

## Utilização do secretoma como uma terapia regenerativa acelular no tratamento da pneumonia decorrente da infecção pela SARS-CoV-2 (COVID-19)

### *Use of secretome as an acellular regenerative therapy in the treatment of pneumonia resulting from infection by SARS-CoV-2 (COVID-19)*

Enrico Jardim Clemente Santos<sup>1</sup>, Angela Mazzeo<sup>2</sup>

Santos JCS, Mazzeo. Utilização do secretoma como uma terapia regenerativa acelular no tratamento da pneumonia decorrente da infecção pela SARS-CoV-2 (COVID-19) / *Use of secretome as an acellular regenerative therapy in the treatment of pneumonia resulting from infection by SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Rev Med (São Paulo). 2023 nov.-dez.;102(6):e-210936.

**RESUMO:** O campo da ciência relacionado a biologia das células-tronco tem se mostrado extremamente promissora nos últimos anos. Dentre os diversos ramos, a abordagem terapêutica que envolve as moléculas bioativas secretadas pelas células-tronco mesenquimais (CTMs) mais comumente chamado de secretoma, vem sendo alvo de especial atenção. O fato de ser uma abordagem acelular tem levado os pesquisadores a torná-la mais eficaz. Dentre os possíveis alvos estão as lesões respiratórias na qual se inclui a pneumonia característica clínica decorrente da infecção por coronavírus (CoVs). Neste trabalho abordamos o estado da arte e o potencial terapêutico do secretoma no tratamento de pacientes acometidos por pneumonia em decorrência da infecção pela SARS-CoV-2 (severa síndrome respiratória aguda derivada do coronavírus 2).

**PALAVRAS-CHAVE:** SARS-CoV-2; Coronavírus; Células-tronco mesenquimais; Secretoma; Pneumonia.

**ABSTRACT:** The field of science related to stem cell biology has been extremely promising in recent years. Among the various branches, the therapeutic approach that involves the bioactive molecules secreted by the mesenchymal stem cells (MSCs) more commonly called the secretome, has been the subject of special attention. The fact that it is an acellular approach has led researchers to make it more effective. Among the possible targets are respiratory injuries in which yours includes the characteristic clinical pneumonia resulting from coronavirus infection (CoVs). In this work we address the state of the art and the therapeutic potential of the secretome in the treatment of patients affected by pneumonia due to infection by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome derived from coronavirus 2).

**KEY WORDS:** SARS-CoV-2; Coronavirus; Mesenchymal stem cells; Secretome; Pneumonia.

<sup>1</sup> CELLTROVET, São Paulo, SP. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0869-3342>. Email: [enrico@celltrovet.com.br](mailto:enrico@celltrovet.com.br).

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8483-5002>. Email: [amazzeo@usp.br](mailto:amazzeo@usp.br).

**Endereço para correspondência:** Enrico Jardim Clemente Santos. Rua José Piragibe 228/11a – Vila Indiana, São Paulo/SP, Brasil. CEP: 05585-040. Email: [enricosantos@celltrovet.com.br](mailto:enricosantos@celltrovet.com.br).

## INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, a síndrome respiratória aguda grave corona virus 2 (SARS-CoV-2), responsável pelo surto da doença coronavírus 2019 (COVID-19), vem se espalhando rapidamente pelo mundo o que levou a Organização Mundial da Saúde declarar a existência de uma pandemia global do coronavírus<sup>1</sup>.

O Coronavírus (CoVs) é um vírus pertencente à família *Coronaviridae* a qual é composta pelos gêneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*, estando geralmente associado a doenças respiratórias e infecções

gastrointestinais. O CoVs foi identificado em diversas espécies dentre as quais felinos, caninos, equinos, bovinos, suínos, roedores, camelos, morcegos, civetas, humanos, dentre outros animais e espécies aviárias.

O coronavírus em humanos (HCoVs) o qual apresenta o morcego como hospedeiro natural, foi inicialmente descrito, em 1965, por Tyrrell and Bynoe, a partir de crianças e adultos que apresentavam quadros de infecção respiratória. Posteriormente o HCoVs foi classificado com pertencentes aos gêneros *Alphacoronavirus* (CoV-NL63 e CoV-229E) e *Betacoronavirus* (SARS-CoV, CoV-OC43, CoV-HKU1, MERS-CoV e SARS-CoV)(Tabela 1)<sup>2,3</sup>.

**Tabela 1** - Tipos de coronavírus que infectam humanos

VÍRUS	GÊNERO	DESCOBERTA	HOSPEDEIRO NATURAL	HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO
CoV-NL-63	<i>Alphacoronavirus</i>	1965	Morcego	Desconhecido
CoV-229E	<i>Alphacoronavirus</i>	1967	Morcego	Alpacas
SARS-CoV	<i>Betacoronavirus</i>	2003	Morcego	Civeta da Palma Mascarada
CoV-OC43	<i>Betacoronavirus</i>	2004	Roedor	Gado
CoV-HKU-1	<i>Betacoronavirus</i>	2005	Roedor	Desconhecido
MARS-CoV	<i>Betacoronavirus</i>	2012	Morcego	Camelo e Dromedário
SARS-CoV-2	<i>Betacoronavirus</i>	2019	Morcego	Desconhecido

