

Células-tronco mesenquimais: uma nova perspectiva no tratamento da pneumonia induzida pelo SARS-Cov-2 (COVID-19)

Mesenchymal stem cells: a new perspective in the treatment of coronavirus-induced pneumonia (COVID-19)

Enrico Jardim Clemente Santos¹, Oskar Grau Kaufmann², Angela Mazzeo³

Santos EJC, Kaufmann oG, Mazzeo A. Células-tronco mesenquimais: uma nova perspectiva no tratamento da pneumonia induzida pelo SARS-Cov-2 (COVID-19) / *Mesenchymal stem cells: a new perspective in the treatment of coronavirus-induced pneumonia (COVID-19)*. Rev Med (São Paulo). 2020 maio-jun.;99(3):272-7.

RESUMO: A biologia das células-tronco é um dos campos mais dinâmicos e promissores das ciências biológicas, pois é a base do desenvolvimento dos organismos. Sua complexidade biológica vem demandando esforços de diversas linhas de pesquisa visando principalmente sua utilização terapêutica. As células-tronco mesenquimais (CTMs), após sua infusão no organismo receptor, tendem a se acumular no pulmão melhorando o microambiente, protegendo as células epiteliais dos alvéolos e prevenindo a formação de fibrose de forma a restaurar a função dos pulmões. Por meio dos processos seguros e eficazes de supressão dos processos inflamatórios e reparação do tecido pulmonar, as CTMs surgem como uma promissora abordagem terapêutica para o tratamento de doenças respiratórias. Neste trabalho abordamos o estado da arte e o potencial terapêutico das CTMs no tratamento de pacientes acometidos por pneumonia em decorrência da COVID-19.

Descritores: Infecções por coronavírus; Coronavírus; Células-tronco mesenquimais; Pneumonia; Doenças respiratórias.

ABSTRACT: The biology of stem cells is one of the most dynamic and promising fields in the biological sciences, as it is the basis for the development of organisms. Its biological complexity has demanded efforts from several lines of research aiming mainly at its therapeutic use. Mesenchymal stem cells (MSCs), after their infusion into the recipient organism, tend to accumulate in the lung, improving the microenvironment, protecting the epithelial cells of the alveoli and preventing the formation of fibrosis in order to restore the function of the lungs. Through safe and effective processes to suppress inflammatory processes and repair lung tissue, MSCs appear as a promising therapeutic approach for the treatment of respiratory diseases. In this work, we address the state of the art and the therapeutic potential of MSCs in the treatment of patients affected by pneumonia in COVID-19.

Keywords: Coronavirus infections; Coronavirus; Mesenchymal stem cells; Pneumonia; Respiratory diseases.

Instituição na qual o trabalho foi realizado: CELLTROVET e Hospital Israelita Albert Einstein.

1. CELLTROVET, São Paulo, SP. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0869-3342>. Email: enricosantos@celltrovet.com.br.

2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6060-4805>. Email: oskar.kaufmann@einstein.br.

3. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8483-5002>. Email: amazzeo@usp.br.

Endereço para correspondência: Enrico Jardim Clemente Santos. Rua Angelo Maglió, 132 – Vila Yara, Osasco, São Paulo. CEP: 06020-020. Email: enricosantos@celltrovet.com.br.

INTRODUÇÃO

O Coronavírus (CoVs) é um importante patógeno, geralmente associado a doenças respiratórias e infecções gastrointestinais, que acomete tanto os seres humanos como os animais. O CoVs é um vírus pertencente à família *Coronaviridae* a qual é composta dos gêneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus* assim como de vários subgêneros e espécies. Tendo sido relatado em diversas espécies de animais dentre os quais bovinos, suínos, equinos, felinos, caninos, roedores, camelos, morcegos, civetas, coelhos, dentre outros animais e espécies aviárias. Em humanos, o coronavírus (HCoV) foi inicialmente isolado por Tyrrell and Bynoe em 1965, a partir tanto de adultos como crianças, que apresentavam um quadro de infecção respiratória, sendo posteriormente classificados como HCoV-229E (gênero *Alphacoronavirus*) e HCoV-OC43 (gênero *Betacoronavirus*)¹⁻³. No início dos anos 2000, foram isolados os HCoV-NL63 (gênero *Alphacoronavirus*) e HCoV-HKU1 linhagem A (gênero *Betacoronavirus* – subgênero *Embecovirus*) de pessoas acometidos por bronquite e pneumonia respectivamente. Em fevereiro de 2003, na província de Guangdong, sul da China, um *Betacoronavirus* linhagem B (subgênero *Sarbecovirus*) derivado de morcegos, tendo o civeta como hospedeiro intermediário, foi responsável por dar origem a uma severa doença respiratória que acabou por ser denominada de severa síndrome respiratória aguda derivada do coronavírus (SARS-CoV). Essa acabou por resultar em uma epidemia de 8098 casos, relatados em 29 países localizados na América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia, com 774 óbitos (taxa de letalidade de 9,5%)⁴. No ano de 2005, em Hong Kong, dois grupos independentes identificaram coronavírus semelhantes ao SARS-CoV tendo o morcego como hospedeiro natural e

