia crônica).

***Demais exames não fez na ocasião.

3 aplicações IV com intervalo de 30 dias

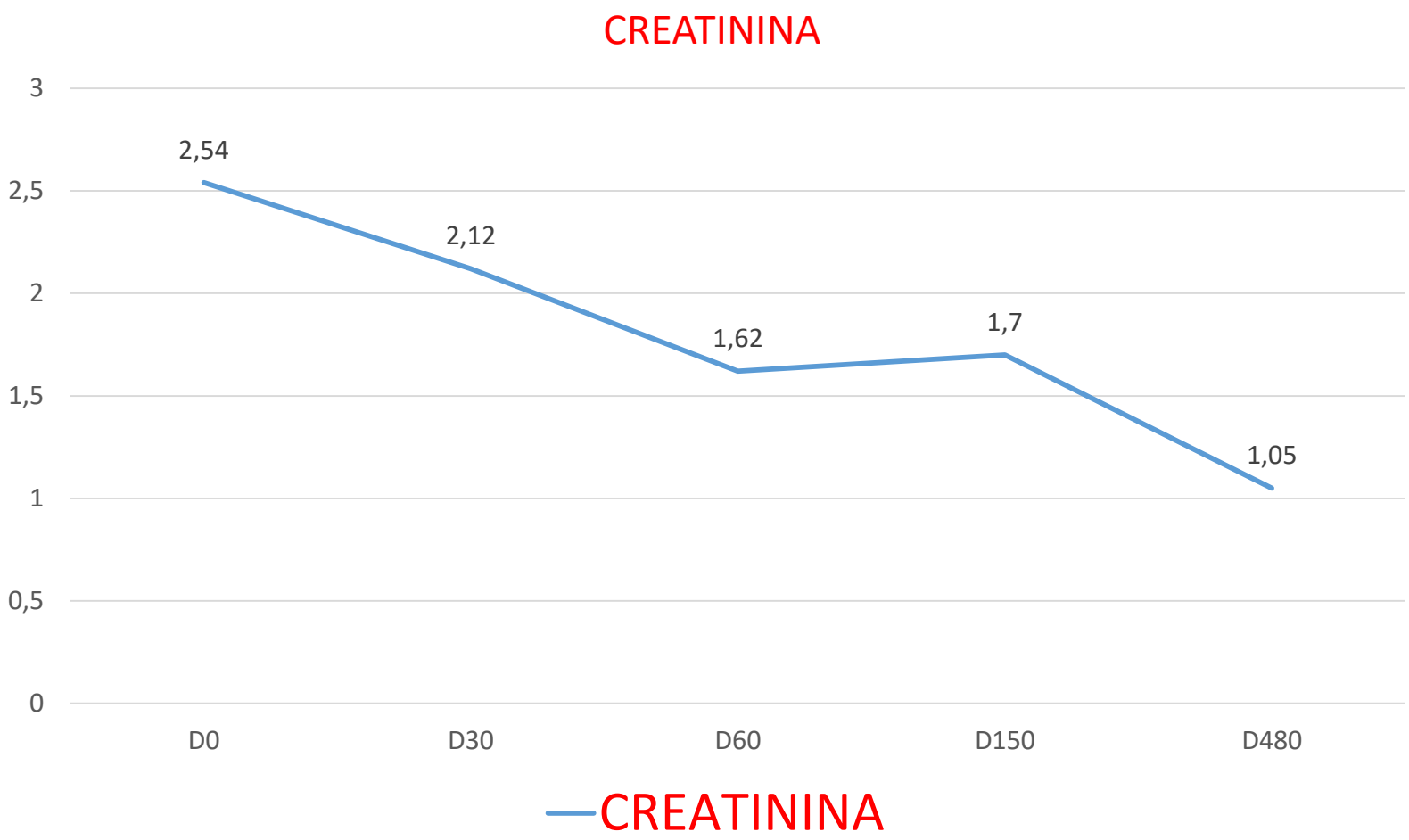
Início do Tratamento Abril/2012	Fim do Tratamento Julho/2012	julho/2014 2 anos e 1 mes após
✓ Azotemia ✓ Vômitos constantes ✓ Apatia ✓ Hipertensão ✓ Proteinúria ✓ Densidade: isostenúrica	✓ Sem azotemia ✓ Sem vômitos ✓ Densidade: isostenúrica	✓ Quadro estável (sem azotemia e urina isostenúrica) ✓ Hiperfosfatemia ✓ Hipoalbuminemia
Fluído SC 3x/sem **Ketosteril** **Inibidor da ECA** **Ômega 3** **Dieta renal caseira**	**Fluído SC cada 4 dias** **Inibidor da ECA** **Ômega 3** **Dieta renal caseira**	**Fluído SC cada 5 dias** **Inibidor da ECA** **Ômega 3** **Hidróxido de alumínio** **Dieta renal caseira**



