



GRADUAÇÃO EM MEDICINA

FERNANDA DE MACÊDO LIMA

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NA COVID-19

Salvador, BA

2022

FERNANDA DE MACÊDO LIMA

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Dr. Bruno Solano de Freitas Souza

Salvador, BA

2022

RESUMO

Introdução: Em 2020, o coronavírus 2019 (COVID-19) foi protagonista de uma pandemia marcada pela síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) e sua letalidade. Embora pouco conhecida, uma das causas principais da ARDS pelo COVID-19 é a tempestade de citocinas inflamatórias. **Objetivo:** Verificar a segurança e eficácia da terapia baseada na infusão de células-tronco mesenquimais no tratamento contra o COVID-19 quando comparada ao tratamento direto com antivirais e oxigenoterapia suplementar. **Método:** Foi realizada uma Revisão Sistemática com coleta de dados realizada nas bases de dados PubMed e ClinicalTrials através da busca de descritores em saúde como determinados pelo *Medical Subject Headings* (MeSH). Os termos incluem: (“Covid-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Mesenchymal Stem Cells” OR “Stem Cells” OR “Mesenchymal Stromal Cells”). Como critérios de inclusão, foram escolhidos ensaios clínicos randomizados que avaliassem a segurança e/ou eficácia da terapia com células-tronco mesenquimais em pacientes com pneumonia ou ARDS por COVID-19. Estudos que não estejam na língua inglesa e conduzidos em população pediátrica foram excluídos. A revisão sistemática está registrada na plataforma PROSPERO (International prospective register of Systematic reviews) sob o número de identificação CRD42022320442. **Resultados:** Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados, totalizando 323 participantes. O resultado primário consta da análise da segurança do tratamento, baseado na ocorrência de efeitos adversos. O resultado secundário, eficácia do tratamento, foi baseado em critérios clínicos e laboratoriais, como tempo de recuperação e sintomas, alteração na função pulmonar e análise de parâmetros. Outras variáveis, como a mortalidade e achados de exames de imagem também foram analisadas na investigação da eficácia do tratamento. O estudo observou que houve uma redução da ocorrência de efeitos adversos no grupo de intervenção quando comparado ao grupo controle. Também houve redução de até 35% na mortalidade, redução do tempo de recuperação e de apresentação de sintomas e melhora da função pulmonar, já que pacientes que receberam o tratamento com células-tronco necessitaram de menos oxigênio complementar durante sua internação. Quanto aos achados laboratoriais, houve redução das citocinas inflamatórias e aumento da contagem de linfócitos. Exames de imagem mostraram uma maior redução do acometimento pulmonar em pacientes do grupo de intervenção. **Conclusão:** Os resultados dos estudos analisados indicam que a terapia com células-tronco mesenquimais é segura e pode promover um aumento da sobrevida e melhora da recuperação de pacientes com COVID-19 através do seu mecanismo anti-inflamatório e de imunomodulação. Estudos adicionais com maior número de pacientes são necessários para confirmação da eficácia.

Palavras-chave: Células-Tronco Mesenquimais. COVID-19. Síndrome do Desconforto Respiratório.

ABSTRACT

Introduction: In 2020, coronavirus 2019 (COVID-19) was the protagonist of a pandemic marked by acute respiratory distress syndrome (ARDS) and its lethality. Although little is known, one of the main causes of ARDS by COVID-19 is the inflammatory cytokine storm. **Objective:** To verify the safety and efficacy of therapy based on the infusion of mesenchymal stem cells in the treatment against COVID-19 when compared to direct treatment with antivirals and supplemental oxygen therapy. **Method:** A Systematic Review was carried out with data collection performed in the PubMed and ClinicalTrials databases through the search for health descriptors as determined by the Medical Subject Headings (MeSH). Terms include: (“Covid-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Mesenchymal Stem Cells” OR “Stem Cells” OR “Mesenchymal Stromal Cells”). As inclusion criteria, randomized clinical trials that evaluated the safety and/or efficacy of mesenchymal stem cell therapy in patients with pneumonia or ARDS by COVID-19 were chosen. Studies that are not in English and conducted in a pediatric population were excluded. The Systematic review is registered on the PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) database under de identification number CRD42022320442. **Results:** Seven randomized clinical trials were included, totaling 323 participants. The primary outcome is the analysis of treatment safety, based on the occurrence of adverse effects. The secondary outcome, treatment efficacy, was based on clinical and laboratory criteria, such as recovery time and symptoms, change in lung function, and parameter analysis. Other variables such as mortality and imaging findings were also analyzed in the investigation of treatment efficacy. The study observed that there was a reduction in the occurrence of adverse effects in the intervention group when compared to the control group. There was also a reduction of up to 35% in mortality, a reduction in recovery time and in the presentation of symptoms, and an improvement in lung function, as patients who received stem cell treatment required less supplemental oxygen during their hospitalization. As for laboratory findings, there was a reduction in inflammatory cytokines and an increase in lymphocyte count. Imaging tests showed a greater reduction in pulmonary involvement in patients in the intervention group. **Conclusion:** The results of the analyzed studies indicate that mesenchymal stem cell therapy is safe and can promote increased survival and improved recovery in patients with COVID-19 through its anti-inflammatory and immunomodulatory mechanism. Additional studies with a larger number of patients are needed to confirm the efficacy.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells. COVID-19. Respiratory Distress Syndrome.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	5
2.1	Geral	7
2.2	Específicos	7
3	RACIONAL TEÓRICO	8
4	METODOLOGIA	11
4.1	Estratégia de busca	11
4.2	Critérios de elegibilidade	11
4.3	Processo de seleção de estudos	12
4.4	Coleta de dados	12
4.5	Risco de parcialidade/ certeza em evidência	12
5	RESULTADOS	13
5.1	Características do estudo	13
5.2	Características do paciente	15
5.3	Características da intervenção	15
5.4	Resultado primário: segurança	16
5.4.1	Eventos adversos	16
5.5	Resultado secundário: eficácia	17
5.5.1	Mortalidade	17
5.5.2	Alterações na função pulmonar	17
5.5.3	Tempo de recuperação e sintomas	17
5.5.4	Achados laboratoriais	19
5.5.5	Achados de imagem	19
6	DISCUSSÃO	21
7	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19), originada na cidade de Wuhan, China, atingiu rapidamente níveis pandêmicos e, por conta das altas taxas de morbimortalidade, levou ao colapso de sistemas de saúde por todo o mundo. O agente etiológico, a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2), é um vírus da família Coronaviridae e é transmitido entre humanos através de gotículas respiratórias.¹ Embora uma parte dos indivíduos infectados permaneçam assintomáticos ou desenvolvam sintomas respiratórios leves, os casos moderados e graves associados a pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) estão relacionados a hospitalização em unidades de terapia intensiva, assistência ventilatória prolongada e altas taxas de mortalidade, além de morbidade a longo prazo em sobreviventes.² O mecanismo que resulta na maior parte de danos a órgãos-alvo, permitindo a progressão do COVID-19, pode ser descrito como uma inflamação excessiva decorrente de uma tempestade de citocinas, expandindo o tratamento para a inclusão de estratégias terapêuticas imunomoduladoras, como o uso de células-tronco mesenquimais (MSCs).³

