

TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIAS PARA LESÕES PULMONARES PÓS-COVID-19: REVISÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

MESENCHYMAL STEM CELL THERAPIES FOR POST-COVID-19 LUNG INJURY: REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY

TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES PARA LA LESIÓN PULMONAR POST-COVID-19: REVISIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Leonardo Guterres Morel¹

Bárbara Costa Souza²

Gabriel Gomes da Rocha³

RESUMO: Esse artigo o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de lesões pulmonares pós-COVID-19, avaliando sua eficácia e segurança. Para tanto, foi utilizada a pesquisa bibliográfica, sendo buscados artigos dos últimos 5 anos. O presente estudo permitiu observar que as terapias com células-tronco mesenquimais apresentam um potencial terapêutico significativo no contexto das sequelas respiratórias pós-COVID-19, tanto em modelos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos. Os achados indicam que as CTMs atuam de maneira multifacetada, promovendo efeitos anti-inflamatórios, modulando a resposta imunológica e estimulando a regeneração tecidual pulmonar, fatores cruciais para a recuperação funcional de pacientes acometidos por lesões respiratórias graves. Essa constatação corrobora a relevância do investimento contínuo em pesquisas direcionadas à terapia celular, permitindo a consolidação de protocolos que maximizem os benefícios clínicos e minimizem os riscos potenciais. O presente estudo permitiu observar que as terapias com células-tronco mesenquimais apresentam um potencial terapêutico significativo no contexto das sequelas respiratórias pós-COVID-19, tanto em modelos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos. Os achados indicam que as CTMs atuam de maneira multifacetada, promovendo efeitos anti-inflamatórios, modulando a resposta imunológica e estimulando a regeneração tecidual pulmonar, fatores cruciais para a recuperação funcional de pacientes acometidos por lesões respiratórias graves. Essa constatação corrobora a relevância do investimento contínuo em pesquisas direcionadas à terapia celular, permitindo a consolidação de protocolos que maximizem os benefícios clínicos e minimizem os riscos potenciais.

552

Palavras-chave Células-tronco mesenquimais. Lesão pulmonar. COVID-19. Regeneração pulmonar. Terapia celular.

¹Discente do curso de Medicina, Universidade Nove de Julho.

²Discente do curso de Medicina, Universidade Nove de Julho.

³Discente do curso de Medicina, Universidade Nove de Julho.

ABSTRACT: This article examines the use of mesenchymal stem cells in the treatment of post-COVID-19 lung injuries, evaluating their efficacy and safety. A literature search was conducted for articles published in the last five years. This study demonstrated that mesenchymal stem cell therapies have significant therapeutic potential in the context of post-COVID-19 respiratory sequelae, both in preclinical models and in clinical trials. The findings indicate that MSCs act multifacetedly, promoting anti-inflammatory effects, modulating the immune response, and stimulating lung tissue regeneration, all crucial factors for the functional recovery of patients with severe respiratory injuries. This finding corroborates the importance of continued investment in research focused on cell therapy, enabling the development of protocols that maximize clinical benefits and minimize potential risks. This study demonstrated that mesenchymal stem cell therapies have significant therapeutic potential in the context of post-COVID-19 respiratory sequelae, both in preclinical models and in clinical trials. The findings indicate that MSCs act in a multifaceted manner, promoting anti-inflammatory effects, modulating the immune response, and stimulating lung tissue regeneration, all crucial factors for the functional recovery of patients with severe respiratory injuries. This finding corroborates the importance of continued investment in research focused on cell therapy, enabling the consolidation of protocols that maximize clinical benefits and minimize potential risks.

Keywords: Mesenchymal stem cells. Lung injury. COVID-19. Lung regeneration. Cell therapy.