Milly, can, Pinscher,

F, 12 anos

MUDANÇA NO ESTADIAMENTO IRIS
ESTÁGIO III para ESTÁGIO I



Pequenos animais

Bons resultados com a terapia de células-tronco

Técnica demonstrou eficácia no tratamento da insuficiência renal em cães

Karina Ribeiro

Há quase um ano, o quadro clínico da cadela Milly, da raça pinscher, era preocupante. Sintomas como perda de apetite e peso acentuados, vômitos e diarreias deixavam o animal em estado totalmente debilitado. Já apontando idade avançada, na ocasião com 14 anos, Milly não fazia mais festa e permanecia apática boa parte do tempo ao que acontecia ao seu redor.

Nesse tempo, o dono da cadela, o funcionário público Wanderley de Oliveira Silva percorreu diversas clínicas veterinárias em busca de um diagnóstico até conseguir o resultado preciso: Milly apresentava um quadro crônico de insuficiência renal, uma doença silenciosa, progressiva, irreversível e típica da idade avançada. O prognóstico para cães afetados é considerado ruim.

Wanderley conta que começou a pesquisar o tratamento mais apropriado e com melhores resultados para a doença. "Descobri uma médica veterinária em Campinas (SP) que fazia tratamento com células-tronco", relata.

Entre a descoberta e o início do tratamento foi um pulo. Além dos exames de rotina, a médica veterinária Michele Barros, mestre em morfologia com ênfase em células-tronco, informou sobre a necessidade de uma clínica em Goiânia se engajar no tratamento para realizar os procedimentos. Além disso, a clínica seria primordial para realizar todo o acompanhamento e assistência necessárias antes, durante e depois do tratamento com células-tronco. A convite do veterinário Ronaldo Medeiros de Azevedo, proprietário da clínica Dog Center, a especialista trouxe de Campinas a esperança de melhorar a saúde de Milly e de outros animais. A terapia é mais uma ferramenta em benefício da saúde dos animais e pode ser utilizada, principalmente, em casos de insuficiência renal, cinomose e baixa imunidade.

Cristiano Borges

Toffe: diagnóstico precoce favoreceu o tratamento contra a doença renal

PROCEDIMENTOS

Após o diagnóstico de insuficiência renal, o animal candidato ao tratamento precisa passar por uma bateria de exames minuciosos para possibilitar o início da terapia com células-tronco. É nesse estágio, por exemplo, que os profissionais ficam atentos a presença de tumores. "Se o animal tiver uma neoplasia não pode passar pelo procedimento", afirma Ronaldo Medeiros.

Liberado, o animal deverá receber três ou quatro aplicações de células-tronco com intervalo médio de 30 a 40 dias. A terapia é pouco invasiva. O método de aplicação é via intravenosa e dura cerca de duas horas. A dosagem e a concentração de células-tronco vão depender do peso e da patologia do animal.

Embora a terapia não seja a solução para a cura, as aplicações de células-tronco podem melhorar a sobrevida do animal, aumentar a longevidade e desacelerar a degradação do órgão. Na prática, os animais costumam apresentar melhora no quadro clínico cerca de 30 dias após a primeira aplicação.

É difícil mensurar um valor para o custo da terapia de células-tronco, já que isso depende da quantidade de aplicações necessárias e da série de exames. Ronaldo calcula que cada aplicação custa, em média, R$ 1,2 mil, mais o valor referentes aos exames necessários em cada etapa do tratamento.