Globalmente, desde o início da pandemia até o dia 01 de outubro de 2022, houve pouco mais de 614 milhões casos confirmados de COVID-19, incluindo por volta de 6,5 milhões de mortes, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).⁴ O Brasil foi o primeiro país da América do Sul a reportar um caso confirmado de COVID-19, no dia 26 de fevereiro de 2020. No dia 11 de março do mesmo ano, o número de casos confirmados aumentava para 50 e, apenas 63 dias depois, 177,589 casos haviam sido confirmados.⁵ No dia 01 de outubro de 2022, segundo a OMS, o Brasil atinge mais de 34 milhões de casos confirmados e quase 686 mil mortes⁴, ilustrando a rápida disseminação do vírus no país e a seriedade do impacto da pandemia no sistema de saúde.

Diante desse panorama, foi estabelecida uma demanda urgente para o desenvolvimento de terapias seguras e efetivas contra o COVID-19 e, levando em consideração a utilização promissora da terapia com células-tronco mesenquimais em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). Dada a similaridade entre os mecanismos de falência respiratória causada pelo COVID-19 e pela ARDS, a terapia com células-tronco mesenquimais pode resultar na melhora da função pulmonar e promover reparo do epitélio alveolar e de células epiteliais.

Entretanto, ainda não existe um consenso quanto ao uso da terapia com células-tronco mesenquimais contra o COVID-19, com uma série de fatores de variabilidade associados a estas terapias, podendo acarretar em diferentes desfechos em termos de segurança e eficácia.⁶ Da mesma forma, também existe uma demanda por ensaios clínicos randomizados que contemplem amostras maiores, gerando uma evidência mais sólida quanto à segurança e eficácia de tais terapias. Dessa forma, levando em consideração a pandemia do COVID-19 e o seu impacto negativo nos serviços de saúde por todo o mundo, é imprescindível a ampliação da investigação sobre terapias que possam integrar o arsenal terapêutico contra o COVID-19, como o uso promissor da terapia com células-tronco mesenquimais.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo do estudo é verificar a segurança e eficácia da terapia baseada na infusão de células-tronco mesenquimais no tratamento contra o COVID-19 quando comparada ao tratamento direto com antivirais e oxigenoterapia suplementar.

2.2 Específicos

- Descrever o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) e da lesão pulmonar aguda induzida pelo SARS-Cov-2.
- Evidenciar usos prévios de terapias com células-tronco mesenquimais no tratamento do COVID-19.
- Analisar a segurança através da ocorrência de eventos adversos com relação ao uso de terapias com células-tronco mesenquimais na COVID-19.
- Investigar o efeito da terapia com células-tronco mesenquimais nos achados clínicos, laboratoriais e de imagem pertencentes a pacientes com COVID-19.

3 RACIONAL TEÓRICO

O agente etiológico do COVID-19, a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2), é um vírus da família Coronaviridae e é transmitido entre humanos através de gotículas respiratórias. A patogênese do vírus é mediada através da detecção de receptores ACE2 por uma proteína viral. Por conta da abundância de receptores ACE2 em células humanas, principalmente em células alveolares tipo II e do endotélio capilar, mas também presentes em tecidos cardiovasculares, hepáticos, renais e digestivos, uma vez que o vírus entra na circulação sanguínea, ele se espalha rapidamente.⁷

Embora uma parte dos indivíduos infectados permaneçam assintomáticos ou desenvolvam sintomas respiratórios leves, os casos moderados e graves associados a pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) estão relacionados a hospitalização em unidades de terapia intensiva (UTIs), assistência ventilatória prolongada e altas taxas de mortalidade, além de morbidade a longo prazo em sobreviventes.² A ocorrência da ARDS está associada à edema pulmonar de rico teor proteico e falência respiratória aguda caracterizada por inflamação aguda e injúria pulmonar e epitelial.⁸ Essa síndrome é a causa principal de morte em pacientes com COVID-19, principalmente por conta do fenômeno caracterizado como tempestade de citocinas, uma condição causada por uma reação imune excessiva e vista pela primeira vez na doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante de células-tronco hematopoiéticas.⁶

Em casos graves de COVID-19, foram encontrados níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IFN- γ , IP10 e MCP1, assim como foram encontrados níveis elevados de IL-2, IL-7, IL-10, G-DCF, IP10, MCP1 e TNF- α em pacientes admitidos em UTI por COVID-19.⁹ O aumento de citocinas resulta na migração de células do sistema imune, como macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, da circulação para o sítio de infecção, sendo o pulmão o principal órgão acometido. Ocorre então a desestabilização da interação entre células endoteliais, danos capilares e alveolares e falência de múltiplos órgãos graves, podendo levar à morte.¹⁰ Portanto, o reconhecimento e intervenção precoce na tempestade de citocinas podem resultar em um melhor prognóstico.

Diante desse panorama, foi estabelecida uma demanda urgente para o desenvolvimento de terapias seguras e efetivas contra o COVID-19 e, levando em consideração a utilização promissora da terapia com células-tronco mesenquimais (MSCs) em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS), essa abordagem deve ser contemplada como uma

terapia alternativa. As MSCs são células multipotentes que podem ser isoladas de diversos tecidos adultos, incluindo medula óssea, cordão umbilical, tecido adiposo, sangue periférico e fígado, entre outros, e induzidas a se diferenciarem em células de linhagem mesodérmica, como adipócitos, condrócitos e osteoblastos, e de linhagens ectodérmica e endodérmica.¹¹

As células-tronco mesenquimais atuam através de dois mecanismos principais: imunomodulação e diferenciação. Através dessas habilidades, elas têm a capacidade de modular a regeneração de tecidos. Células-tronco mesenquimais interagem com células do tecido imune, incluindo células T, células B, células natural killer (NK), macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, promovendo o equilíbrio da resposta imune. Essa interação com células dendríticas, particularmente, tem uma repercussão importante: as células Th₂ pró-inflamatórias se tornam células Th₂ anti-inflamatórias, mudança esta que também ocorre no perfil de citocinas como um todo.¹² Com relação mais especificamente ao efeito imunomodulatório das MSCs, essa via é ativada através da interação entre moléculas relacionadas ao patógeno, como o RNA viral e lipossacarídeos, com o receptor TLR da célula-tronco. A partir dessa interação, as MSCs são capazes de secretar fatores parácrinos que aumentam a depuração do fluido alveolar, regulam a permeabilidade epitelial e endotelial dos pulmões, facilitam o reparo endotelial e reduzem a inflamação.⁷