RESUMEN: Este artículo examina el uso de células madre mesenquimales en el tratamiento de lesiones pulmonares post-COVID-19, evaluando su eficacia y seguridad. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en los últimos cinco años. Este estudio demostró que las terapias con células madre mesenquimales tienen un potencial terapéutico significativo en el contexto de las secuelas respiratorias post-COVID-19, tanto en modelos preclínicos como en ensayos clínicos. Los hallazgos indican que las CMM actúan de forma multifacética, promoviendo efectos antiinflamatorios, modulando la respuesta inmunitaria y estimulando la regeneración del tejido pulmonar, factores cruciales para la recuperación funcional de pacientes con lesiones respiratorias graves. Este hallazgo corrobora la importancia de continuar invirtiendo en investigación centrada en la terapia celular, lo que permite el desarrollo de protocolos que maximizan los beneficios clínicos y minimizan los riesgos potenciales. Este estudio demostró que las terapias con células madre mesenquimales tienen un potencial terapéutico significativo en el contexto de las secuelas respiratorias post-COVID-19, tanto en modelos preclínicos como en ensayos clínicos. Los hallazgos indican que las CMM actúan de forma multifacética, promoviendo efectos antiinflamatorios, modulando la respuesta inmunitaria y estimulando la regeneración del tejido pulmonar, factores cruciales para la recuperación funcional de pacientes con lesiones respiratorias graves. Este hallazgo corrobora la importancia de seguir invirtiendo en investigación centrada en la terapia celular, lo que permite la consolidación de protocolos que maximizan los beneficios clínicos y minimizan los riesgos potenciales.

553

Palabras clave Células madre mesenquimales. Lesión pulmonar. COVID-19. Regeneración pulmonar. Terapia celular.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, trouxe à tona uma série de desafios para a saúde pública mundial, especialmente no que se refere às complicações respiratórias graves associadas à doença. Entre os desfechos mais preocupantes estão as lesões pulmonares persistentes, incluindo fibrose pulmonar, comprometimento da função respiratória e inflamação crônica, que afetam significativamente a qualidade de vida dos sobreviventes. Tais alterações podem resultar de processos inflamatórios exacerbados durante a fase aguda da infecção, combinados com danos estruturais ao tecido pulmonar, exigindo intervenções terapêuticas inovadoras que consigam não apenas reduzir a inflamação, mas também promover a regeneração tecidual.

Nesse contexto, as terapias com células-tronco mesenquimais (CTMs) têm ganhado destaque devido à sua capacidade imunomodulatória, anti-inflamatória e regenerativa, oferecendo uma perspectiva promissora para o tratamento de sequelas respiratórias pós-COVID-19. Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais sugerem que essas células podem homing no tecido pulmonar lesionado, secretar fatores bioativos e estimular a reparação celular, o que pode contribuir para a recuperação funcional dos pacientes acometidos por danos pulmonares graves.

Além disso, a atenção à segurança e à eficácia das terapias com CTMs é crucial, dado que o uso clínico dessas células ainda enfrenta barreiras regulatórias e científicas, incluindo variabilidade na origem celular, protocolos de expansão, dose e via de administração. A literatura atual aponta que, embora os resultados iniciais sejam promissores, ainda existem lacunas significativas quanto aos efeitos a longo prazo, potenciais complicações e respostas imunológicas adversas. Dessa forma, a avaliação crítica dos estudos existentes é necessária para compreender o real potencial terapêutico das CTMs, identificar limitações metodológicas e estabelecer recomendações baseadas em evidências, possibilitando avanços no manejo clínico das sequelas pulmonares em pacientes pós-COVID-19.

Assim, relevância deste estudo se justifica pela necessidade de consolidar o conhecimento científico sobre alternativas terapêuticas que possam reduzir a morbidade associada às lesões pulmonares pós-COVID-19. Com a alta incidência de casos graves e a presença de pacientes com sequelas respiratórias persistentes, torna-se essencial explorar tratamentos inovadores que promovam não apenas a sobrevivência, mas também a recuperação funcional e a qualidade de vida. A análise das terapias com CTMs, portanto, oferece um

panorama sobre o estado atual da ciência, orienta futuras pesquisas clínicas e fornece subsídios para a tomada de decisões em políticas de saúde, reforçando a importância de abordagens seguras e eficazes para a reabilitação pulmonar.

A problemática central que guia esta revisão relaciona-se à incerteza quanto à eficácia e segurança das terapias com células-tronco mesenquimais no tratamento de lesões pulmonares pós-COVID-19. Embora relatos preliminares sugiram benefícios clínicos, persiste uma lacuna no entendimento sobre os efeitos duradouros, protocolos padronizados e riscos potenciais, o que dificulta a incorporação dessas terapias na prática clínica de forma segura e efetiva. Diante disso, surge a seguinte questão-problema: qual é a real eficácia e segurança das terapias com células-tronco mesenquimais no tratamento de lesões pulmonares em pacientes pós-COVID-19?