COMPROMETIMENTO

"É preciso existir uma relação franca entre o médico e o proprietário do animal." É assim que Ronaldo Medeiros menciona a necessidade de comprometimento no amparo ao animal e na continuidade do tratamento, após as sessões de terapia de células-tronco.

Repassar as informações sobre a reação do paciente e seguir à risca a alimentação prescrita são apenas alguns dos cuidados necessários. "A qualidade de vida da Milly melhorou muito. Ela está mais ativa, come bem e ganhou peso, apesar de ser uma cachorra pequena e leve", afirma Wanderley. Para tanto, ele não dispensa uma dieta rígida e diversos outros cuidados.

Detecção precoce

O cão sem raça definida, Toffe, foi encontrado na rua pela empresária, Lilian Gonçalves quando tinha menos de um ano de idade. O cachorro que era uma animal normal, agitado e brincalhão até que, em fevereiro de 2011, com apenas quatro anos de idade, foi dando sinais de apatia, falta de apetite e vômitos – sintomas clássicos de insuficiência renal. "Comecei a observar também a coloração e odor da urina. Eu perdi um outro animal para a mesma doença há seis anos e isso me marcou muito", diz. Acostumada a submeter Toffe a exames rotineiros, Lilian levou um susto ao observar os níveis de creatinina – índice indicador de problemas renais. "Estavam bem acima do normal", diz.

Lilian conta que a doença continuou evoluindo mesmo após início do tratamento convencional, a base de medicamentos e dieta rígida. Como Toffe não mostrava melhora significativa, passou pela bateria de exames necessários para um candidato ao tratamento de células-tronco.

Três aplicações depois, Toffe está clinicamente bem. Agitado, alerta e com maior qualidade de vida. Mas os cuidados continuam. Medicações, dieta balanceada, exames rotineiros fazem parte do dia a dia do animal. Lilian acredita que a descoberta precoce e os cuidados indispensáveis ao cachorro desde filhote foram importantes para a recuperação de Toffe.

à risca a alimentação prescrita são apenas alguns dos cuidados necessários. "A qualidade de vida da Milly melhorou muito. Ela está mais ativa, come bem e ganhou peso, apesar de ser uma cachorra pequena e leve", afirma Wanderley. Para tanto, ele não dispensa uma dieta rígida e diversos outros cuidados.

REGENERA
STEM CELLS

Dr Luiz e Dra Kátia
Clínica SOS Animal - Indaiatubaç

Frida: fel, Siames, F, 11 anos
DRC – Estágio II

Queixa: vômitos.

Exames laboratoriais: discreta azotemia, densidade urinária no limite inferior e imagem ultrassonográfica sugestiva de nefropatia.