As MSCs derivadas do cordão umbilical (WJ-MSCs) possuem uma elevada capacidade de proliferação e maior propriedade pluripotente, quando comparadas com células-tronco originárias de outros tecidos. Dessa forma, essas células sustentam efeitos parácrinos e reduzem os riscos de rejeição do transplante pelo fato de não possuírem a expressão do Antígeno Humano Leucocitário (HLA).¹² Além do mais, as células-tronco derivadas do cordão umbilical são facilmente, e de forma não invasiva, isoladas de outros tecidos neonatais. Diversos estudos também comprovam que WJ-MSCs afetam quase todas as células do sistema imune e suprimem células T CD3, CD8 e CD4, reduzindo a secreção de diversas citocinas (IL-10, TGF- β , IL-6 e VEGF) e, dessa forma, evitando a ocorrência da tempestade de citocinas responsável por grande parte da mortalidade associada à síndrome do desconforto respiratório agudo.⁷

Estudos pré-clínicos utilizando modelos animais da síndrome do desconforto respiratório agudo foram realizados e evidenciaram que o tratamento com células tronco mesenquimais originárias da medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo obtiveram sucesso na redução da gravidade

da lesão pulmonar.¹³ O tratamento com MSCs da medula óssea resultou em melhora da oxigenação e redução de edema pulmonar em 24 horas em ovelhas com lesão pulmonar aguda

Quando utilizada como terapia em casos experimentais de ARDS, causada por Influenza (H1N1) ou em modelos animais, as células-tronco mesenquimais promovem reparação tecidual e restauração do epitélio alveolar, configurando uma alternativa para um quadro que não possui tratamento farmacológico que reduza mortalidade. Desse modo, embora a mortalidade da ARDS tenha diminuído pela administração de ventilação e fluidos, ela ainda continua relativamente alta: entre 20 e 40% segundo estudos clínicos dos últimos 11 anos.¹⁴ Desde 2014, a terapia com MSCs na ARDS tem sido investigada. O ensaio clínico randomizado de Zheng et al.¹⁵, incluindo 12 pacientes, demonstrou a segurança da infusão de MSCs pois não houve eventos adversos graves ou toxicidade de infusão relacionados ao tratamento. Um ensaio clínico dos Estados Unidos administrou células tronco mesenquimais em 9 pacientes com ARDS moderada a severa em dose única. Além de não haver eventos adversos associados, corroborando para a segurança da terapia com MSCs, a mortalidade (22%) foi menor que a mortalidade esperada para pacientes com ARDS segundo o prognóstico de Berlin (32%).¹⁶ Dada a similaridade entre os mecanismos de falência respiratória causada pelo COVID-19 e pela ARDS, a terapia com células-tronco mesenquimais pode resultar na melhora da função pulmonar e promover reparo do epitélio alveolar e de células epiteliais.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada seguindo as diretrizes preconizadas pelo protocolo PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*^{17, 18} visando melhor avaliar os benefícios e danos de intervenções em saúde. No início do projeto foram definidos os objetivos, estratégia de busca, critérios de inclusão e exclusão, extração de dados, resultados de interesse e abordagens analíticas. O estudo está registrado na plataforma PROSPERO sob o número de identificação CRD42022320442.

4.1 Estratégia de busca

Através de extensa busca em bases de dados eletrônicas, artigos publicados durante os anos de 2019 a 2022 foram considerados. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed e ClinicalTrials.gov através da busca de descritores em saúde, como determinados pelo Medical Subject Headings (MeSH), com enfoque em trabalhos em inglês. Os termos pesquisados foram determinados seguindo a estratégia PICO:

- P (população/problema): Pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19
- I (intervenção/indicador): Terapia com células-tronco mesenquimais associada ao tratamento padrão
- C (comparador/controle): Tratamento padrão medicamentoso e não-medicamentoso
- O (outcome/desfecho): Verificar associação entre o desfecho do paciente e a infusão de células mesenquimais

Os termos incluíram: (“Covid-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Mesenchymal Stem Cells” OR “Stem Cells” OR “Mesenchymal Stromal Cells”). Será utilizado a ferramenta Cochrane Collaboration para avaliar risco de viés e, conseqüentemente, a qualidade dos artigos de ensaios clínicos.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados artigos contemplados no desenho de ensaios clínicos randomizados de acordo com a disponibilidade literária sobre o tema. Esses estudos devem avaliar a segurança e/ou eficácia de terapias com células tronco mesenquimais em pacientes que tenham desenvolvido infecção respiratória, seja pneumonia ou ARDS, por COVID-19. Estudos que não estavam na língua inglesa e conduzidos em população pediátrica foram excluídos.

4.3 Medidas de resultado

O resultado primário foi a segurança do tratamento, baseado na ocorrência de eventos adversos, além de sua relação com o tratamento com células-tronco mesenquimais. O resultado secundário foi com relação à eficácia, sendo obtido através da avaliação de mortalidade, alterações na função pulmonar, tempo de recuperação e sintomas, achados laboratoriais, Marcadores inflamatórios incluíram: IL-5, IL-6, IL-7, TNF-alfa, proteína C-reativa, linfócitos CD4+ e CD8+, D-dímero e ferritina. Achados radiológicos e tomográficos também foram considerados.

4.4 Processo de seleção de estudos

Dois autores independentes fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiu-se com a leitura dos artigos a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática.

4.5 Coleta de dados

Dois autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido que incluía as seguintes características dos estudos: autor, data de publicação, origem geográfica, título, número de participantes, características dos participantes, produto celular, dose e via de administração das MSCs, achados principais e eventos adversos.