Desta forma, o objetivo geral deste estudo é revisar a literatura científica disponível sobre o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de lesões pulmonares pós-COVID-19, avaliando sua eficácia e segurança. Para isso, os objetivos específicos são: (i) identificar os tipos de células-tronco mesenquimais utilizadas nos diferentes estudos clínicos e pré-clínicos; (ii) analisar os resultados clínicos e funcionais observados nos pacientes; (iii) verificar os protocolos de administração, dosagem e tempo de seguimento; (iv) avaliar os efeitos adversos e a segurança do tratamento; e (v) discutir as perspectivas futuras e limitações das pesquisas existentes nesse campo.

555

MÉTODOS

Para a realização deste estudo, foi adotada a pesquisa bibliográfica, definida por Gil AC (2008) como uma investigação que busca consolidar, analisar e interpretar informações já publicadas em fontes confiáveis, com o objetivo de fornecer embasamento teórico consistente sobre um tema específico. A pesquisa bibliográfica permite, portanto, a revisão crítica da literatura existente, identificando lacunas de conhecimento, tendências e evidências científicas disponíveis, sendo especialmente adequada para a análise de intervenções terapêuticas emergentes, como as terapias com células-tronco mesenquimais no contexto de lesões pulmonares pós-COVID-19.

A coleta de dados foi realizada nas principais bases de dados científicas internacionais e nacionais, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram utilizados critérios de busca rigorosos para garantir a relevância e a atualidade das informações, considerando artigos publicados nos últimos cinco anos (2020–2025), em língua portuguesa ou inglesa, com acesso completo ao texto. As palavras-chave

empregadas para a pesquisa foram: “células-tronco mesenquimais”, “lesão pulmonar”, “COVID-19”, “regeneração pulmonar” e “terapia celular”. A combinação dessas palavras-chave foi realizada por meio de operadores booleanos para refinar os resultados e garantir a seleção de estudos específicos e diretamente relacionados ao tema proposto.

Foram adotados critérios de inclusão que consideraram artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e relatos de caso que abordassem a aplicação de células-tronco mesenquimais em lesões pulmonares, com foco na eficácia e segurança do tratamento pós-COVID-19. Por outro lado, os critérios de exclusão abrangeram publicações sem revisão por pares, artigos duplicados, estudos com animais que não apresentassem relevância para a aplicação clínica, bem como textos que abordassem apenas células-tronco pluripotentes ou outros tipos celulares que não fossem mesenquimais.

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados selecionadas inicialmente resultou em 312 artigos potencialmente relevantes sobre terapias com células-tronco mesenquimais em lesões pulmonares pós-COVID-19. Após a aplicação dos filtros de idioma, período de publicação (2020–2025) e disponibilidade de texto completo, o número de estudos foi reduzido para 245 artigos. Em seguida, a análise detalhada dos títulos e resumos permitiu identificar os trabalhos que realmente abordavam a temática central do estudo, considerando apenas os que enfocavam células-tronco mesenquimais aplicadas a lesões pulmonares, segurança e eficácia clínica. 556

Aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, 18 artigos foram selecionados para leitura completa e análise aprofundada. Desse total, 11 estudos consistiam em artigos originais, incluindo ensaios clínicos, estudos pré-clínicos com relevância translacional e relatos de caso, enquanto 7 trabalhos eram revisões sistemáticas ou revisões narrativas que forneciam síntese de dados consolidados sobre os efeitos terapêuticos das células-tronco mesenquimais.

A distribuição dos estudos por base de dados revelou que a maioria das publicações foi encontrada no PubMed (42% do total), seguida pelo Scopus (25%), Web of Science (18%), ScienceDirect (10%) e BVS (5%), indicando maior concentração de pesquisas internacionais nos periódicos indexados nessas bases. Quanto à localização geográfica das pesquisas, constatou-se predominância de estudos conduzidos em países como China, Estados Unidos e Itália, com um número menor de pesquisas conduzidas em território brasileiro, evidenciando lacunas regionais na investigação clínica sobre CTMs para lesões pulmonares pós-COVID-19.

Os artigos selecionados abordaram diferentes aspectos da temática, incluindo: tipos e origem das células-tronco mesenquimais utilizadas, protocolos de administração, monitoramento de segurança, avaliação funcional pulmonar e desfechos clínicos. Observou-se que a maioria dos estudos indicava resultados promissores em termos de melhora da função respiratória, redução da inflamação e recuperação tecidual, embora alguns relatos apontassem efeitos adversos leves ou a necessidade de acompanhamento prolongado para avaliação de segurança a longo prazo.