Em fevereiro de 2003, foi identificado na província de Guangdong, sul da China, um novo HCoVs o qual tem o morcego como seu hospedeiro natural e a civeta da palma mascarada como hospedeiro intermediário. Este HCoV acabou por ser denominado de SARS-CoV (severa síndrome respiratória aguda derivada do coronavírus) uma vez que foi responsável por dar origem a uma severa doença respiratória. Esta é marcada inicialmente por sintomas sistêmicos como dor muscular, dor de cabeça e febre, seguida em 2 a 14 dias pelo aparecimento de sintomas respiratórios, principalmente tosse, dispneia, pneumonia e diminuição no número de linfócitos que circulam no sangue<sup>4,5</sup>. A SARS-CoV acabou por resultar em uma epidemia com 8098 casos relatados e 774 óbitos (taxa de letalidade de 9,5%). Os casos de SARS-CoV foram identificados em 29 países os quais se encontram localizados na Europa, Ásia, América do Norte e América do Sul<sup>6</sup>. Como o possível foco disseminador foi o mercado local em Guangdong, onde são comercializados animais silvestres vivos ou abatidos, acredita-se que o vírus da SARS-CoV tenha atravessado a barreira xenográfica do civeta da palma mascarada para os seres humanos por meio do consumo de carne. Segundo Organização Mundial da Saúde, até 1 de Outubro de 2022, foram confirmados 619.770.633 com 6.539.058 óbitos (taxa de letalidade de 1%)<sup>7</sup>.

No ano de 2012 um novo HCoVs do gênero *Betacoronavirus* foi isolado na Arábia Saudita sendo denominado de MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio). O MERS-CoV apresenta como hospedeiro natural o morcego tendo como hospedeiro intermediário camelos e dromedários. A MERS é uma doença que apresenta como sintomas febre, tosse, falta de ar, arrepios, dores no corpo, sensação geral de mal-estar, diarreia, náusea e vômito. Complicações graves podem resultar em falência de órgãos, particularmente insuficiência renal e pneumonia<sup>8,9</sup>. Dados da Organização Mundial da Saúde, até 12

de Maio de 2022, relataram que 2591 casos foram confirmados com 894 óbitos (taxa de letalidade de 34,5%)<sup>10</sup>.

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na República Popular da China. Embora pouco conhecida no ocidente, Wuhan conta com quatro parques de desenvolvimento científico e tecnológico, mais de 350 institutos de pesquisa, 1.656 empresas de alta tecnologia e numerosas incubadoras de empresas, além de manter em sua localização o maior banco de vírus da Ásia o Centro de Chinês para Coleção de Culturas de Vírus, no Instituto de Virologia de Wuhan (WIV), considerado o mais importante centro de coleção de culturas do país.

Os primeiros casos tiveram origem no mercado de frutos do mar da cidade de Wuhan, com sua incidência aumentada de forma exponencial nas primeiras semanas. Em 7 de janeiro de 2020, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China confirmou a existência de uma nova cepa de HCoVs, gênero *Betacoronavirus*, a qual foi denominada de SARS-CoV-2<sup>11</sup>. Em apenas três meses, a SARS-CoV-2 se disseminou por todo o mundo o que levou Organização Mundial da Saúde decretar, em 11 de março de 2020, um quadro de pandemia global<sup>1</sup>. Atualmente acredita-se que o hospedeiro natural da SARS-CoV-2 seja o morcego estando o hospedeiro intermediário indefinido.

O quadro clínico da SARS-CoV-2 tem um período de incubação que normalmente varia entre 2 à 5 dias. Os pacientes infectados tendem a apresentar sintomas como febre alta, dor de cabeça e mialgias. Os sintomas respiratórios como tosse seca, dispneia e radiografia positiva do tórax normalmente se desenvolvem uma semana após o início da doença. Os grupos mais suscetíveis são os compostos por indivíduos com mais de 65 anos de idade e/ou doenças subjacentes como hipertensão,

cardiopatas, diabete, doença renal e doenças respiratórias como a pneumonia<sup>12,13</sup>. Em casos mais graves os pacientes podem apresentar quadros de disfunção no processo de coagulação sanguínea, choque séptico, acidose metabólica e falência múltipla dos órgãos<sup>14</sup>. Dados têm demonstrado que: 30% dos pacientes são assintomáticos; 55% apresentam sintomas leves ou moderados como febre, tosse seca, dor de cabeça, cansaço e leve dificuldade em respirar; 10 % demonstram ter um quadro grave, o qual atinge em média uma taxa de mortalidade de 15%. O quadro grave é constituído por dispnéia, saturação sanguínea

de oxigênio inferior a 93% em estado de repouso, taxa de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 300 mmHg, frequência respiratória superior a 30/min alcançando mais de 50% de infiltrado pulmonar em um período de 24 à 48 horas; e 5% apresentam sintomas críticos como septicemia, necessidade de ventilação mecânica, falha ou disfunção múltipla dos órgãos necessitando de serem encaminhados para a Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Este quadro apresenta uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50%<sup>15-18</sup>.