4.6 Risco de parcialidade/ certeza em evidência

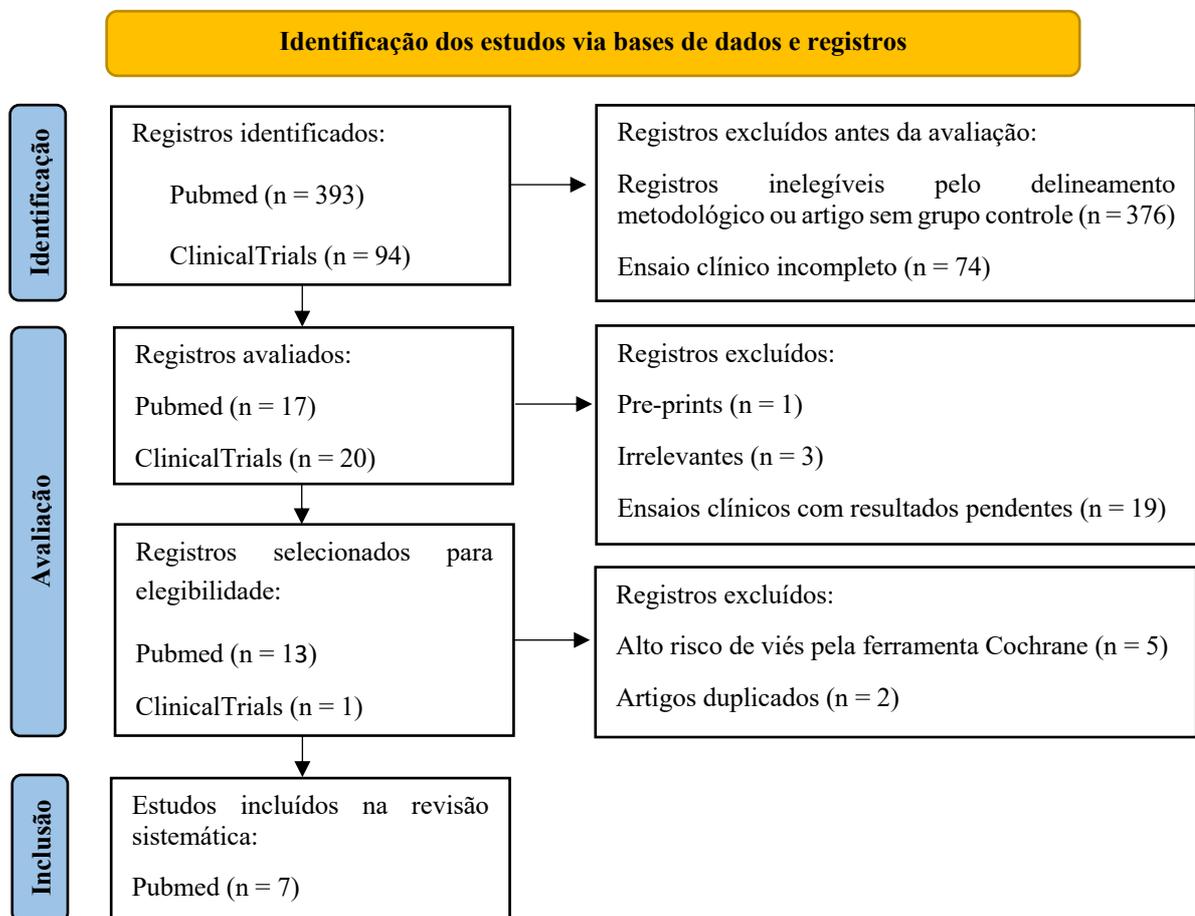
A qualidade de cada estudo foi avaliada pela ferramenta Cochrane para avaliar risco de viés, contendo os seguintes critérios: randomização adequada; alocação de participantes; cegamento dos participantes, cegamento do avaliador dos resultados; integridade dos resultados, dados incompletos; relatórios seletivos dos resultados; e outras fontes de viés.¹⁹

5 RESULTADOS

5.1 Características do estudo

Das 487 referências reunidas pela estratégia de busca, em um primeiro momento, 450 registros foram excluídos antes da avaliação, através dos critérios de inclusão e exclusão previamente delimitados. Dos 37 artigos restantes, foram excluídos pre-prints, estudos irrelevantes e ensaios clínicos com resultados pendentes. Como exposto no Fluxograma 1, o diagrama PRISMA ilustra o processo de seleção dos estudos para revisão sistemática.

Fluxograma 1 - Processo de seleção dos estudos: PRISMA.



Dos 14 registros selecionados para elegibilidade, 12 foram avaliados quanto ao risco de viés de publicação utilizando a ferramenta Cochrane Collaboration. Através desse processo, foi possível analisar de forma objetiva a presença de viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito e viés de relato. Os resultados desta avaliação estão ilustrados na Tabela 1, da qual foram selecionados os artigos com três ou menos indícios de alto risco de viés. Portanto, dois 12 artigos analisados, foram excluídos um total de cinco ensaios clínicos randomizados.

Tabela 1 – Avaliação do risco de viés de publicação (Ferramenta Cochrane)

	Lanzoni G, et al ²⁰	Shu L, et al ²¹	Shi L, et al ²²	Hashemian SR, et al ²³	Meng F, et al ²⁴	Dilogo IH, et al ¹²	Xu X, et al ²⁵	Kouroupis D, et al ²⁶	Monsel A, et al ²⁷	Adas G, et al ²⁸	Fathi-Kazerooni M, et al ²⁹	Leng Z, et al ³⁰
Random sequence generation	+	+	+	-	-	+	-	?	+	-	+	-
Allocation concealment	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-
Blinding of participants and researchers	+	-	+	-	-	+	?	-	+	-	+	-
Blinding of outcome assessment	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Incomplete outcome data	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
Selective reporting	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+

= Baixo risco de viés
 = Alto risco de viés
 = Não claro

Os ensaios clínicos incluídos foram realizados em cinco países diferentes. O número total de pacientes para cada país é: China (n = 185), França (n = 45), Indonésia (n = 40), Irã (n = 29) e Estados Unidos (n = 24), totalizando 323 participantes, como ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Características gerais dos artigos selecionados.

Autor	Ano	Origem	Pacientes (n)
Lanzoni G, et al ²⁰	2021	EUA	24
Shu L, et al ²¹	2020	China	41
Dilogo IH, et al ¹²	2020	Indonésia	40
Xu X, et al ²⁵	2021	China	44
Shi L, et al ²²	2022	China	100
Monsel A, et al ²⁷	2022	França	45
Fathi-Kazerooni M, et al ²⁹	2022	Irã	29

5.2 Características do paciente

As características principais dos pacientes incluídos nos estudos selecionados estão relatadas na Tabela 3. A idade dos pacientes variou dos 18 aos 95 anos. Critérios de elegibilidade incluíram: diagnóstico de COVID-19 positivo por RT-PCR, quadro moderado a grave de COVID-19, uso de ventilação invasiva, pneumonia confirmada por TC, razão PaO₂/FiO₂, frequência respiratória (FR) e presença de desconforto respiratório.