A análise crítica permitiu identificar padrões metodológicos comuns, bem como limitações recorrentes, como tamanho reduzido das amostras, ausência de grupos de controle robustos e heterogeneidade nos protocolos de administração das CTMs. Além disso, constatou-se que grande parte dos estudos ainda é de caráter preliminar, com poucos ensaios clínicos randomizados publicados, reforçando a necessidade de mais pesquisas controladas para consolidar evidências sobre a eficácia e segurança dessas terapias.

Portanto, a seleção final de 19 artigos forneceu um panorama abrangente e atualizado sobre o uso de células-tronco mesenquimais no contexto pós-COVID-19, permitindo identificar avanços, lacunas e oportunidades para futuras investigações. Esse conjunto de evidências formou a base para o desenvolvimento dos tópicos de análise detalhada sobre tipos de células, eficácia clínica, protocolos terapêuticos e avaliação de segurança, que serão abordados nos capítulos subsequentes do artigo.

557

DISCUSSÃO

TIPOS E CARACTERÍSTICAS DAS CÉLULAS-TRONCO MENSENQUIMAIAS UTILIZADAS

De acordo com Henriques-Pons A et al. (2021), as CTMs têm se destacado como uma abordagem promissora no tratamento de lesões pulmonares pós-COVID-19 devido às suas propriedades regenerativas e imunomoduladoras. Essas células são multipotentes, capazes de se diferenciar em diversos tipos celulares, incluindo osteoblastos, condrocitos, adipócitos e células musculares lisas, e possuem a habilidade de modular respostas inflamatórias, o que as torna ideais para terapias celulares em doenças pulmonares. Além disso, as CTMs podem secretar exossomos, vesículas extracelulares que contêm proteínas, lipídios e RNAs, desempenhando um papel crucial na comunicação intercelular e na promoção da regeneração tecidual.

Entre as fontes mais comuns de CTMs estão a medula óssea, o tecido adiposo e o sangue do cordão umbilical. Cada uma dessas fontes apresenta características distintas que influenciam

suas propriedades terapêuticas. As CTMs derivadas da medula óssea (BM-MSCs) são amplamente estudadas e têm demonstrado eficácia em modelos experimentais de lesões pulmonares. Por outro lado, as CTMs derivadas do tecido adiposo (AD-MSCs) são mais abundantes e podem ser isoladas de forma menos invasiva, oferecendo vantagens em termos de acessibilidade e quantidade. Além disso, as CTMs derivadas do sangue do cordão umbilical (UC-MSCs) apresentam um perfil imunológico mais favorável, com menor risco de rejeição, tornando-as uma opção atraente para terapias alogênicas (PRAMANTI A et al. 2024).

Li JP et al. (2022) citam que, estudos recentes têm investigado a eficácia das CTMs no tratamento de lesões pulmonares associadas à COVID-19. Por exemplo, uma meta-análise publicada em 2022 demonstrou que a inoculação de CTMs é eficaz e segura no tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19, resultando em redução da mortalidade, diminuição dos níveis inflamatórios e melhora dos sintomas clínicos, sem aumento da incidência de eventos adversos graves. Esses achados reforçam o potencial terapêutico das CTMs em cenários clínicos desafiadores.

Além das CTMs convencionais, outras populações celulares têm sido exploradas por suas propriedades terapêuticas. As células-tronco mesenquimais derivadas de dentes do siso (MSC-DTS) têm mostrado capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares e podem ser uma fonte alternativa para terapias regenerativas. Outro exemplo são as células-tronco mesenquimais derivadas do fluido amniótico, que apresentam características semelhantes às das células-tronco embrionárias, incluindo pluripotência e capacidade de diferenciação em células dos três folhetos germinativos (YUAN MQ et al. 2025).

As propriedades imunomoduladoras das CTMs são particularmente relevantes no contexto de lesões pulmonares pós-COVID-19. Essas células podem modular a resposta imune, reduzindo a inflamação e promovendo a regeneração tecidual. Estudos têm demonstrado que as CTMs podem regular a atividade de células imunes, como neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, contribuindo para a resolução da inflamação e prevenção de danos teciduais adicionais (ZANIRATI G et al. 2021).

Além disso, Li et al. (2022) pontuam que, as CTMs têm a capacidade de secretar uma variedade de fatores de crescimento e citocinas que promovem a reparação tecidual. Esses fatores podem estimular a proliferação e diferenciação de células residentes no pulmão, facilitando a regeneração do epitélio alveolar e a restauração da função pulmonar. A secreção de exossomos pelas CTMs também desempenha um papel crucial na comunicação intercelular, mediando efeitos terapêuticos sem a necessidade de engajamento celular direto.