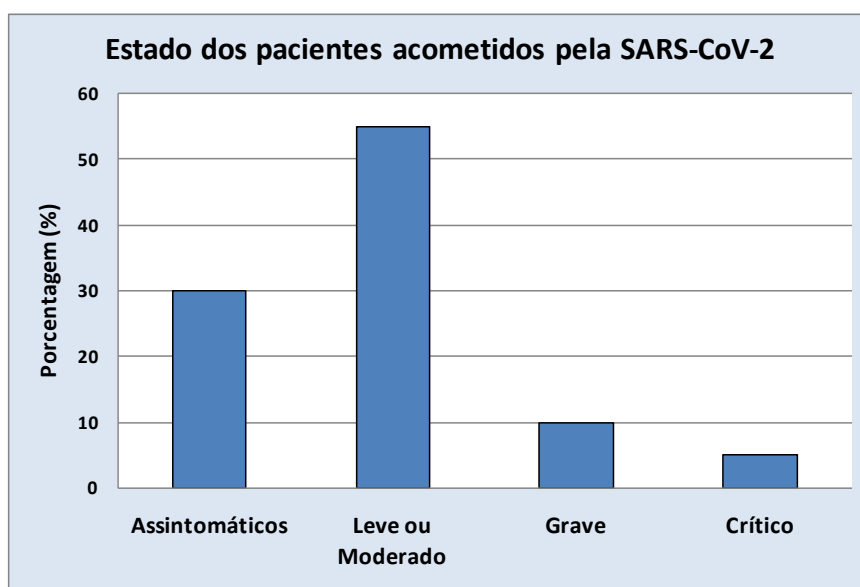


Gráfico 1 - Taxas dos pacientes acometidos pela SARS-CoV-2 <sup>13-16</sup>

## MÉTODO

O presente estudo caracteriza-se por ter sido realizado a partir de uma pesquisa bibliográfica de cunho exploratório e descritivo junto a bases científicas de dados indexadas nas bases Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Para a busca, foi realizado o recorte temporal de publicação entre os anos de 2003 a 2022, utilizando as seguintes palavras-chaves: secretoma, COVID-19 e células-tronco mesenquimais.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

O genoma da SARS-CoV-2 é composto por uma fita simples de RNA de 29.9 kb, sentido positivo, a qual interage com nucleoproteína <sup>19</sup>. 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 estruturais e acessórias. A parte restante do genoma codifica quatro proteínas estruturais que compõe a SARS-CoV-2 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 hospedeiro<sup>20</sup>. A glicoproteína de superfície Spike, fundamental no processo de infecção por SARS-CoV-2, é funcionalmente dividida em dois domínios: S1, responsável pelos processos de ligação ao receptor ACE2 e S2, responsável pela fusão a membrana celular. Já o domínio de ligação ao receptor (RBD) da SARS-CoV-2, normalmente, encontra-se localizado no domínio C-terminal de S1. A glicoproteína de superfície Spike é responsável pelo reconhecimento do receptor celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), fundamental no processo de tropismo ao hospedeiro e a capacidade de transmissão do vírus. Em função do mecanismo de replicação viral da SARS-CoV-2 possuir uma alta frequência de recombinação, elevada taxa de mutação e processo de transmissão intra e interespecíficas, a SARS-CoV-2 é capaz de dar origem a novas cepas de coronavírus<sup>21</sup>.

A ACE2 encontra-se amplamente presente tanto nas células alveolares tipo 2 como no endotélio capilar dos pulmões além de diversos outros órgãos como rim, fígado, aparelho cardiovascular e trato gastrointestinal. Entretanto, por serem os pulmões o primeiro órgão a ser infectado acredita-se que, devido a sua baixa taxa de regeneração, os mesmos sejam extremamente afetados pela SARS-CoV-2<sup>22</sup>.

As CTMs (células-tronco mesenquimais) são definidas como uma população celular não especializada, longas e achatadas, apresentando uma morfologia fibroblástóide, habilidade de se aderir a superfícies poliméricas, elevado potencial de proliferação, capazes de se auto-renovarem dando origem, de acordo com o microambiente onde se encontram, a múltiplas linhagens celulares<sup>23</sup>. Em reunião realizada pelo Comitê de Células-Tronco Mesenquimais e Teciduais da Sociedade Internacional para Terapia Celular, em 2006, determinou-se as características mínimas que as linhagens celulares humanas, obtidas a partir de diferentes fontes, devem apresentar para serem classificadas como CTMs: (a) células aderentes a plástico quando mantidas em condições de cultura padrão; (b) expressão de CD105, CD73 e CD90, e falta de expressão de CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79a ou CD19 e HLA-DR e (c) capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vitro*<sup>24</sup>.

Presentes em todos os tecidos que constituem o organismo, as CTMs são responsáveis pela manutenção da homeostase e dos processos reparativos do microambiente celular dos tecidos injuriados. Estes ocorrem por meio da diferenciação celular, modulação do sistema imunológico, ação supressora das respostas imunológicas inata e adaptativa, renovação celular, ação anti-apoptótica por meio da prevenção da morte celular via restauração do microambiente local, produção de proteínas inibidoras de apoptose e diminuição da expressão de proteínas apoptóticas, inibição do estresse oxidativo, responsável por

ocasionar redução na taxa de proliferação celular, aumentar a senescência e inibir o efeito imunomodulatório das CTMs, ação angiogênica na qual novos vasos sanguíneos surgem a partir de vasos pré-existente e ação anti-fibrótica, responsável por reduzir a formação de cicatrizes<sup>25</sup>.

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. Entretanto, para que as CTMs exerçam seu papel de forma satisfatória, alguns fatores devem ser considerados, pois influenciam diretamente no potencial terapêutico das mesmas. Dentre estes estão a qualidade das células a serem utilizadas, integridade celular, capacidade de se auto-renovarem, *in vitro*, por tempo limitado, potencial de diferenciação, idade do doador, características clínicas, taxa senescência, função parácrina além do fato de sua vida útil variar de espécie para espécie.

Estudos têm demonstrado os benefícios das moléculas bioativas secretadas pelas CTMs. Estas regulam, por meio da ação de mediadores parácrinos ou endócrinos, os inúmeros processos fisiológicos existentes no organismo (Tabela 2). Desta forma as moléculas bioativas secretadas pelas CTMs, mais conhecidas como secretoma, vêm atraindo a atenção dos pesquisadores devido ao seu potencial de utilização nos processos de reparo e regeneração de tecidos<sup>26-29</sup>.