***Demais exames normais.

3 aplicações IV com intervalo de 30 dias

Início do Tratamento
Abril/2011

- ✓ Discreta azotemia
- ✓ Vômitos constantes
- ✓ Densidade: isostenúrica

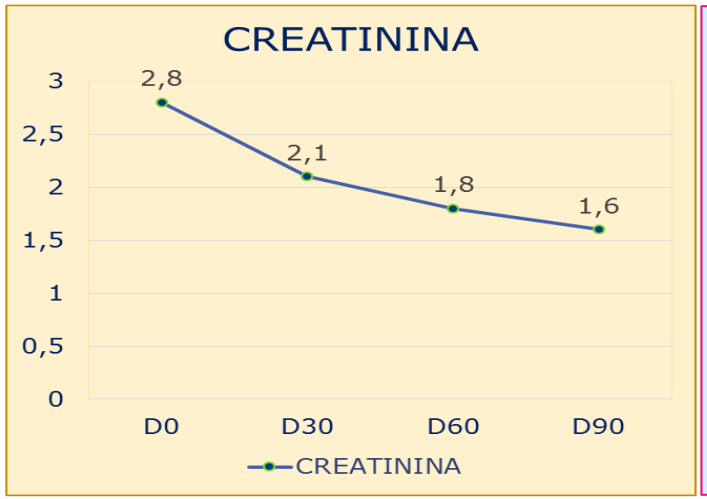
Fim do Tratamento
Julho/2011

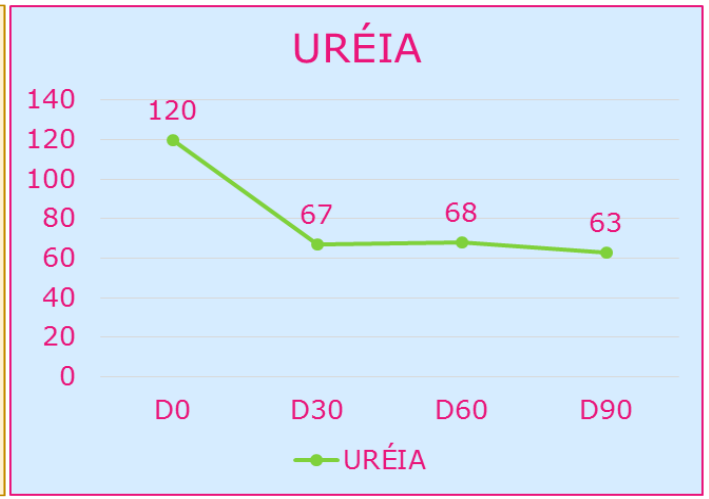
- ✓ Sem azotemia
- ✓ Sem vômitos
- ✓ Densidade: isostenúrica

Setembro/2013
2 anos e 2 meses após

- ✓ Quadro estável (sem azotemia e urina isostenúrica)
- ✓ Vômitos esporádicos

Manejo / terapia adotada: nenhuma





Mudança no estadiamento da IRIS de II para I

Dra Silvia Tizziani
Clínica Dr Ronaldo Tizziani – Barão Geraldo

Preta – Can, Rottweiller, F, 2 anos

DRC – Estágio IV

Queixa:

- 1,6 anos: PU/PD, apatia, emagrecimento e vômito.

Tratamento Convencional: 2 meses (fluído IV diária, ketosteril e dieta renal)

- 1,8 anos: Terapia Células Tronco

US: rins E/D irregulares, diminuídos e com perda total da relação córtico-medular

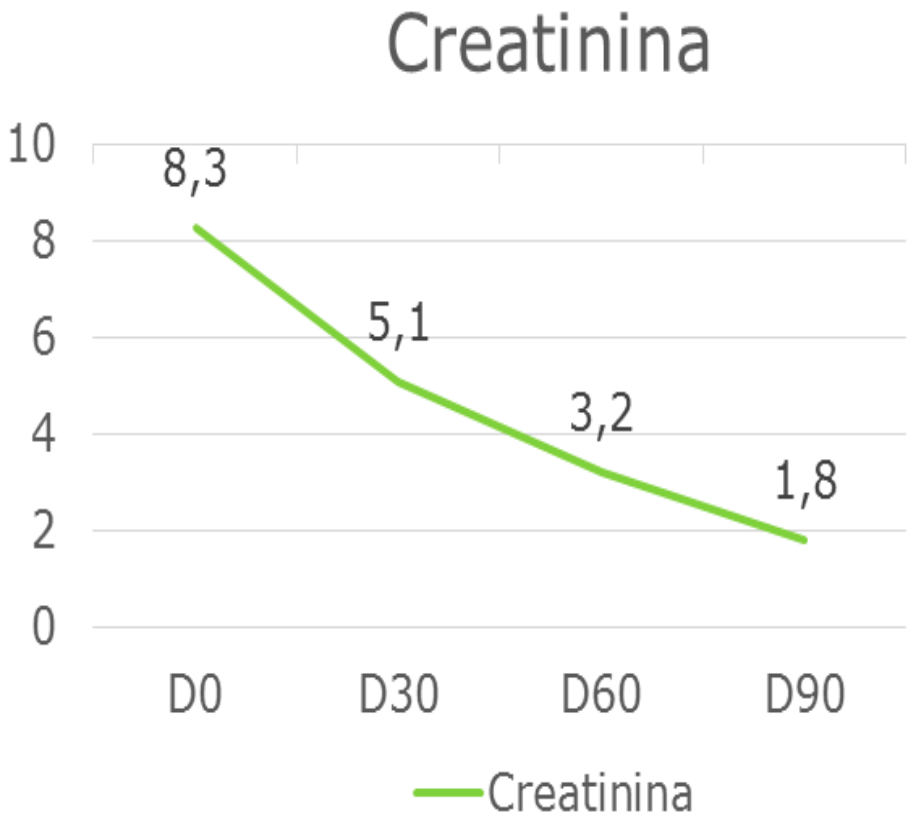
3 aplicações IV com intervalo de 30 dias