Apesar dos avanços promissores, ainda existem desafios a serem superados na aplicação clínica das CTMs no tratamento de lesões pulmonares pós-COVID-19. A padronização dos protocolos de isolamento, expansão e administração das CTMs é essencial para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos. Além disso, a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à ação das CTMs e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica são áreas de pesquisa em andamento que podem aprimorar a aplicação clínica dessas células (YUAN MQ et al. 2025).

Assim, as CTMs representam uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de lesões pulmonares pós-COVID-19. Sua capacidade de regeneração tecidual, propriedades imunomoduladoras e potencial para secreção de exossomos as tornam candidatas ideais para terapias celulares. No entanto, é fundamental continuar a pesquisa para superar os desafios existentes e otimizar o uso clínico dessas células, visando melhorar os desfechos dos pacientes afetados por lesões pulmonares pós-COVID-19.

RESULTADOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS OBSERVADOS EM PACIENTES PÓS-COVID-19

O uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de pacientes pós-COVID-19 tem mostrado resultados promissores, especialmente em relação à recuperação pulmonar e à melhoria da qualidade de vida. Estudos clínicos recentes indicam que as CTMs podem desempenhar um papel crucial na regeneração tecidual e na modulação da resposta inflamatória em pacientes que sofrem de sequelas respiratórias após infecção por SARS-CoV-2. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido por Shi L et al. (2021) investigou os efeitos de infusões de células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical (UC-MSCs) em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) induzida por COVID-19. Os resultados mostraram uma redução significativa na lesão pulmonar observada por tomografia computadorizada (TC) em 28 dias, indicando que as UC-MSCs podem promover a regeneração do tecido pulmonar danificado. Além disso, a terapia foi bem tolerada, com incidência de efeitos adversos semelhante ao grupo placebo.

Além do mais, Shi L et al. (2025) observaram que os pacientes tratados com UC-MSCs apresentaram melhorias na função pulmonar, medidas pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (6MWD), e na qualidade de vida, avaliada por questionários específicos. Esses achados sugerem que a terapia com CTMs pode ter efeitos benéficos sustentados a longo prazo em pacientes com sequelas respiratórias pós-COVID-19.

Uma meta-análise publicada por Lu W et al. (2024) analisou dados de 14 ensaios clínicos randomizados e controlados, envolvendo pacientes com pneumonia por COVID-19. Os resultados indicaram que a inoculação de CTMs reduziu a mortalidade em 24% e melhorou os sintomas clínicos em 28%, sem aumento significativo de eventos adversos graves. Além disso, observou-se uma diminuição nos níveis de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) nos pacientes tratados com CTMs.

As CTMs possuem propriedades imunomoduladoras que podem ser benéficas no tratamento de pacientes pós-COVID-19. Estudos indicam que as CTMs podem regular a atividade de células imunes, como neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, contribuindo para a resolução da inflamação e prevenção de danos teciduais adicionais. Essas propriedades tornam as CTMs uma opção terapêutica atraente para pacientes com sequelas inflamatórias persistentes após a infecção por SARS-CoV-2 (HAN X et al. 2025).

Um estudo de acompanhamento de três anos realizado por Yuan MQ et al. (2025) investigou a segurança e eficácia das CTMs em pacientes com COVID-19 grave. Os resultados sugerem que a terapia com CTMs é segura a longo prazo, com efeitos adversos mínimos e sem aumento da taxa de reinfecção por SARS-CoV-2. Além disso, observou-se uma melhora na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes tratados, indicando benefícios sustentados ao longo do tempo. 560

Além das CTMs derivadas do cordão umbilical, as CTMs derivadas do tecido adiposo (AD-MSCs) também têm sido estudadas no contexto pós-COVID-19. Essas células são abundantes e podem ser isoladas de forma menos invasiva, oferecendo vantagens em termos de acessibilidade e quantidade. Estudos indicam que as AD-MSCs possuem propriedades regenerativas e imunomoduladoras semelhantes às UC-MSCs, tornando-as uma alternativa viável para terapias celulares em pacientes com sequelas respiratórias após COVID-19 (HAN X et al. 2025).

Uma abordagem emergente no tratamento de sequelas pós-COVID-19 é o uso de exossomos derivados de CTMs. Essas vesículas extracelulares contêm proteínas, lipídios e RNAs que podem mediar efeitos terapêuticos sem a necessidade de engajamento celular direto. Estudos indicam que os exossomos derivados de CTMs podem promover a regeneração tecidual e modular a resposta inflamatória, oferecendo uma alternativa menos invasiva às terapias celulares convencionais (SHI L et al. 2021).