possivelmente a civeta como hospedeiro intermediário. Os mercados de Guangzhou, onde são comercializados animais silvestres vivos ou abatidos, apresentaram-se como o possível foco disseminador do SARS-CoV, por meio do consumo da carne^{5,6}. Em 2012, um *Betacoronavirus* Linhagem C (subgênero *Merbecovirus*), oriundo de camelos e dromedários, foi responsável, na Arábia Saudita, por dar origem a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), muito semelhante a SARS^{7,8}. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, até o final de 2019, um total de 2494 casos foram confirmados, com tendo resultado em 858 óbitos (taxa de letalidade de 34,4%)⁹. No final de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, surgiu o SARS-CoV-2, o qual tem 88% da sequência genômica idêntica ao dos *Betacoronavirus* identificado em morcegos, mas difere em 79% do SARS-CoV¹⁰. Em comum, os pacientes apresentavam o histórico de visita ao mercado local de frutos do mar próximo a Huanan, uma província ao sul de Hubei, onde se suspeita ser a origem da transmissão zoonótica. Os sintomas apresentados pelos infectados, inicialmente, eram os de uma pneumonia comum – entretanto, os pacientes evoluíam logo em seguida para um quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo. Em 7 de janeiro de 2020, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China confirmou a existência de um novo coronavírus o qual foi denominado SARS-CoV-2 o qual vem se disseminando mundialmente o que levou a Organização Mundial da Saúde decretar, em 11 de março de 2020, o quadro de pandemia.

Embora os humanos possam ser acometidos por diferentes coronavírus, todos demonstram ter sua origem em animais. Os coronavírus SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, HCoV-NL63 e HCoV-229E tiveram sua possível origem a partir do morcego, enquanto os HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 provavelmente derivaram de roedores¹¹ (Tabela 1, Figura 1).

Tabela 1. Coronavírus que infectam os humanos

VÍRUS	GÊNERO	DESCOBERTA	HOSPEDEIRO NATURAL	HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO	RECEPTOR
CoV-NL-63	<i>Alphacoronavirus</i>	1965	Morcego	Desconhecido	Enzima Conversora de Angeotecina 2
CoV-229E	<i>Alphacoronavirus</i>	1967	Morcego	Alpacas	Aminopectidase N
SARS-CoV	<i>Betacoronavirus</i>	2003	Morcego	Civeta da Palma Mascarada	Enzima Conversora de Angeotecina 2
CoV-OC43	<i>Betacoronavirus</i>	2004	Roedor	Gado	9-O-Acido Acetilsalicílico
CoV-HKU-1	<i>Betacoronavirus</i>	2005	Roedor	Desconhecido	9-O-Acido Acetilsalicílico
MARS-CoV	<i>Betacoronavirus</i>	2012	Morcego	Camelo e Dromedário	Dipeptidil Peptidase 4
SARS-CoV-2	<i>Betacoronavirus</i>	2019	Morcego	Desconhecido	Enzima Conversora de Angeotecina 2