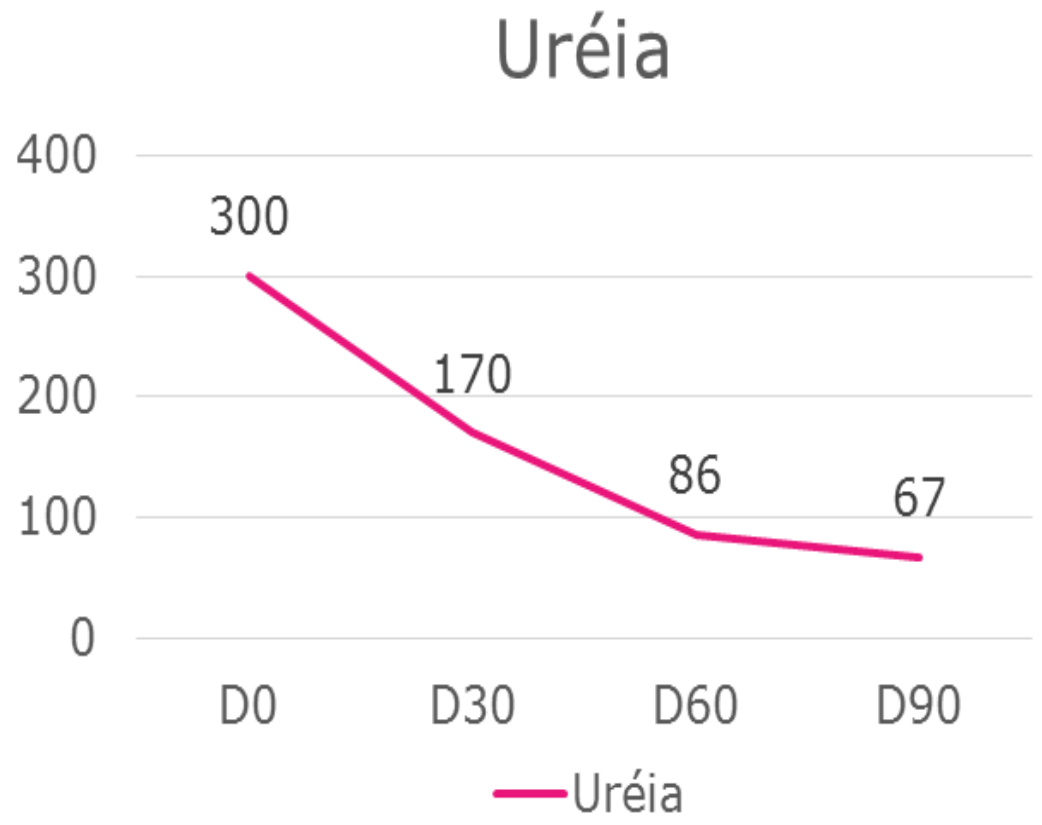
Início do Tratamento Dez/2011	Fim do Tratamento março/2011	Julho/2012
✓ Creat: 8,3 / Ur: 300 mg/dL ✓ Necrose ponta língua, vômito, prostação e desidratação 6% ✓ Densidade: isostenúrica	✓ Sem azotemia ✓ Sem vômitos ✓ Densidade: isostenúrica ✓ Cistite	✓ Cio – Crise urêmica **ÓBITO**
Fluído SC 3x/sem **Hidróxido de alumínio** **Ketosteril** **Ômega 3** **Dieta renal caseira**	**Fluído SC cada 10 dias** **Ketosteril** **Ômega 3** **Dieta renal caseira** **ATB**	