Apesar dos resultados promissores, existem desafios e limitações na aplicação clínica das terapias com CTMs em pacientes pós-COVID-19. Segundo Lu W et al. (2024), a padronização

dos protocolos de isolamento, expansão e administração das CTMs é essencial para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos. Além disso, a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à ação das CTMs e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica são áreas de pesquisa em andamento que podem aprimorar a aplicação clínica dessas células.

Embora os estudos existentes indiquem benefícios das CTMs no tratamento de sequelas pós-COVID-19, Han X et al. (2025) citam que, a maioria dos ensaios clínicos realizados até o momento envolveu amostras pequenas e protocolos terapêuticos variados. Ensaios clínicos randomizados de grande escala são necessários para confirmar a eficácia e segurança das CTMs, estabelecer dosagens ótimas e identificar os pacientes que mais se beneficiariam dessas terapias.

PROTOCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO, DOSAGEM E TEMPO DE SEGUIMENTO

A aplicação de células-tronco mesenquimais (CTMs) no tratamento de sequelas respiratórias pós-COVID-19 tem mostrado resultados promissores. No entanto, a padronização dos protocolos de administração, dosagem e tempo de seguimento é essencial para garantir a eficácia e segurança dessas terapias. Estudos clínicos recentes têm investigado diferentes abordagens para otimizar esses aspectos da terapia com CTMs. Diversos protocolos de administração têm sido propostos para a terapia com CTMs em pacientes pós-COVID-19. Por exemplo, o estudo de Lanzoni G et al. (2020) utilizou duas infusões intravenosas de 100×10^6 células de UC-MSCs, administradas com intervalo de 72 horas, em pacientes com ARDS induzido por COVID-19. Outro estudo de Li J et al. (2024) administrou duas doses de 100×10^6 células de UC-MSCs, com intervalo de 48 horas, em pacientes com COVID-19 grave. Esses protocolos visam maximizar a eficácia terapêutica, promovendo a regeneração pulmonar e a modulação da resposta inflamatória.

A dosagem de CTMs é um fator crítico na terapia celular. Estudos como o de Li J et al. (2024) e Lanzoni G et al. (2020) utilizaram doses de 100×10^6 células por infusão, baseadas em estudos anteriores que demonstraram segurança e eficácia nessa faixa de dosagem. A determinação da dosagem ideal envolve considerar fatores como a gravidade da doença, a resposta imunológica do paciente e a capacidade de regeneração pulmonar.

O tempo de seguimento é fundamental para avaliar a eficácia e segurança da terapia com CTMs. Estudos como o de Yuan WG et al. (2025) realizaram acompanhamento de até 36 meses, observando a normalização das imagens de tomografia computadorizada (TC) e melhorias na

função pulmonar. O acompanhamento prolongado permite identificar possíveis efeitos adversos a longo prazo e avaliar a durabilidade dos benefícios terapêuticos.

Ensaio clínico têm investigado diferentes protocolos de administração de CTMs. O estudo de Lanzoni G et al. (2020) utilizou infusões intravenosas de UC-MSCs em pacientes com COVID-19 grave, enquanto o estudo de Li J et al. (2024) administrou UC-MSCs em pacientes com COVID-19 grave. Esses estudos contribuem para a compreensão dos protocolos mais eficazes e seguros para a terapia com CTMs em pacientes pós-COVID-19.

A dosagem de CTMs é um aspecto crítico na terapia celular. Estudos como o de Li J et al. (2024) e Lanzoni G et al. (2020) utilizaram doses de 100×10^6 células por infusão, baseadas em estudos anteriores que demonstraram segurança e eficácia nessa faixa de dosagem. A determinação da dosagem ideal envolve considerar fatores como a gravidade da doença, a resposta imunológica do paciente e a capacidade de regeneração pulmonar.

Os protocolos de administração de CTMs têm impacto nos resultados clínicos. O estudo de Lanzoni G et al. (2020) observou melhorias na função pulmonar e redução da inflamação em pacientes com ARDS induzido por COVID-19 tratados com UC-MSCs. Esses achados sugerem que a escolha adequada do protocolo de administração pode otimizar os resultados terapêuticos.

562

O tempo de seguimento é essencial para monitorar os efeitos adversos da terapia com CTMs. Estudos como o de Yuan WG et al. (2025) realizaram acompanhamento de até 36 meses, observando a normalização das imagens de TC e melhorias na função pulmonar. O acompanhamento prolongado permite identificar possíveis efeitos adversos a longo prazo e avaliar a durabilidade dos benefícios terapêuticos.