Tabela 3 - Critérios de elegibilidade dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos

Autor	Idade	COVID-19 positivo por RT-PCR	COVID-19 moderado a grave	Ventilação invasiva	Pneumonia confirmada por TC	Razão PaO ₂ /FiO ₂	FR	Desconforto respiratório
Lanzoni G, et al ²⁰	≥ 18	N	N	N	N	< 300mm Hg	N	N
Shu L, et al ²¹	N	S	S	N	S	≤ 300mm Hg	≥ 30 ipm	S
Dilogo IH, et al ¹²	18 – 95	S	S	S	S	< 300mm Hg	N	S
Xu X, et al ²⁵	18 – 75	S	S	S	N	≤ 300mm Hg	≥ 30 ipm	N
Shi L, et al ²²	N	S	S	N	S	≤ 300mm Hg	≥ 30 ipm	S
Monsel A, et al ²⁷	> 18	S	S	N	N	N	N	S
Fathi-Kazerooni M, et al ²⁹	25 - 75	S	S	N	N	≤ 300mm Hg	> 30 ipm	N

5.3 Características da intervenção

Dos sete ensaios clínicos, dois utilizam células-tronco mesenquimais originárias de sangue menstrual, enquanto o restante fez uso de células-tronco mesenquimais originárias de cordão umbilical. Todas as intervenções foram realizadas por meio de infusão intravenosa e em cinco dos sete estudos os pacientes receberam terapia padrão além do tratamento com células tronco, incluindo uso de antivirais como Oseltamivir, Abidor e Remdesivir, antibióticos como Azitromicina e Moxifloxacina, corticoesteroides e anticoagulantes. Os dois estudos restantes não relataram uso de outra terapia. É possível visualizar todas as variáveis pertencentes às características da intervenção na Tabela 4.

Tabela 4 – Características da intervenção

Autor	Produto celular	Dosagem	Via de administração	Recebeu terapia padrão?
Lanzoni G, et al ²⁰	Cordão umbilical	$100 \pm 20 \times 10^6$ células/infusão	IV	NR
Shu L, et al ²¹	Cordão umbilical	2×10^6 células/kg	IV	S
Dilogo IH, et al ¹²	Cordão umbilical	1×10^6 células/kg	IV	S
Xu X, et al ²⁵	Sangue menstrual	9×10^7 células/infusão	IV	S
Shi L, et al ²²	Cordão umbilical	4×10^7 células/infusão	IV	S
Monsel A, et al ²⁷	Cordão umbilical	1×10^6 células/kg	IV	NR
Fathi-Kazerooni M, et al ²⁹	Sangue menstrual	NR	IV	S

5.4 Resultado primário: segurança

5.4.1 Eventos adversos

Como detalhado na Tabela 5, dos sete ensaios clínicos incluídos, três relataram não ter ocorrido nenhum evento adverso e dois não obtiveram resultado significativo. Os dois estudos restantes mostraram uma menor ocorrência de efeitos adversos nos grupos de intervenção com a terapia celular. Lanzoni G et al.²⁰ descreve a ocorrência de 16 eventos adversos graves não associados à infusão no grupo controle, afetando oito de 12 pacientes, enquanto somente dois eventos adversos graves foram observados no grupo de intervenção ($P = 0.04$). Em um outro ensaio clínico, seis eventos adversos foram observados no grupo controle ($n = 18$) e dois no grupo de intervenção ($n = 26$), todos os oito eventos foram descritos como episódios de hipertensão ($P = 0.048$).²⁵

Tabela 5 – Ocorrência de eventos adversos.

Autor	Eventos adversos	
	Grupo controle	Grupo intervenção
Lanzoni G, et al ²⁰	16 (66,7%)	2 (16,6%)
Shu L, et al ²¹	0	0
Dilogo IH, et al ¹²	0	0
Xu X, et al ²⁵	6 (33,3%)	2 (0,8%)
Shi L, et al ²²	0	0

5.5 Resultado secundário: eficácia

5.5.1 Mortalidade

Quando comparado ao grupo controle, o grupo de intervenção apresentou taxas de mortalidade significativamente inferiores em quatro dos sete estudos incluídos. Com relação aos outros três ensaios clínicos, um deles não apresentou mortes dentre os participantes, tanto no grupo controle, quanto no grupo de intervenção²², e no segundo e terceiro ensaios, os resultados não foram significativos.^{27, 21} Em um dos estudos, a mortalidade do grupo controle foi de 58% e a do grupo de intervenção de 9% ($P = 0.015$).²⁰ Outro estudo evidenciou a mesma correlação, sendo a mortalidade do grupo controle de 80% ($n = 16$) e a do grupo de intervenção de 50% ($n = 10$) ($P = 0.047$).¹² Xu X et al.²⁵ descreve a mortalidade do grupo controle do seu ensaio clínico randomizado de 33.33%, enquanto a do grupo de intervenção é de 7.69% ($P = 0.048$). Por fim, o último estudo relata mortalidade de 80% no grupo controle e 43% no grupo de intervenção ($P < 0.001$).²⁹

5.5.2 Alterações na função pulmonar

Comparando os níveis de SpO₂ antes e depois da terapia celular, um estudo observou o aumento da SpO₂ do grupo de intervenção de $94.72 \pm 3.4\%$ para $96.04 \pm 5.93\%$ após o tratamento ($P < 0.001$) e o aumento da PaO₂ de 78.89 ± 25.86 para 95.62 ± 39.49 mmHg ($P = 0.015$).²⁵ Um outro estudo relata que, enquanto não houve mudança da razão PaO₂/FiO₂ no grupo controle, houve um aumento da PaO₂/FiO₂ 156.2 ± 68.2 no D0 para 188.3 ± 74.2 no D7 de tratamento ($P = 0.03$).²⁷ Seguindo o mesmo padrão, Shu L et al.²¹ relata que dos 10 pacientes hospitalizados sem necessidade de O₂ suplementar, 10,34% eram do grupo controle ($n = 3$) e 58,33% do grupo de intervenção ($n = 7$) ($P = 0.0028$). Além do mais, o estudo também observa que, dos 22 pacientes que foram hospitalizados e necessitaram de O₂ suplementar, 65,52% pertenceram ao grupo controle ($n = 19$) e 25% ao grupo de intervenção ($n = 3$) ($P = 0.037$).

5.5.3 Tempo de recuperação e sintomas

Quanto ao tempo de recuperação e desaparecimento de sintomas, três estudos relatam uma superioridade quanto à eficácia do tratamento das células-tronco mesenquimais. Os quatro ensaios clínicos restantes não obtiveram resultados significantes ou não incluíram esse aspecto como variável do estudo. Lanzoni G et al.²⁰ descreve que o tempo de recuperação foi significativamente menor no grupo de intervenção ($P = 0.0307$). Com relação aos nove pacientes do grupo de intervenção, observou-se a seguinte tendência: quatro se recuperaram

após 10 dias, quatro após 20 dias e um paciente após 30 dias. Já no grupo controle, foi observada uma tendência diferente: dos quatro pacientes, dois se recuperaram após 10 dias, um após 20 dias e um após 30 dias.