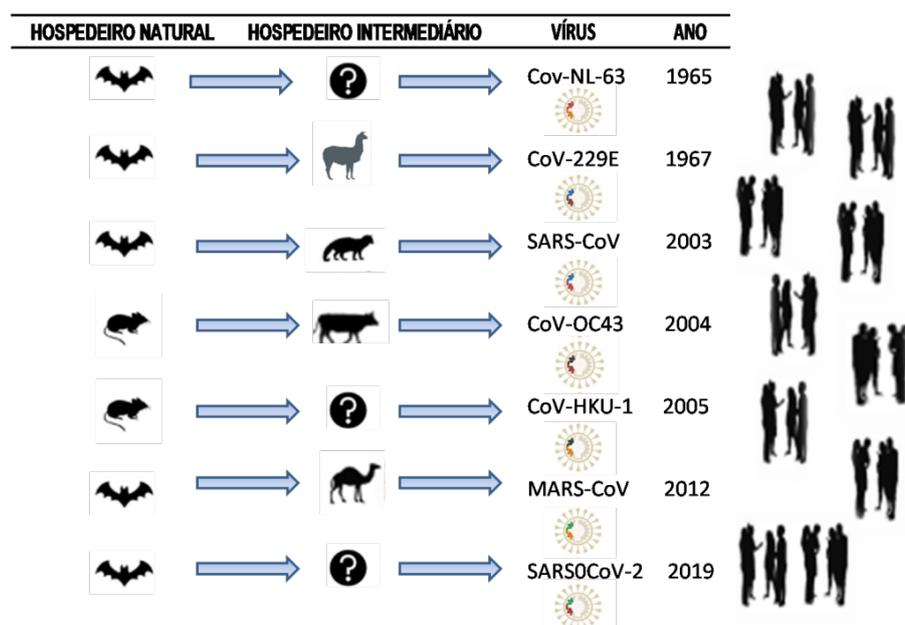


Figura 1. Ciclo de evolução dos subtipos de cepas do coronavírus ao longo dos anos¹¹

O SARS-CoV-2 tem o seu genoma composto por uma cadeia de fita simples de RNA de 29.9 kb (o maior genoma de RNA viral conhecido), sentido positivo, que interage com nucleoproteína¹². O genoma do SARS-CoV-2 possui um número variável (6 à 11) da fase de leitura aberta (ORFs, do inglês *open reading frames*) sendo que dois terços se localizam no primeiro ORF (ORF 1a/b) - o qual traduz duas poliproteínas (ppla e pplab), além de codificar 16 proteínas não estruturais. Os ORFs restantes codificam proteínas acessórias e estruturais. A parte restante do genoma codifica quatro proteínas estruturais que compõe o CoVs e as proteínas de membrana, proteínas de envelope, proteína de nucleocapsídeo, glicoproteína de superfície Spike e algumas proteínas acessórias que interferem na resposta imune inata do hospedeiro⁶ (Figura 2). A glicoproteína de superfície Spike desempenha um papel fundamental no processo de infecção por SARS-CoV-2, pois é responsável pelo reconhecimento do receptor celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), sendo, desta forma, fundamental no processo de tropismo ao hospedeiro e a capacidade de transmissão do vírus¹³. A glicoproteína de superfície Spike é funcionalmente dividida em dois domínios: S1 e S2 responsáveis, respectivamente, pelos processos de ligação ao receptor ACE2 e fusão a membrana celular. Já o domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2, normalmente, encontra-se localizado no domínio C-terminal de S1. Devido ao mecanismo de replicação viral do SARS-CoV-2 possuir uma alta frequência de recombinação e elevada taxa de mutação, além do processo de transmissão intra e

interespecíficas, o SARS-CoV-2 é capaz de dar origem a novas cepas de coronavírus³.

A infecção causada pelo coronavírus tem um período de incubação que pode variar de 2 à 5 dias. Após o período de incubação os pacientes infectados tendem a apresentar sintomas como febre alta (temperatura superior a 38,4°C), dor de cabeça e mialgias. Cerca de 10% à 20% dos pacientes apresenta um quadro de diarreia. Os sintomas respiratórios característicos como tosse seca, dispnéia e radiografia positiva do tórax passam a ser desenvolvidos vários dias após o início da doença, aproximadamente uma semana. Os grupos de indivíduos mais suscetíveis são os com mais de 65 anos de idade e/ou doenças subjacentes como hipertensão, diabetes, cardiopatias e doenças respiratórias. A maioria dos pacientes acometidos pelos sintomas respiratórios característicos tendem a desenvolver um quadro de pneumonia^{10,14}. Em casos mais graves os pacientes podem apresentar quadros de acidose metabólica, choque séptico, disfunção no processo de coagulação sanguínea e falência múltipla dos órgãos¹⁵.

Embora as células-tronco mesenquimais (CTMs) (Figura 2) já sejam conhecidas a algum tempo, sua biologia e ação terapêutica vêm se tornando, nas últimas décadas, objeto de intenso interesse por parte da comunidade científica. As CTMs emergiram na literatura devido ao seu elevado potencial imunomodulador e reparador os quais se apresentam aplicáveis ao campo da medicina. Atualmente sabe-se que todos os tecidos do corpo possuem o seu próprio reservatório de CTMs o qual é responsável pela homeostase do ambiente tecidual.