A padronização dos protocolos de terapia com CTMs enfrenta desafios, como a variabilidade nos métodos de isolamento e expansão celular, diferenças nas características dos pacientes e a falta de diretrizes uniformes. Esses fatores podem influenciar a eficácia e segurança da terapia, ressaltando a necessidade de estudos multicêntricos e colaborativos para estabelecer protocolos consistentes. Avanços na pesquisa têm contribuído para o desenvolvimento de protocolos mais eficazes. Estudos como o de Li J et al. (2024) e Lanzoni G et al. (2020) investigaram diferentes esquemas de administração e dosagem de CTMs, fornecendo insights valiosos para a otimização da terapia celular. A colaboração entre centros de pesquisa e a realização de ensaios clínicos rigorosos são fundamentais para aprimorar os protocolos terapêuticos.

Com isso, a partir dos estudos de Lanzoni G et al. (2020), Li J et al. (2024) e Yuan WG et al. (2025), é possível dizer que, a terapia com CTMs representa uma abordagem promissora no tratamento de sequelas respiratórias pós-COVID-19. A otimização dos protocolos de administração, dosagem e tempo de seguimento é essencial para maximizar os benefícios terapêuticos e garantir a segurança dos pacientes. A continuidade da pesquisa e a padronização dos protocolos contribuirão para a implementação eficaz e segura dessa terapia inovadora.

SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS DAS TERAPIAS COM CTMS

A aplicação de CTMs no tratamento de sequelas respiratórias pós-COVID-19 tem mostrado resultados promissores. No entanto, a segurança dessas terapias é uma preocupação fundamental. Estudos clínicos recentes têm investigado a ocorrência de efeitos adversos associados à administração de CTMs em pacientes com COVID-19. Ensaios clínicos têm demonstrado que a terapia com CTMs é geralmente segura. Por exemplo, um estudo de Lu W et al. (2024) analisou 14 ensaios clínicos randomizados e controlados, observando que a administração de CTMs em pacientes com pneumonia por COVID-19 não aumentou a incidência de eventos adversos graves. Além disso, houve uma redução na mortalidade e na inflamação, evidenciada pela diminuição dos níveis de CRP e IL-6.

563

Embora raros, alguns efeitos adversos têm sido associados à terapia com CTMs. Estudos relatam casos de tromboembolismo e fibrose como os eventos adversos mais comuns. Esses efeitos adversos foram observados em ensaios clínicos e são considerados sérios, embora a incidência seja baixa. Eventos adversos graves, como infecções, reações alérgicas e distúrbios hematológicos, têm sido raramente relatados em pacientes tratados com CTMs. No entanto, é essencial o monitoramento clínico rigoroso durante e após a infusão das células para identificar precocemente qualquer complicaçāo. A vigilância contínua permite a intervenção imediata, caso necessário, garantindo a segurança do paciente (BARANOVISKII DS et al. 2022).

As CTMs podem ser derivadas de diferentes fontes, como medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo. Estudos comparativos indicam que as CTMs derivadas do cordão umbilical apresentam menor risco de rejeição imunológica e efeitos adversos, tornando-as uma opção atraente para terapias celulares. Além disso, essas células possuem maior capacidade de diferenciação e secreção de fatores bioativos (LU W et al. 2024).

O acompanhamento a longo prazo de pacientes tratados com CTMs é fundamental para avaliar a segurança contínua da terapia. Um estudo de Yuan WG et al. (2025) realizou um seguimento de três anos em pacientes com COVID-19 grave tratados com CTMs, observando

que não houve incidência significativa de efeitos adversos a longo prazo. Além disso, os pacientes apresentaram melhorias na função pulmonar e na qualidade de vida.

A imunogenicidade das CTMs é uma preocupação relevante, especialmente em terapias alogênicas. No entanto, estudos indicam que as CTMs possuem baixa imunogenicidade, o que reduz o risco de rejeição e efeitos adversos. Essa característica torna as CTMs uma opção viável para terapias celulares em pacientes com COVID-19. Inclusive, os protocolos de administração das CTMs, incluindo dosagem e frequência de infusão, são determinantes para a segurança da terapia. Ensaios clínicos têm investigado diferentes esquemas de administração, visando otimizar os resultados terapêuticos e minimizar os riscos de efeitos adversos. A padronização desses protocolos é essencial para garantir a segurança e eficácia da terapia com CTMs (BARANOVISKII DS et al. 2022).