Shu L et al.²¹ também observa uma tendência semelhante: o tempo médio de melhora clínica foi de nove dias para pacientes no grupo de intervenção e de 14 dias para o grupo controle ($P = 0.006$). Nesse caso, também foi concluído que pacientes de todas as idades, mas principalmente acima dos 65 anos, se beneficiaram do tratamento com MSCs. A média do tempo de melhora clínica dos pacientes ≤ 65 anos do grupo de intervenção foi 50% menor (6 vs. 12 dias) ($P = 0.0014$) e a população acima dos 65 anos que recebeu o tratamento se recuperou, em média, 10 dias antes (13 vs. 23 dias) ($P < 0.001$). O estudo também descreve o tempo de alívio dos sintomas clínicos ao decorrer do tratamento. No D7, mais da metade dos pacientes (58,33%) do grupo de intervenção apresentaram alívio dos sintomas, um número maior do que os 17,24% do grupo controle ($P = 0.020$). No D14, 91,67% dos pacientes do grupo de intervenção apresentaram melhora dos sintomas clínicos, geralmente manifestada como remissão da dispneia e melhora dos exames de imagem. Nesse mesmo dia, somente 51,72% dos pacientes do grupo controle apresentaram melhora clínica ($P = 0.03$).

Por fim, Xu X et al.²⁵ observou que o sintoma da tosse apresentou melhora significativa no D1 após a infusão do tratamento com as células-tronco quando comparada com o grupo controle ($P = 0.037$). 15 pacientes (60%) do grupo de intervenção não apresentaram tosse, comparado aos 5 pacientes (27,78%) do grupo controle. Além do mais, também houve uma melhora significativa do sintoma de dispneia expiratória no grupo de intervenção em D1 ($P = 0.016$), D3 ($P = 0.040$) e D5 ($P = 0.031$) comparado ao grupo controle. No D1, D3 e D5, cinco (20%), quatro (16%) e três (12%) pacientes apresentaram dispneia expiratória no grupo intervenção, respectivamente. No grupo controle, observou-se 10 pacientes com dispneia (55,56%) em D1, número que reduz em D3 e D5 para oito pacientes (44,44%). Xu X et al.²⁵ também descreve que a diferença do tempo médio de recuperação entre ambos grupos foi estatisticamente significativa ($P = 0.49$), sendo que o grupo de intervenção apresentou uma recuperação 5.8 dias mais rápida que o grupo controle (3.00 ± 3.05 vs. 8.80 ± 10.77 dias).

5.5.4 Achados laboratoriais

Dentre os sete estudos que avaliaram o efeito da terapia com células tronco mesenquimais nas citocinas inflamatórias, três ensaios clínicos^{20, 21, 12} (43%) reportaram uma redução estatisticamente significativa da IL-6 e dois estudos^{21, 29} (28%) descreveram uma redução nos valores de proteína C-reativa, importante marcador inflamatório. Dois estudos^{21, 29} também observaram o aumento da contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ no grupo que fez uso da terapia celular. Com relação às seguintes variáveis: IL-5, IL-7, TNF α , D-dímero e ferritina, foi observada redução dos valores no grupo de intervenção.^{20,29} Quanto ao grupo controle, não foram relatadas mudanças significativas.

5.5.5 Achados de imagem

Dos sete ensaios clínicos selecionados, exames de imagem foram realizados em quatro estudos para melhor entender a ação macroscópica da terapia celular. Todos os quatro observaram mudanças estatisticamente significativas que contribuem para a eficácia do tratamento. O primeiro estudo²¹ observou uma redução no número de lobos pulmonares acometidos ($P < 0.001$), lesões em vidro fosco ($P = 0.0407$) e padrões de consolidação ($P = 0.0306$) após duas semanas de tratamento. No grupo controle, houve uma média de três lobos envolvidos, 70,37% de predominância de lesões em vidro fosco e 74,07% de padrões de consolidação. No grupo de intervenção é possível ver uma redução desses números: média de dois lobos pulmonares envolvidos, 33,33% de lesões em vidro fosco e 33,33% de presença de consolidações nos exames de imagem. Xu X et al.²⁵ descreve uma melhora geral nos exames de imagem em 50% dos pacientes do grupo controle e de 85% daqueles no grupo de intervenção, uma diferença também estatisticamente significativa.

Um terceiro estudo²⁹ apresenta uma diminuição na porcentagem de envolvimento pulmonar nos exames de tomografia computadorizada no grupo que recebeu o tratamento com células-tronco mesenquimais. A diferença foi de uma média de 72,57% no dia da admissão para 28,67% no dia da alta hospitalar ($P < 0,0001$). Por fim, Shi L et al.²² descreve uma redução da proporção de lesão sólida na tomografia computadorizada de tórax após 28 dias de tratamento. Houve uma diminuição de 44,45% da lesão no grupo controle e de 57,70% no grupo de intervenção ($P = 0.043$). Após um ano do tratamento, 10 pacientes do grupo de intervenção (17,9%) evoluíram com imagens de TC normais comparado a nenhum paciente do grupo controle. Os resultados quanto aos achados de imagem se encontram na Tabela 6.

Tabela 6 - Achados de imagem: tomografia computadorizada e raio-x

Autor	Grupo controle	Grupo intervenção
Shu L, et al ²¹	Três lobos envolvidos; 70,37% de vidro fosco; 74,07% de consolidação	Dois lobos envolvidos; 33,33% de vidro fosco; 33,33% de consolidação
Xu X, et al ²⁵	Melhora geral de 50% dos pacientes	Melhora geral de 85% dos pacientes
Shi L, et al ²²	Diminuição de 44,45% de lesões sólidas; nenhum paciente evoluiu com TC normal após um ano	Diminuição de 57,70% de lesões sólidas; 10 pacientes evoluíram com TC normal após um ano
Fathi-Kazerooni M, et al ²⁹	NR	Redução da porcentagem de envolvimento pulmonar em TC de 72,57% na admissão para 28,67% na alta hospitalar

6 DISCUSSÃO

O uso clínico de células-tronco mesenquimais possui grande potencial contra a síndrome do desconforto respiratório agudo, uma condição ainda sem tratamento e controle efetivo. A maioria (67 – 85%) dos pacientes com COVID-19 em estado grave desenvolvem ARDS e, dentre esses pacientes, até 61,5% vêm a óbito.³¹ Portanto, é essencial investigar cada vez mais os benefícios dos tratamentos com células-tronco mesenquimais, principalmente quando se tratando da COVID-19, doença que atingiu níveis pandêmicos em 2020.