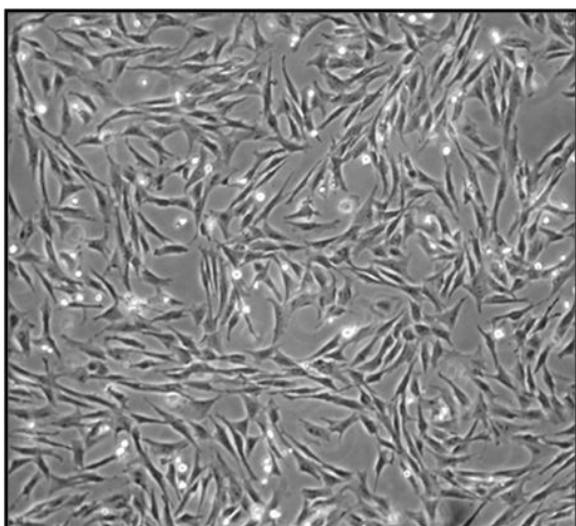


Figura 2. Aspecto morfológico fibroblastoide das células-tronco mesenquimais

As CTMs são caracterizadas por serem células indiferenciadas, fusiformes, longas e achatadas, apresentando uma morfologia fibroblastoide, habilidade de se aderir a superfícies poliméricas, elevado potencial de proliferação, capacidade de se diferenciar em linhagens osteogênica, condrogênica e adipogênicas. Além disso, mais de 95% das células devem expressar os marcadores de superfície CD105, CD73 e CD90 assim como menos de 2% devem expressar CD14, CD19, CD34, CD45 e HLA-DR. Devido ao seu potencial de expansão *in vitro*, capacidade de tratar lesões teciduais, manutenção de suas propriedades imunomodulatórias e de diferenciação, mesmo após longos períodos de criopreservação, as CTMs se apresentam como um recurso em potencial tanto para ensaios como para terapias clínicas. No entanto, a capacidade das CTMs de se auto-renovarem por tempo limitado *in vitro* e sua vida útil variar de espécie para espécie, é um importante fator a se considerar quando se pensa em uma abordagem terapêutica.

PERSPECTIVA TERAPÊUTICA

O sistema respiratório é constantemente exposto a vários fatores que tendem a alterar a homeostase pulmonar, a qual é mantida por meio da interação entre as células epiteliais alveolares e imunológicas presentes no microambiente pulmonar. Dentre os principais sintomas identificados em pacientes acometidos pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) podemos citar: febre, tosse seca, cansaço, perda de olfato ou paladar, diarreia, dores ou desconfortos, erupção cutânea, descoloração dos dedos das mãos ou dos pés e dificuldade de respirar. Entretanto a principal causa de morte em pacientes com infecções mais severas é a SDRA (Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda). A SDRA é um espectro mais grave da lesão pulmonar aguda (LPA) composto por um dano

alveolar difuso e por edema pulmonar não cardiogênico, caracterizado clinicamente por uma insuficiência respiratória hipoxêmica e presença de infiltrado pulmonar bilateral, sendo necessário uso de ventilador mecânico¹⁶. Nestes casos a fisiopatologia da SRDA é semelhante a uma pneumonia grave adquirida na comunidade causada por vírus e bactérias. Os pacientes que desenvolvem a forma severa da doença podem desenvolver uma síndrome de choque citocínico na qual há superprodução de citocinas pró-inflamatórias de reposta precoce, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), IL-6 e IL-1 β caracterizando uma síndrome que promove o aumento da hiperpermeabilidade vascular, falha de múltiplos órgãos e eventualmente a morte¹⁷.

Logo soluções terapêuticas que sejam imunomoduladoras ou anticitocinas se tornam viáveis para a estabilização do processo inflamatório como aplicação de imunoglobulinas intravenosas e uso esteroides¹⁸. O processo de reparação da lesão pulmonar é modulado por um conjunto de fatores como as metaloproteinases da matriz celular (MMPs), citocinas e fatores de crescimento produzidos pelas células epiteliais imunes residentes em pulmão, fibroblastos e condrócitos¹⁹.