**Tabela 2** - Moléculas bioativas secretadas pelas CTMs as quais exercem efeitos mediadores via ação parácrina ou endócrina.

ANGIOGÊNESE	ANTI-APOPTOSE	ANG-1	ANTI-OXIDANTE	IMUNOMODULAÇÃO	PROLIFERAÇÃO	QUIMIOTAXIA
Ang-1	FGF	Ang-1	HO-1	H0-1	FGF	CCLs
FGF	GM-CSF	FGF	IL1 $\beta$	IDO	HGF	CXCLs
HGF	HGF	HGF	STC-1	IL-1ra	IGF-1	G-CSF
IGF-1	IGF-1	KGF		IL-6	KGF	LIF
IL-6	IL-6	MMPs		IL-10	PDGF	M-CSF
MCP-1	STC-1	TIMP-1		LIF	VEGF	MCP-1
PDGF				PGE2		SDF-1
VEGF				STC-1		
				TGF- $\beta$		
				TSG-6		

Angioproteína - 1 (Ang-1, do inglês *angiopoietin-1*); Ligante de quimiocina (CCL, do inglês *chemokine ligand*); Ligante de quimiocina modificada C-X-C (CXCL, do inglês *chemokine (C-X-C motif) ligand*); Fator de crescimento de fibroblasto (FGF, do inglês *fibroblast growth factor*); fator de crescimento de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF, do inglês *granulocyte monocyte colony stimulating factor*); fator de crescimento de hepatócito (HGF, do inglês *hepatocyte growth factor*); Heme oxygenase-1 (HO-1, do inglês *hemoxygenase - 1*); indoleamina - 2,3 dioxigenase (IDO, do inglês *indoleamine 2,3-dioxygenase*); Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, do inglês *insulin like growth factor - 1*); Interleucina (IL, do inglês *interleukin*); receptor antagonista da interleucina 1 (IL-1Ra, do inglês *IL-1 receptor antagonist*); fator de crescimento de queratinócitos (KGF, do inglês *keratinocyte growth factor*); fator inibidor de leucemia (LIF, do inglês *leukemia inhibitory factor*); catelicidina derivada de humano (LL-37, do inglês *human cathelicidin*); metaloproteinase (MMP, do inglês *metalloproteinase*); proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, do inglês *monocyte chemoattractant protein - 1*); fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF, do inglês *platelet derived growth factor*); prostaglandina E2 (PGE2, do inglês *prostaglandin E2*); Fator derivado de estroma 1 (SDF-1, do inglês *stem cell-derived factor-1*); Estaniocalcina - 1 (STC-1, do inglês *stanniocalcin - 1*); inibidor tecidual de metaloproteinase - 1 (TIMP-1, do inglês *tissue inhibitor of metalloproteinase 1*); Fator de transformação do crescimento -  $\beta$  (TGF- $\beta$ , do inglês *transforming growth factor -  $\beta$* ); Gene 6 induzido pelo Fator de Necrose Tumoral (TSG-6, do inglês *tumor necrosis factor-stimulated gene 6*) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*).

O secretoma pode ser definido como um conjunto de moléculas secretadas no espaço extracelular em resposta específica a alterações fisiológicas ou condições patológicas do ambiente celular. Dentre as biomoléculas que podem constituir o secretoma estão as proteínas solúveis, microRNAs, fatores de crescimento, antioxidantes, ácidos nucleicos, lipídeos e vesículas extracelulares (VE (microparticulas, corpos apoptóticos e exossomos))<sup>30</sup>.

A utilização terapêutica do secretoma derivado das CTMs (S-CTMs) apresenta inúmeras vantagens sobre a abordagem celular tradicional dentre as quais: 1. O secretoma pode ser avaliado quanto à sua dosagem, segurança e eficácia de forma semelhante aos agentes farmacêuticos convencionais; 2. Sua utilização clínica é mais econômica e prática uma vez que evita a realização dos processos de coleta de material para isolamento das CTMs; 3. A aplicação do secretoma otimiza a segurança terapêutica pois evita o transplante de populações de células vivas evitando questões como compatibilidade imunológica, transmissão de infecções, tumorigenicidade e possível geração de embolia; 4. O produto biológico obtido pode ter sua composição molecular alterada de forma a melhorar o efeito terapêutico do secretome. Para tal o cultivo das CTMs podem ser submetidos a ambientes específicos como o crescimento tridimensional, que regula positivamente a produção de fatores anti-tumorais e anti-inflamatórios, condição de hipóxia, o que aumenta a produção de fatores de crescimento e moléculas anti-inflamatórias, estímulos pró-inflamatórios, que induzem maior secreção de fatores relacionados à imunidade, e engenharia de microparticulas; 5. Impossibilidade de gerar tumores endógenos, pois não possuem potencial de auto-replicação característicos das CTMs; 6. Baixa possibilidade de formação de êmbolos após a infusão pela via endovenosa; 7. A otimização da produção do secretoma pode ser obtida por meio do estabelecimento de condições laboratoriais específicas, redução de custos e minimização do tempo de produção e elevação da mesma; 8. O armazenamento pode ser realizado com menos custos e sem a utilização de agentes criopreservantes potencialmente tóxicos para as células; 9. O armazenamento pode ser efetuado por longos períodos sem a perda de seu potencial terapêutico; e 10. É ideal para intervenções terapêuticas emergenciais.