Essa revisão sistemática corrobora a segurança e eficácia do tratamento com MSCs na COVID-19, principalmente com células originárias de cordão umbilical, que têm uma maior capacidade proliferativa para tolerância de efeitos parácrinos e um baixo risco de rejeição por não expressar o antígeno leucocitário humano.¹²

Com relação ao resultado primário, foi observado que 42,8% dos estudos negaram a ocorrência de efeitos adversos, relacionados ou não ao tratamento. Apenas dois dos sete ensaios clínicos incluídos (28,6%) apresentaram eventos adversos, que ocorreram em menor frequência no grupo de intervenção quando comparado ao grupo controle. Um dos estudos observou uma taxa de ocorrência de eventos adversos oito vezes menor no grupo de intervenção²⁰, enquanto outro estudo²⁵ observa uma taxa três vezes menor. Ainda assim, nenhum dos eventos adversos relatados foi relacionado à infusão de células-tronco mesenquimais. Portanto, o tratamento com MSCs se mostrou seguro quando utilizado em casos de ARDS por COVID-19 ao promover uma redução da mortalidade, talvez explicado pela sua ação imunomodulatória e anti-inflamatória que gera melhorias na função pulmonar, reduzindo o tempo de recuperação e revertendo mais rapidamente o acometimento pulmonar. Na literatura, a terapia celular com MSCs em casos de ARDS, não limitada à COVID-19, ainda apresenta potenciais riscos como reações alérgicas, infecções secundárias e eventos tromboembólicos, este sendo importante no contexto da COVID-19, uma condição já relacionada a um estado de hipercoagulabilidade.³² Esse estado de maior coagulação pode ser resultado da resposta inflamatória sistêmica causada pelo SARS-CoV-2, levando a lesão endotelial, comprometimento das vias normais de coagulação e, conseqüentemente, aumentando a formação de trombina e reduzindo a fibrinólise endógena.³³

Quanto ao resultado secundário, a eficácia do tratamento celular, foi possível observar uma redução dos níveis de mortalidade no grupo de intervenção quando comparado ao grupo

controle, havendo uma média na redução da mortalidade de 35%. Além do mais, um estudo em específico relata uma taxa de sobrevivência 2.5 vezes maior no grupo de intervenção¹², ressaltando a tese de que o tratamento para COVID-19 com células tronco mesenquimais resulta na redução significativa da mortalidade quando comparada ao tratamento padrão medicamentoso pautado no uso de antirretrovirais e antibioticoterapia. O tratamento com MSCs também reverberou na função pulmonar, promovendo uma melhora dos níveis e saturação e pressão parcial de oxigênio. Ademais, pacientes do grupo de intervenção necessitaram de menos oxigênio suplementar durante a sua hospitalização, um sinal de melhor prognósticos e um provável reflexo da ação anti-inflamatória das células-tronco mesenquimais, reduzindo a magnitude da tempestade de citocinas.

O tratamento com MSCs também resultou em um menor tempo de recuperação e menor duração dos sintomas. Em um estudo, o tempo médio de melhora clínica dos pacientes do grupo de intervenção foi menor quando comparado ao grupo controle (9 vs. 14 dias).²¹ Nesse mesmo estudo, houve maior alívio dos sintomas nos primeiros 7 dias de tratamento para pacientes do grupo de intervenção, resultando em uma diferença de 41,12% para o grupo controle. No dia 14 após o início do tratamento, observa-se um comportamento similar: alívio dos sintomas em quase todos os pacientes do grupo de intervenção (91,67%), sendo quase o dobro da proporção dos pacientes do grupo controle que desenvolveram alívio dos sintomas (51,72%). Xu X et al.²⁵ observou melhora significativa da tosse nos pacientes do grupo de intervenção no primeiro dia e da dispnéia expiratória nos dias 1, 3 e 5 após início do tratamento, quando comparado aos pacientes do grupo controle. O mesmo estudo também refere que houve uma recuperação 5.8 dias mais rápida do grupo de intervenção.

Quanto aos achados laboratoriais e de imagem, estudos relataram uma redução das citocinas inflamatórias IL-6, IL-5, IL-7 e proteína C-reativa, evidenciando o efeito anti-inflamatório da infusão com células-tronco mesenquimais. Além do mais, também foi exemplificado o seu efeito imunomodulatório pelo aumento da contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ em pacientes do grupo de intervenção. Esses resultados podem explicar a melhora significativa da função pulmonar nos exames de imagem, com a redução do infiltrado inflamatório e maior ação do sistema imune do paciente. Foi observado uma maior redução no número de lobos pulmonares acometidos, lesões em vidro fosco e padrões de consolidação em pacientes do grupo de intervenção quando comparados ao grupo controle. Um estudo de acompanhamento²² evidenciou a ação a longo prazo do tratamento com células-tronco mesenquimais no tratamento

da COVID-19, reforçando a eficácia do tratamento, que não se resume somente a efeitos a curto prazo. Portanto, além de apresentar segurança, a infusão de MSCs também se mostrou eficaz, resultando na melhora do quadro clínico geral e recuperação do paciente com quadros moderados a graves de COVID-19.

Uma das limitações do estudo compreende a falta de padronização das variáveis analisadas nos artigos escolhidos. Isso implicou em uma dificuldade de síntese e sistematização dos resultados. Ademais, informações que poderiam levar a uma maior interpretabilidade aos resultados, como tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva e tempo livre de falência de órgãos, não foram contempladas por não terem sido relatadas na maioria dos artigos.

7 CONCLUSÃO

A terapia com células-tronco mesenquimais na COVID-19 se mostrou eficaz e segura, consolidando a terapia celular como um possível tratamento definitivo para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, que tem seus mecanismos de ação questionados até hoje. Portanto, o estudo corrobora os achados que apontam para a eficácia e segurança da terapia com MSCs na ARDS relacionada a outras causas, como Influenza, um cenário mais sedimentado na literatura.