Terapia com células-tronco

A terapia com células-tronco tem sido alvo de intensas pesquisas básicas, pré-clínicas e clínicas, tendo sido sua segurança e eficácia comprovada^{20,21}. As melhoras funcionais têm sido atribuídas principalmente aos efeitos imunomoduladores resultantes da secreção de fatores parácrinos por parte das CTMs, o que vem auxiliando na redução das taxas de morbidade e mortalidade de várias doenças. Devido à sua capacidade modular os processos de proliferação, ativação e funcionalidade das células do sistema imunológico, as CTMs surgem como uma abordagem terapêutica promissora para as doenças pulmonares agudas ou crônicas. Além disso, soma-se o potencial de se diferenciarem em células epiteliais alveolares do tipo II (EATII), como avaliado em experimentos *in vitro*^{22,23}.

Após serem infundidas no paciente, as CTMs iniciam sua ação parácrina por meio da secreção dos fatores de crescimento como o fator de crescimento de queratinócitos (KGF, do inglês *keratinocyte growth factor*), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) e fator de crescimento de hepatócito (HGF, do inglês *hepatocyte growth factor*) promovendo a regeneração das células epiteliais, proteção da permeabilidade vascular e prevenção da apoptose das células endoteliais de forma a promover o processo de reparação das células EATII. Além disso, as CTMs atuam de forma a reduzir a presença de neutrófilos, suprimir a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α e estimular a capacidade dos macrófagos alveolares de

produzir o fator anti-inflamatório IL-10²⁴⁻²⁷.

Em estudo piloto realizado pela equipe do Dr. Zhao, foram selecionados dez pacientes, quatro homens e seis mulheres com idade variando entre 45 e 75 anos de idade, confirmados para HCoV-19 por meio da técnica de RT-PCR, acometidos por um quadro de pneumonia decorrente da infecção por SARS-CoV-2, sendo sete submetidos a uma única administração endovenosa de CTMs humanas na concentração de 1×10^6 células por quilograma de peso corporal e três utilizados como placebo. Dentre os pacientes submetidos a infusão das CTMs, um apresentava um quadro crítico, quadro exibiam um quadro severo e dois um estado não severo da síndrome. Os três pacientes utilizados como controle, apresentavam um quadro severo da síndrome. Antes da infusão das CTMs os pacientes apresentavam um quadro de baixa saturação de oxigênio, febre alta ($38.5^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$), falta de ar, fraqueza, perda de apetite e pneumonia. No estudo os pacientes foram acompanhados pelo período de 14 dias tendo sido observado, após 2 à 4 dias, uma melhora significativa nos sintomas de todos os pacientes submetidos a aplicação das CTMs, sem a detecção de efeitos adversos. As análises das imagens do tórax demonstraram uma significativa redução da infiltração torácica. Já os resultados laboratoriais demonstraram uma diminuição significativa da citocina pró-inflamatória TNF- α e aumento dos níveis de IL-10, quando comparados com os pacientes tratados com terapia convencional. Observou-se um aumento da taxa de linfócitos periféricos com a restauração fenotípica das células T CD4⁺ e dendríticas e uma diminuição da proteína reativa-C. A maioria dos pacientes apresentou resultados negativos para os ácidos nucleicos SARS-CoV-2, via RT-PCR, a partir de uma semana após a infusão das CTMs. Os dados também demonstraram um aumento da expressão gênica de fatores anti-inflamatórios e tróficos como TGF- β , HGF, IL-10, LIF, GAL, NOA1, FGF, VEGF, EGF, BDNF e NGF nas CTMs comprovando a elevação de sua função moduladora²⁸.

REFERÊNCIAS

1. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966;1:76-7. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and Pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003. Epub 2016 Mar 21.
4. Jeffrey SK, Kenneth M. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S223-7, discussion S226. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.

Na China, foi realizado o estudo de caso de uma paciente de 65 anos de idade que, apesar da terapia intensiva a qual estava sendo submetida, permanecia em estado crítico após ter sido acometida pelo COVID-19. A paciente foi submetida a três infusões de 5×10^7 CTMs pela via endovenosa, com intervalo de três dias entre cada sessão. Quatro dias após sua primeira infusão celular, a paciente já estava fora do ventilador e conseguia andar. Os níveis de albumina sérica, CRP e ALT / AST diminuíram, assim como outros sinais vitais apresentaram uma melhora significativa. Todos os parâmetros medidos, incluindo a contagem de células T circulantes, neutrófilos e glóbulos brancos retornaram aos níveis normais - os linfócitos eram baixos, presumivelmente devido ao sequestro nos pulmões e tecidos inflamados. Não foram observados efeitos colaterais²⁹.