## PERSPECTIVA TERAPÊUTICA

O sistema respiratório é constantemente exposto a diversos fatores responsáveis por alterar a homeostase pulmonar, a qual é mantida por meio da interação entre as células epiteliais alveolares e imunológicas presentes no microambiente pulmonar. A lesão pulmonar aguda (LPA) resultante da infecção pela SARS-CoV-2 é responsável por causar dano alveolar difuso e edema pulmonar não cardiogênico, caracterizado clinicamente por uma insuficiência respiratória hipoxêmica e presença de infiltrado pulmonar bilateral, sendo necessário uso de ventilador mecânico<sup>31</sup>. Nestes casos a fisiopatologia da SRDA (Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda) é um dos aspectos mais grave que acometem os pacientes infectados pela SARS-CoV-2 sendo semelhante a uma pneumonia grave adquirida na comunidade, causada por vírus e bactérias. Os pacientes que desenvolvem

a forma severa da doença podem apresentar sintomas como choque citocínico no qual há superprodução de citocinas pró-inflamatórias de reposta precoce, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-1 $\beta$  caracterizando uma síndrome que promove o aumento da hiperpermeabilidade vascular, falha de múltiplos órgãos e eventualmente a morte<sup>32</sup>.

Logo soluções terapêuticas que sejam imunomoduladoras ou anti-citocínicas se tornam atraentes visando a estabilização do processo inflamatório como a aplicação de imunoglobulinas intravenosas e uso esteroides<sup>33</sup>. 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 condrócitos<sup>34</sup>.

Diversos estudos experimentais e clínicos têm sido realizados utilizando o potencial terapêutico das CTMs de forma segura e eficaz. Entretanto, questões relacionadas ao processo de diferenciação indesejada, das CTMs transplantadas, ainda continua a ser um problema a ser solucionado. Breitbart e colaboradores observaram a formação de estruturas encapsuladas contendo calcificações e ossificações no tecido cardíaco de camundongos após as CTMs terem sido injetadas na região infartada, sugerindo que um processo de diferenciação osteogênica ocorreu a partir das células transplantadas<sup>35</sup>. Liao e colaboradores, após as CTMs terem sido transplantadas em ratos hiperlipidêmicos, relataram a calcificação na região lesionada da aorta abdominal<sup>36</sup>. O secretoma vem apresentando efeitos terapêuticos semelhantes aos obtidos em pacientes submetidos ao transplante com CTMs. Tal fato leva o secretoma a ser uma abordagem terapêutica mais segura, ou seja, que transpõe o problema relacionado diferenciação indesejada<sup>37-40</sup>.

Os efeitos benéficos obtidos a partir da terapia baseada no secretoma vêm sendo demonstrado em diversos modelos experimentais relacionados a doenças respiratórias. Dentre estas temos a hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar idiopática (FPI), síndrome da lesão pulmonar aguda (SLPA), asma, pneumonia<sup>41-46</sup>. A terapia por meio do secretoma tem se mostrado interessante devido às suas propriedades anti-microbiana, anti-oxidante, efeitos pró e anti-inflamatórios, aumento da atividade fagocítica, redução da fibrose pulmonar, efeito anti-apoptótico além de induzir o processo de reparação e regeneração do epitélio alveolar injuriado<sup>47-48</sup>. Tendo em vista o potencial terapêutico do secretoma em diferentes tipos de patologias, inclusive as relacionadas ao sistema respiratório, o mesmo surge como uma perspectiva terapêutica promissora para o tratamento da pneumonia decorrente da infecção pela SARS-CoV-2<sup>48</sup>.

Dentre os diversos sintomas decorrentes da infecção pela SARS-CoV-2 a pneumonia é um dos mais relevantes, sendo em alguns casos, necessária a implementação da oxigenioterapia baseada na ventilação mecânica. Segundo Monsel e colaboradores a administração de moléculas bioativas secretadas pelas CTMs em camundongos acometidos por um quadro de pneumonia bacteriana reduziu o processo inflamatório e a carga bacteriana resultando em uma maior taxa de sobrevivência dos animais. O efeito anti-microbiano foi parcialmente atribuído ao aumento da fagocitose de bactérias por monócitos enquanto diminuiu a

secreção citocinas pró-inflamatórias assim como o aumento dos níveis intracelulares de ATP nas células epiteliais alveolares do tipo 2 que foram lesionadas<sup>49</sup>.

Putra e colaboradores realizaram um estudo envolvendo a utilização terapêutica do S-CTMs em três pacientes que apresentavam quadros graves de COVID-19. Os pacientes se encontravam internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de três hospitais diferentes na Indonésia, tendo sido submetidos aos tratamentos convencionais, para a condição grave da infecção por COVID-19, além de nova terapia com secretoma<sup>50</sup>.