MUDANÇA NO ESTADIAMENTO IRIS
ESTÁGIO IV para ESTÁGIO I

Preta – Can,

Rottweiller, F, 2 anos





REGENERA
STEM CELLS

MARIA ANTONIA
PROPRIETÁRIA DA PRETA

Dra Michele
HOVET FESB - Bragança

Sonny, Fel, Persa, M, 13 anos
DRC – Estágio IV

REGENERA STEM CELLS

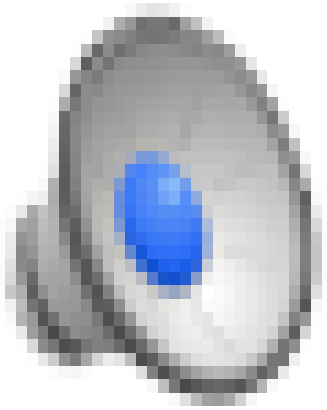
Queixa: desidratação 7%, vômitos, prostação, perda de peso, inapetência

Exames laboratoriais: azotemia, densidade isostenúrica, US (nefropatia crônica).

3 aplicações IR com intervalo médio de 30 dias

Início do Tratamento Junho / 2008	Fim do Tratamento Setembro / 2008	Dezembro/ 2008	Fevereiro/ 2009
✓ Creat 8,2 mg/dL ✓ Vômitos ✓ Apatia /Perda de peso ✓ Desidratação ✓ Densidade: isostenúrica	✓ Creat 4,4 mg/dL ✓ Densidade: isostenúrica	✓ Creat 3,8 mg/dL ✓ Densidade: isostenúrica ✓ Ht: 19%	✓ Prostação ✓ Ventroflexão cervical ✓ Convulsão ✓ Hipertensão ?
Fluído SC todos os dias (15 dias) **Fluido SC EDA** **Dieta renal caseira**	**Fluído SC cada 2 – 3 dias** **Dieta renal caseira**	**Fluído SC cada 2 – 3 dias** **Dieta renal caseira** **Eritropoetina**	✓ Creatinina: 4,0 mg/dL / ✓ Uréia: 156mg/dL ✓ Potássio: 4,1 ✓ Ht: 40% **ÓBITO**

Sonny, Fel, Persa, M, 13 anos
DRC – Estágio IV



REGENERA
STEM CELLS

✓ 3 aplicações IR de CTm - intervalo de médio de 40 dias

✓Resposta: Diminuição significativa das [ ] séricas de Ur e Creat. Excelente melhora clínica.

Globo Repórter

Redação | História | Receitas | Retrospectiva | Newsletter | Fale conosco | Vídeos | G1.com.br

16/04/2010 22h53 - Atualizado em 20/04/2010 14h52

Células-tronco reduzem dores e curam lesões de animais

Gatos, cachorros e até cavalos recebem esse tipo de tratamento, e os seus donos agradecem.

GRAZIELA AZEVEDO
Piracicaba, SP

imprimir

Se a rodovia foi interditada, o analista de sistemas Roberto Sampaio leva a Ariel para a consulta de helicóptero. Um amor de cinema. A gatinha sofre de insuficiência renal crônica e faz tratamento com células-tronco no interior de São Paulo. "São células-tronco de dente de leite de gatos, que perdem o dente, e a gente isola as células desses gatinhos", explica a veterinária Michele Barros.

Ariel, Fel, F, SRD, 5a, DRC (Iris III)

Dr Luiz e Dra Kátia
Clínica SOS Animal - Indaiatubaç

Frida: fel, Siames, F, 11 anos
DRC – Estágio II

Queixa: vômitos.

Exames laboratoriais: discreta azotemia, densidade urinária no limite inferior e imagem ultrassonográfica sugestiva de nefropatia.