A revisão sistemática cumpre o papel de expandir a aplicabilidade de terapias com células-tronco mesenquimais para o uso na COVID-19, pavimentando o caminho para um futuro no qual a terapia celular será cada vez mais compreendida e disponível para a população. Ainda há muito a ser explorado no que tange as MSCs, porém é possível afirmar que seu uso na ARDS, através da estimulação da resposta imune e efeitos anti-inflamatórios, resulta em uma maior sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Adedokun KA, Olarinmoye AO, Olarinmoye AO, Mustapha JO, Kamorudeen RT. A close look at the biology of SARS-CoV-2, and the potential influence of weather conditions and seasons on COVID-19 case spread. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020. Acesso em: [22 maio 2021];9:77. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s40249-020-00688-1>].
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020. Acesso em: [22 junho 2021];25(3), 278–80. Disponível em: [<https://doi.org/10.1111/tmi.13383>].
3. Shi L, Wang L, Xu R, Zhang C, Xie Y, Liu K, et al. Mesenchymal stem cell therapy for severe COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* [Internet]. 2021. Acesso em: [16 setembro 2021]; 6, 339. Disponível em: [<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00754-6>].
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization [Internet]. 2022. Acesso em: [3 outubro 2021]. Disponível em: [<https://covid19.who.int/>].
5. Lobo AP, Cardoso-Dos-Santos AC, Rocha MS, Macário EM, Oliveira WK, França GVA. COVID-19 epidemic in Brazil: Where are we at?. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020. Acesso em: [22 junho 2021];97, 382–385. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.044>].
6. Wilson A, Hodgson-Garms M, Frith JE, Genever P. Multiplicity of mesenchymal stromal cells: Finding the right route to therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2019. Acesso em: [23 junho 2021];10:1112. Disponível em: [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01112>].
7. Saleh M, Vaezi AA, Aliannejad R, Sohrabpour AA, Kiaei SZF, Shadnoush M, et al. Cell therapy in patients with COVID-19 using Wharton's jelly mesenchymal stem cells: a phase 1 clinical trial. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2021. Acesso em: [23 junho 2021];12(10), 410. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13287-021-02483-7>].
8. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, Thompson BT, Wilson JG, Levitt JE, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019. Acesso em: [13 maio 2022];7(2), 154–162. Disponível em: [[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30418-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30418-1)].
9. Kim S, Yoon YM, Han YS, Lee JH, Hur J, Lee SH. Administration of Cripto in GRP78 overexpressed human MSCs enhances stem cell viability and angiogenesis during human MSC transplantation therapy. *Cell Prolif* [Internet]. 2018. Acesso em: [13 maio 2021];51(5), e12463. Disponível em: [<https://doi.org/10.1111/cpr.12463>].
10. Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* [Internet]. 2020. Acesso em: [13 maio 2022];11, 1446. Disponível em: [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>].

11. Laffey JG, Matthay MA. Fifty Years of Research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome: Biology and potential therapeutic value. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017. Acesso em: [23 junho 2021];196:266–273. Disponível em: [https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0107CP].
12. Dilogio IH, Aditiansih D, Sugiarto A, Burhan E, Damayanti T, Sitompul PA, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy: A randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med* [Internet]. 2021. Acesso em: [8 junho 2020];10(9), 1279-1287. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/sctm.21-0046].
13. Matthay MA, Pati S, Lee JW. Concise review: mesenchymal stem (stromal) cells: biology and preclinical evidence for therapeutic potential for organ dysfunction following trauma or sepsis. *Stem Cells* [Internet]. 2017. Acesso em: [13 maio 2022];35(2), 316–24. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/stem.2551].
14. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* [Internet]. 2012. Acesso em: [10 maio 2022];122(8), 2731-2740. Disponível em: [https://doi.org/10.1172/JCI60331].
15. Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* [Internet]. 2014. Acesso em: [23 setembro 2022];15, 39. Disponível em: [https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-39].
16. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, McMillan M, Fang X, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015. Acesso em: [10 maio 2022];3(1):24-32. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70291-7].
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA group. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Tradução de Galvão TF, Pansani TSA. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2015. Acesso em: [27 setembro 2021];24(2). Disponível em: [https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017].
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021. Acesso em: [27 setembro 2022];372, n71. Disponível em: [https://doi.org/10.1136/bmj.n71].
19. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011. Acesso em: [16 setembro 2021];343:d5928. Disponível em: [https://doi.org/10.1136/bmj.d5928].
20. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Cayetano SM, Alvarez RA, Kouroupis D, et al. Umbilical cord Mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med* [Internet]. 2021. Acesso em: [21 junho 2021];10(5), 660-673. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/sctm.20-0472].

21. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020. Acesso em: [21 junho 2021];11(1), 361. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13287-020-01875-5>].
22. Shi L, Yuan X, Yao W, Wang S, Zhang C, Zhang B, et al. Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2022. Acesso em: [14 maio 2022];75, 103789. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103789>].
23. Hashemian SMR, Aliannejad R, Zarrabi M, Soleimani M, Vosough M, Hosseini SE, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2021. Acesso em: [21 junho 2021];12(1), 91. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13287-021-02165-4>].
24. Meng F, Xu R, Wang S, Xu Z, Zhang C, Li Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020. Acesso em: [23 junho 2021];5(1), 172. Disponível em: [<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00286-5>].
25. Xu X, Jiang W, Chen L, Xu Z, Zhang Q, Zhu M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial. *Clin Transl Med* [Internet]. 2021. Acesso em: [23 junho 2021];11(2), e297. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/ctm2.297>].
26. Kouroupis D, Lanzoni G, Linetski E, Cayetano SM, Metalonis SW, Leñero C, et al. Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells modulate TNF and soluble TNF Receptor 2 (sTNFR2) in COVID-19 ARDS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021. Acesso em: [5 julho 2021];25(12), 4435-4438. Disponível em: [https://doi.org/10.26355/eurev_202106_26156].
27. Monsel A, Hauw-Berlemont C, Mebarki M, Heming N, Mayaux J, Tchoumba ON, et al. Treatment of COVID-19-associated ARDS with mesenchymal stromal cells: a multicenter randomized double-blind trial. *Crit Care* [Internet]. Acesso em: [13 maio 2022];26(1), 48. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13054-022-03930-4>].
28. Adas G, Cukurova Z, Yasar KK, Yilmaz R, Isiksacan N, Kasapoglu P, et al. The Systematic Effect of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Double Controlled Trial. *Cell Transplant* [Internet]. Acesso em: [23 junho 2021]; 30, 9636897211024942. Disponível em: [<https://doi.org/10.1177/09636897211024942>].
29. Fathi-Kazerooni M, Fattah-Gazi S, Darzi M, Makarem J, Nasiri R, Salahshour F, et al. Safety and efficacy study of allogeneic human menstrual blood stromal cells secretome

- to treat severe COVID-19 patients: clinical trial phase I & II. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2022. Acesso em: [13 maio 2022];13(1), 96. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13287-022-02771-w>].
30. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis* [Internet]. 2020. Acesso em: [21 junho 2021];11(2), 216-228. Disponível em: [<https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>].
 31. Xiao K, Hou F, Huang X, Li B, Qian ZR. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020. Acesso em: [23 setembro 2022];11, 305. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13287-020-01804-6>].
 32. Silva KN, Gobatto ALN, Costa-Ferro ZSM, Cavalcante BRR, Caria ACI, França LSA, et al. Is there a place for mesenchymal stromal cell-based therapies in the therapeutic armamentarium against COVID-19? *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2021. Acesso em: [27 setembro 2022];12(1), 425. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s13287-021-02502-7>].
 33. Nascimento JHP, Gomes BFO, Júnior PSC, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS, et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020. Acesso em: [27 setembro 2022];114(5), 829-833. Disponível em: [<https://doi.org/10.36660/abc.20200308>].