O primeiro paciente, homem indonésio de 54 anos com hipertensão grave, foi diagnosticado com COVID-19 em 28 de agosto de 2020 e internado com quadro de tosse e dispneia. Os exames iniciais apresentaram temperatura de 36°C, pulso de 102/min, taxa respiratória de 32/min e pressão arterial de 200/100. A análise da gasometria arterial mostrou diminuição da saturação de oxihemoglobina ( $SpO_2=80,6\%$ ; referência normal: 95-100%), pressão parcial de  $CO_2$  ( $PaCO_2=22,9$  mmHg; referência normal: 38-42 mmHg), pressão parcial de oxigênio ( $PO_2=37,6$  mmHg; referência normal: 70-99 mmHg) e  $HCO_3^-$  (18,9 mmol/L; referência normal: 22-29 mmol/L). Os dados laboratoriais relataram aumento da contagem de glóbulos brancos (WBC) ( $17,2 \times 10^9/L$ ; referência normal:  $4-10 \times 10^9/L$ ), monócitos (9%; referência normal: 2-8%) e redução na contagem de linfócitos (15%; referência normal: 20-40%). Em 29 de agosto de 2020, o D-Dimer apresentou-se elevado (1.540 ng/mL; referência normal: 0-231 ng/mL) com aumento da proteína C-reativa (CRP, 61,7 mg/dL; referência normal: 0-8,1 mg/L). O raio-X do tórax mostrou broncopneumonia com opacidades bilaterais (GGOs) e condição de cardiomegalia. Nos dias 30 e 31 de agosto de 2020 o paciente foi submetido a três infusões de 1 mL de S-CTMs, durante o intervalo de 12 horas, pela via intramuscular na região deltoide, além do tratamento padrão. Em 4 de setembro de 2020, verificou-se a elevação dos índices de  $SpO_2$  (99,6%),  $PaCO_2$  (36,2 mmHg),  $PO_2$  (198,7 mmHg) e  $HCO_3^-$  (24,7 mmol/L). Os dados laboratoriais mostraram contagem normal de WBC ( $7,4 \times 10^9/L$ ), monócitos (5%) e linfócitos (20%) enquanto os níveis de D-dimer e CRP se mostram reduzidos à 1.297 ng/mL e 2,33 mg/dL, respectivamente. A radiografia do tórax apresentou um quadro broncopneumonia com condição cardiomegalia. Em 10 de setembro, o paciente apresentou-se negativo para infecção covid-19. A radiografia do tórax apresentou melhora significativa sem broncopneumonia e cardiomegalia tenham sido observadas. O D-Dimer se mostrou reduzido (384 ng/mL), e o CRP em sua taxa de normalidade (0,31 mg/dL). No dia 20 de setembro, o paciente o recebeu alta da UTI uma vez que não apresentava quadro tosse e dispneia além da  $SpO_2$  ter atingida os índices de normalidade (98,7%).

O segundo paciente, indonésio de 53 anos com diabetes mellitus tipo 2, foi diagnosticado com COVID-19 em 16 de novembro de 2020 com quadro de tosse, dispneia, dor no peito e fadiga. A radiografia do tórax revelou um quadro de cardiomegalia com edema pulmonar, GGOs bilaterais, alongamento e aterosclerose de aorta. A análise do gás sanguíneo mostrou  $PaCO_2$  (29,9 mmHg),  $PO_2$  (177,1 mmHg) e  $HCO_3^-$  (20,8 mmol/L), porém com os índices  $SpO_2$  ainda normais (98%). Em 21 de novembro, ocorreu a redução do  $SpO_2$  (90,6%) e  $PO_2$  (57,5

mmHg). Os dados laboratoriais apresentaram contagem normal de WBC ( $6,02 \times 10^9/L$ ), aumento de neutrófilos (81%, referência normal: 50-70%) e monócitos (9%) além de uma diminuição dos índices de linfócitos (10%). Foi observado um aumento nos valores do D-Dimer (880 ng/mL), CRP (160 mg/L) e glicose plasmática em jejum (FPG, 398 mg/dL; referência normal: 70-140 mg/dL). O paciente foi submetido a quatro infusões de 1 mL de S-CTMs, durante o intervalo de 12 horas, pela via intramuscular na região deltoide nos dias 21 e 22 de novembro de 2020, além do tratamento padrão. 6 horas após a quarta infusão de S-CTMs foi detectado um aumento nos índices de  $SpO_2$  (98,7%),  $PO_2$  (138,5 mmHg), pH (7.509) e  $HCO_3^-$  (29,7 mmol/L). Em 22 de novembro, a radiografia do tórax mostrou uma melhora significativa com mínima infiltração pulmonar. Em 23 de novembro, a  $SpO_2$  (95,9%),  $PaCO_2$  (36,1 mmHg) e  $PO_2$  (71,5 mmHg) apresentavam-se normais. Os dados laboratoriais mostraram um aumento na contagem de neutrófilos (85%), normalização na de monócitos (6%) e redução na de linfócitos (9%) assim como o de D-Dimer (660 ng/mL), glicose plasmática em jejum (277 mg/dL) e CRP (5,12 mg/dL). Em 5 de dezembro, o paciente não apresentava mais quadro de tosse, dispneia, dor no peito ou fadiga tendo o  $SpO_2$  atingido a concentração de 99,2%. Em 28 de dezembro, a radiografia do tórax mostrou fisiologia cardíaca e pulmonar normais assim como os dados laboratoriais apresentaram contagens normais de neutrófilos (57%) e linfócitos (27%) e aumento na de monócitos (11%).