CONCLUSÃO

Embora sejam necessários estudos envolvendo um número maior de pacientes, os dados já publicados sugerem que as CTMs podem propiciar um tratamento seguro e eficaz para os pacientes que apresentam um quadro de pneumonia decorrente da infecção pelo SERS-CoV2. Os resultados têm como base a ação terapêutica das CTMs que visa inibir o sistema imunológico e promover o reparo tecidual. O fato das CTMs se mostrarem negativas para ACE2 indica que, após serem infundidas no paciente, as CTMs permanecem livres de uma possível infecção pelo SERS-CoV2. Após sua infusão, parte das CTMs tendem a se acumular nos pulmões melhorando o microambiente pulmonar, protegendo as células epiteliais dos alvéolos e prevenindo fibrose pulmonar de forma a restaurar a função dos pulmões. Desta forma as CTMs, por meio dos processos seguros e eficazes de supressão dos processos inflamatórios e reparação do tecido pulmonar, surgem como uma promissora abordagem terapêutica no que tange o tratamento de doenças respiratórias.

5. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Cramer G, Hu Z, Zhang H. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310(5748):676-9. doi: 10.1126/science.1118391.
6. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
7. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
8. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):752-61. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.

9. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [cited 2019 Nov 1]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov>.
10. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
11. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol*. 2017;25:35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001.
12. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
13. Chen S. Coronavirus: critically ill Chinese patient saved by stem cell therapy, study says. *South China Morning Post*, March 2, 2020 [cited March 18, 2020]. Available from: www.scmp.com/news/china/society/article/3053080/coronavirus-criticallyill-chinese-patient-saved-stem-cell.
14. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-7. doi: 10.1002/jmv.25689.
15. Guo YR, Cao Q, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res*. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
16. Barbas CSV, Matos GFJ. Síndrome do desconforto respiratório agudo: definição. *Pulmão (Rio de Janeiro)*. 2011;20(1):1-6. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2011/n_01/01.pdf.
17. Ricardo JJ, Ari M. COVID-19 Cytokine storm the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 27;S2213-2600(20)30216-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
18. Mehta P, McAuley P, Brown M, Sanchez E, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
19. O'Dwyer DN, Gurczynski SJ, Moore BB. Pulmonary immunity and extracellular matrix interactions. *Matrix Biol*. 2018;73:122-34. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.003.
20. Alessandrini M, Preynat-Seauve O, De Bruin K, Pepper MS. Stem cell therapy for neurological disorders. *S Afr Med J*. 2019;109(8b):70-7. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009.
21. Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Jan 31. doi: 10.1007/s00167-020-05859-z.
22. Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, Stojkovic M. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immunemediated diseases. *Stem Cell Rev*. 2015;11(2):280-7. doi: 10.1007/s12015-014-9583-3.
23. Xu T, Zhang Y, Chang P, Gong S, Shao L, Dong L. Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):18. doi: 10.1186/s13287-018-0776-6.
24. Lee JW, Fang X, Gupta N, Serikov V, Matthay MA. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16357-62. doi: 10.1073/pnas.0907996106.
25. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, Robey PG, Leelahavanichkul K, Koller BH, Brown JM, Hu X, Jelinek I, Star RA, Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [published correction appears in *Nat Med*. 2009 Apr;15(4):462]. *Nat Med*. 2009;15(1):42-9. doi: 10.1038/nm.1905.
26. Hu S, Li J, Xu X, Liu A, He H, Xu J, Chen Q, Liu S, Liu L, Qiu H, Yang Y. The hepatocyte growth factor-expressing character for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide in vivo. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):66. doi: 10.1186/s13287-016-0320-5.
27. Yang Y, Hu S, Xu X, Li J, Liu A, Han J, Liu S, Liu L, Qiu H. The vascular endothelial growth factors-expressing character of mesenchymal stem cells plays a positive role in treatment of acute lung injury in vivo. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:2347938. doi: 10.1155/2016/2347938.
28. 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*. 2020;11:216-28. doi: 10.14336/AD.2020.0228.
29. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, Li J, Yu C, Nie F, Ma Z, Yang M, Nie P, Qian C. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv* 2020. Available from: <http://chinaxiv.org/user/download.htm?id=30285>.

Recebido: 28.04.2020

Aceito: 09.06.2020