***Demais exames normais.

3 aplicações IV com intervalo de 30 dias

Início do Tratamento
Abril/2011

- ✓ Discreta azotemia
- ✓ Vômitos constantes
- ✓ Densidade: isostenúrica

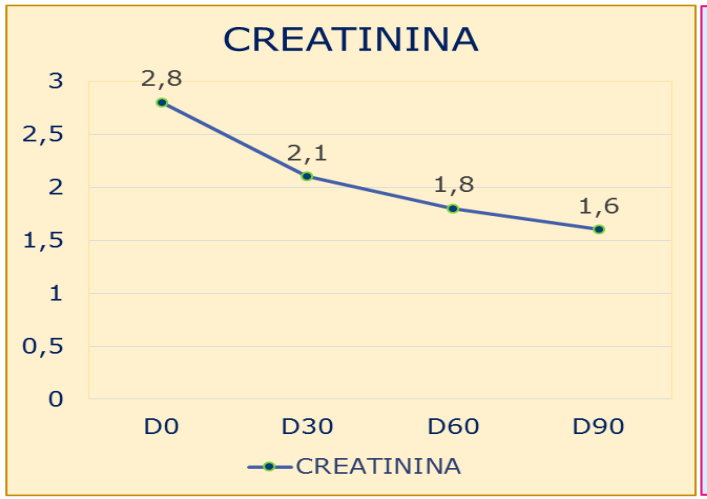
Fim do Tratamento
Julho/2011

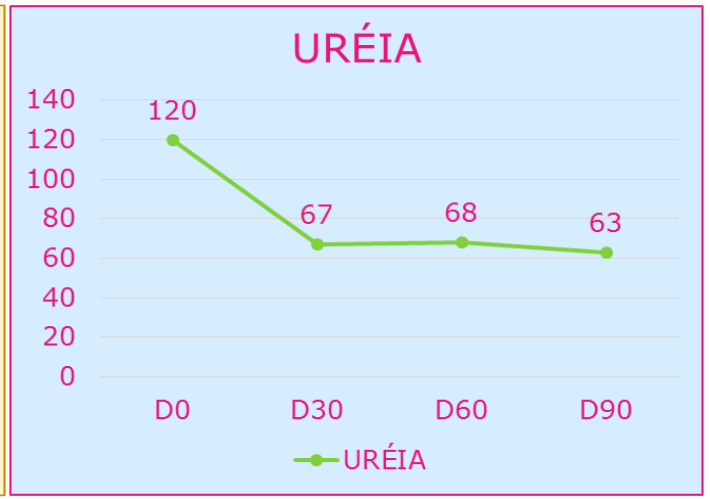
- ✓ Sem azotemia
- ✓ Sem vômitos
- ✓ Densidade: isostenúrica

Setembro/2013
2 anos e 2 meses após

- ✓ Quadro estável (sem azotemia e urina isostenúrica)
- ✓ Vômitos esporádicos

Manejo / terapia adotada: nenhuma





Mudança no estadiamento da IRIS de II para I

QUANDO INDICAR?

Pacientes com Doença Renal Aguda ou Crônica (independente do estagiamento)
****Contra-Indicado para pacientes em Acidose Metabólica**

VANTAGENS DA TERAPIA CELULAR NA DOENÇA RENAL

- **Ação reparadora endógena (potencial regenerativo Tubular, Glomerular, Intersticial e Vascular).**
- **Atenuam a fibrose, promovem angiogênese e retardam a perda sequencial dos néfrons pela ação antiapoptótica.**
- **Melhora clínica (mais disposição, melhor apetite, voltam a ser cães e gatos normais)**

PROTOCOLO

- **3 APLICAÇÕES (IV) COM INTERVALO MÉDIO DE 30 DIAS ENTRE ELAS**

MANTER TERAPIA CONVENCIONAL

CORREÇÃO HÍDRICA/ELETROLÍTICA/ÁCIDO-BÁSICA/ HORMONAL

- **Fatores de aceleram a doença renal: hipertensão, hiperfosfatemia e proteinúria**
- **Fatores que comumente agudizam o quadro: pielonefrite, medicamentos nefrotóxicos, infecções concomitantes e desidratação.**

SUGESTÃO DE ACOMPANHAMENTO

- **SEMANAL: creatinina/uréia (mínimo)**
- **QUINZENAL: sempre que introduzir uma terapêutica: ex. quelante de fósforo, inibidor de eca...**

CONTRA-INDICAÇÃO

Pacientes portadores de neoplasias.

TEMPO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta é lenta e gradativa, comumente observamos uma melhora após a segunda aplicação (variação individual)

O QUE VC ESPERA DA TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO NA DOENÇA RENAL?

REGENERA
STEM CELLS

OBRIGADA!

REGENERA
STEM CELLS