O terceiro paciente, homem indonésio de 72 anos com hipertensão leve, insuficiência hepática, sequelas de derrame e talassemia foi diagnosticado com COVID-19 em 16 de dezembro de 2020 e internado com quadro de dor abdominal, diarreia, anosmia, tosse e dor de garganta. Os exames preliminares demonstraram um quadro de temperatura de 37,3°C, pulso de 82/min, taxa respiratória de 24/min, pressão arterial de 140/90 mmHg,  $SpO_2$  de 97%, radiografia do tórax com GGOs bilaterais, redução na contagem de WBC ( $3,1 \times 10^9/L$ ), aumento na contagem de monócitos (18,8%) e de neutrófilos (53,4%) além de linfócitos (26,8%) normais. Em 23 de dezembro o paciente apresentou uma piora em seu quadro de dispneia tendo a análise do gás sanguíneo revelado redução na saturação de oxigênio (85%) além de diminuição do  $PaCO_2$  (30 mmHg),  $PO_2$  (49 mmHg) e  $HCO_3^-$  (19 mmol/L). A radiografia do tórax apresentou piora dos GGOs bilaterais com cardiomegalia e aterosclerose aórtica. Os dados laboratoriais apresentaram um aumento na contagem de neutrófilos (72,9%) e monócitos (14,9%), redução na de linfócitos (11,7%), elevação do D-Dimer (235 ng/mL) e CRP (118 mg/L). Nos dias 24 e 26 de dezembro, o paciente foi submetido a seis infusões de 1 mL de S-CTMs, durante o intervalo de 12 horas, pela via intramuscular na região deltoide além do tratamento padrão. No dia seguinte à primeira injeção de S-CTMs, a saturação de oxigênio aumentou (98%), a temperatura estava em 37°C, pulso de 90/min, taxa respiratória de 28/min e pressão arterial de 120/80 mmHg. Em 28 de dezembro, o exame mostrou temperatura de 37°C, pulso de 80/min, taxa respiratória de 24/min, pressão arterial de 120/80 mmHg e saturação de oxigênio normal (98%). Os dados laboratoriais mostraram contagem normal de neutrófilos (78,3%), monócitos (7,2%) e linfócitos (25,8%) além do D-Dimer (86,9 ng/mL) e

CRP (8,5 mg/dL) diminuídos. A radiografia do tórax apresentou diminuição dos GGOs bilaterais, cardiomegalia e alongamento aórtico. Em 30 de dezembro, o paciente não apresentava mais quadro de dor abdominal, diarreia, anosmia, tosse e dor de garganta, tendo o exame de SpO<sub>2</sub> apresentado a concentração de 99%. Em 6 de janeiro de 2021, O paciente testou negativo para COVID-19.

Em estudo, realizado por Mina Fathi-Kazerooni e colaboradores durante o período de 28 dias, 30 pacientes foram selecionados de forma randômica visando determinar a segurança e eficácia das infusões como S-CTMs. Os critérios de inclusão foram idade de 25 a 75 anos, resultado positivo na reação em cadeia de polimerase SARS-CoV-2 (PCR), RR > 30 vezes/min, saturação de oxigênio de 90% ou menos, pressão parcial arterial de concentração de oxigênio/oxigênio ≤ 300 mmHg e infiltração pulmonar superior a 50% em 24-48 h. Os 30 pacientes selecionados apresentavam quadro grave de pneumonia devido a COVID-19 sendo randomizados na taxa de 1:1 para receber S-CTMs ou soro fisiológico normal injetável (controle). O grupo tratado, constituído por 9 homens e 6 mulheres, recebeu cinco infusões, pela via endovenosa, de 5 mL de S-CTMs diluídos em 100 mL de soro fisiológico durante o período de 5 dias consecutivos por 60 min. O grupo controle, constituído por 10 homens e 5 mulheres, recebeu cinco infusões de 100 mL de soro fisiológico por 5 dias consecutivos por 60

min. Não foram observados efeitos adversos durante o período de acompanhamento dos pacientes. A avaliação da oxigenação dos pacientes demonstrou que 64% apresentaram níveis de oxigênio otimizados no período de 5 dias após o início do tratamento o que sugere que o S-CTMs pode desempenhar um papel preventivo na progressão da doença evitando à necessidade de suporte invasivo de oxigênio e ventilação mecânica. Foi identificada uma redução significativa dos níveis de CRP e D-Dimer além de um aumento no número de linfócitos e uma melhora no quadro de hipoxia. O estudo apresentou uma taxa de sobrevivência de 57% no grupo infundido com S-CTMs em comparação a 20% do grupo controle<sup>51</sup>.

## CONCLUSÃO

O objetivo de uma terapêutica eficaz para a COVID-19 tem como base a segurança, potencial de inibição da replicação viral além de prevenir ou reverter o quadro presente no ambiente pulmonar. Os resultados até o momento apresentados na literatura demonstraram que as infusões de S-CTMs vêm se mostrando seguras e eficazes no que se refere a melhora do quadro de hipóxia, restauração da função do sistema imunológico e modulação de citocinas em pacientes gravemente doentes, o que sugere ser o S-CTMs uma nova perspectiva no tratamento da SARS-CoV-2.

**Participação dos autores:** Enrico Jardim Clemente Santos: Levantamento bibliográfico, redação e revisão. Angela Mazzeo: Levantamento bibliográfico, redação e revisão.

## REFERÊNCIAS

- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med.* 2020;382(8):692-94. Doi: 10.1056/NEJMop2000929.
- Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966;1(7428):76-7. Doi: 10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
- 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
- Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology.* 2003;8 Suppl(Suppl 1):S9-14. Doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x
- Yang M, Li CK, Li K, Hon KLE, Ng MHL, Chan PKS, et al. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms. *Int J Mol Med.* 2004;14(2):311-15. doi:10.3892/ijmm.14.2.311
- Kahn JS, McIntosh K. 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
- World Health Organization.VPVID-19.
- 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
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, 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
- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [cited 2022 Outubro 28]. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, 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
- 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
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. Doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. Doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith

- HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82. Doi: 10.7326/M20-0504
16. Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai G, Ainslie N, Baguelin K, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team. 2020. 16 March. Doi:10.25561/77482
17. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
18. 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
19. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92. Doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
20. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. Doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003
21. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
22. Caplan AI, Hariri R. Body Management: Mesenchymal Stem Cells Control the Internal Regenerator. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(7):695-701. Doi: 10.5966/sctm.2014-0291
23. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7. Doi: 10.1080/14653240600855905.
24. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.* 2010;19(6):667-79. Doi: 10.3727/096368910X508762
25. Damania A, Jaiman D, Teotia AK, Kumar A. Mesenchymal stromal cell-derived exosome-rich fractionated secretome confers a hepatoprotective effect in liver injury. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):31. Doi: 10.1186/s13287-017-0752-6
26. Julianto I, Rindastuti Y. Topical Delivery of Mesenchymal Stem Cells "Secretomes" in Wound Repair. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):217-20.
27. Mitchell R, Mellows B, Sheard J, Antonioli M, Kretz O, Chambers D, et al. Secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells promotes skeletal muscle regeneration through synergistic action of extracellular vesicle cargo and soluble proteins. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):116. Doi: 10.1186/s13287-019-1213-1
28. Carter K, Lee HJ, Na KS, Fernandes-Cunha GM, Blanco IJ, Djalilian A, et al. Characterizing the impact of 2D and 3D culture conditions on the therapeutic effects of human mesenchymal stem cell secretome on corneal wound healing in vitro and ex vivo. *Acta Biomater.* 2019;99:247-57. Doi: 10.1016/j.actbio.2019.09.022
29. Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med.* 2017;5(7):170. Doi: 10.21037/atm.2017.03.50
30. Barbas CSV, Matos GFJ. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Definição. *Pulmão.* Rio de Janeiro. 2011;20(1) 6p.
31. Ricardo JJ, Ari M. COVID-19 Cytokine storm th interplay between inflammation and coagulation. *Lancet. Respir Med,* 2020;8(6):E46-E47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
33. 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
34. Breitbach M, Bostani T, Roell W, Xia Y, Dewald O, Nygren JM, et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood.* 2007;110(4):1362-9. Doi: 10.1182/blood-2006-12-063412
35. Liao J, Chen X, Li Y, Ge Z, Duan H, Zou Y, et al. Transfer of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells influences vascular remodeling and calcification after balloon injury in hyperlipidemic rats. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:165296. Doi: 10.1155/2012/165296
36. Toh WS, Lai RC, Hui JHP, Lim SK. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: Implications for osteoarthritis treatment. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;67:56-64. Doi: 10.1016/j.semcdb.2016.11.008
37. Damania A, Jaiman D, Teotia AK, Kumar A. Mesenchymal stromal cell-derived exosome-rich fractionated secretome confers a hepatoprotective effect in liver injury. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):31. Doi: 10.1186/s13287-017-0752-6
38. Cunningham CJ, Redondo-Castro E, Allan SM. The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(8):1276-92. Doi: 10.1177/0271678X18776802
39. Bochon B, Kozubska M, Surygała G, Witkowska A, Kuźniewicz R, Grzeszczak W, et al. Mesenchymal Stem Cells-Potential Applications in Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2462. Doi: 10.3390/ijms20102462
40. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21429. Doi: 10.1097/MD.00000000000021429
41. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2<sup>+</sup> Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216-28. Doi: 10.14336/AD.2020.0228
42. Zhu YG, Feng XM, Abbott J, Fang XH, Hao Q, Monsel A, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Stem Cells.* 2014;32(1):116-25. Doi: 10.1002/stem.1504
43. Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, Kissenpfennig A, McAuley DF, O'Kane CM, et al. Mesenchymal Stromal Cells



- Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1275-86. Doi: 10.1164/rccm.201701-0170OC
44. De Castro LL, Xisto DG, Kitoko JZ, Cruz FF, Olsen PC, Redondo PAG, et al. Human adipose tissue mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles act differentially on lung mechanics and inflammation in experimental allergic asthma. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):151. Doi: 10.1186/s13287-017-0600-8
45. Broekman W, Khedoe PPSJ, Schepers K, Roelofs H, Stolk J, Hiemstra PS. Mesenchymal stromal cells: a novel therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 2018;73(6):565-74. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210672
46. Fujita Y, Kadota T, Araya J, Ochiya T, Kuwano K. Clinical Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle-Based Therapeutics for Inflammatory Lung Diseases. *J Clin Med.* 2018;7(10):355. Doi: 10.3390/jcm7100355
47. Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Khoury M. Antimicrobial Activity of Mesenchymal Stem Cells: Current Status and New Perspectives of Antimicrobial Peptide-Based Therapies. *Front Immunol.* 2017;8:339. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00339
48. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev.* 2020;29(12):747-54. Doi: 10.1089/scd.2020.0080
49. Monsel A, Zhu YG, Gennai S, Hao Q, Hu S, Rouby JJ, et al. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cell-derived Microvesicles in Severe Pneumonia in Mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):324-36. Doi: 10.1164/rccm.201410-1765OC
50. Putra A, Widyatmoko A, Ibrahim S, Amansyah F, Amansyah F, Berlian MA, et al. Case series of the first three severe COVID-19 patients treated with the secretome of hypoxia-mesenchymal stem cells in Indonesia. *F1000Res.* 2021;10:228. Doi: 10.12688/f1000research.51191.2
51. Fathi-Kazerooni M, Fattah-Ghazi S, Darzi M, Makarem J, Nasiri R, Salahshour F, Dehghan-Manshadi SA, 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.* 2022;13(1):96. Doi: 10.1186/s13287-022-02771-w

Recebido: 26.04.2023

Aceito: 22.12.2023