O processo de isolamento e expansão das CTMs pode influenciar sua qualidade e segurança segundo Zanirati G et al. (2021). Contaminações durante o cultivo celular ou falhas no controle de qualidade podem resultar em efeitos adversos, como infecções ou reações imunológicas. Portanto, é crucial a implementação de boas práticas de fabricação e controle rigoroso durante todo o processo de preparação das CTMs.

É preciso destacar que, a avaliação da segurança das terapias com CTMs enfrenta desafios, como a variabilidade nos protocolos de tratamento, diferenças nas características dos pacientes e a falta de estudos de longo prazo. Esses fatores dificultam a comparação entre estudos e a generalização dos resultados. Portanto, são necessários ensaios clínicos multicêntricos e bem controlados para fornecer evidências robustas sobre a segurança das CTMs (ZHANG M et al. 2022).

Após a administração de CTMs, é recomendável um monitoramento clínico contínuo para detectar precocemente quaisquer efeitos adversos. Isso inclui a realização de exames laboratoriais, avaliações funcionais e acompanhamento da saúde geral do paciente. O monitoramento adequado permite a intervenção precoce e a adaptação do tratamento, se necessário. Assim, as terapias com CTMs apresentam um perfil de segurança promissor no tratamento de sequelas respiratórias pós-COVID-19. Embora efeitos adversos possam ocorrer, sua incidência é geralmente baixa e controlável. A implementação de protocolos rigorosos de administração, controle de qualidade das CTMs e monitoramento clínico contínuo são essenciais para garantir a segurança e eficácia dessas terapias (TONELLI R et al. 2025).

COMPARAÇÃO DOS ACHADOS ENTRE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

De acordo com Durant N et al. (2020), estudos pré-clínicos em modelos animais demonstraram resultados promissores, enquanto os ensaios clínicos em humanos têm fornecido dados adicionais sobre a eficácia e segurança dessas terapias. A comparação entre esses dois tipos de estudos é essencial para validar os achados pré-clínicos e orientar futuras abordagens terapêuticas. Modelos animais têm sido fundamentais para entender os mecanismos de ação das CTMs. Estudos pré-clínicos indicam que a administração de CTMs pode reduzir a inflamação pulmonar e melhorar a função respiratória em modelos de ARDS induzidos por infecção viral. Esses resultados sugerem que as CTMs possuem propriedades terapêuticas que podem ser translacionadas para o tratamento de COVID-19.

Ensaio clínico em humanos têm investigado a eficácia das CTMs no tratamento de COVID-19. Um estudo de Lu J et al. (2024) demonstrou que a inoculação de CTMs reduziu a mortalidade e melhorou os sintomas clínicos em pacientes com pneumonia por COVID-19. Além disso, houve uma diminuição nos níveis de marcadores inflamatórios como CRP e IL-6, indicando um efeito anti-inflamatório das CTMs.

Em modelos animais, a administração de CTMs tem sido geralmente segura, com poucos efeitos adversos observados. No entanto, é importante ressaltar que os modelos pré-clínicos não capturam completamente a complexidade das respostas imunológicas e fisiológicas humanas, o que pode influenciar a segurança da terapia em humanos (SHARMA D e ZHAO F, 2020).

565

Ensaio clínico têm mostrado que as CTMs são geralmente seguras em pacientes com COVID-19. Um estudo de Lu J et al. (2024) relatou que não houve diferenças significativas na incidência de reações adversas graves entre pacientes tratados com CTMs e os que receberam tratamento convencional. Esses achados sugerem que as CTMs possuem um perfil de segurança aceitável em humanos.

A redução da mortalidade é um dos principais objetivos terapêuticos no tratamento de COVID-19. Enquanto estudos pré-clínicos indicam uma diminuição na mortalidade em modelos animais tratados com CTMs, os ensaios clínicos também observaram uma redução significativa na mortalidade em pacientes com COVID-19 tratados com CTMs, conforme evidenciado pelo estudo de Lu J et al. (2024).

A melhoria na função pulmonar é um indicador importante da eficácia terapêutica em pacientes com sequelas respiratórias pós-COVID-19. Xu R et al. (2022) citam que, estudos pré-

clínicos demonstraram que as CTMs podem melhorar a função pulmonar em modelos de ARDS. Resultados semelhantes foram observados em ensaios clínicos, onde pacientes tratados com CTMs apresentaram melhorias na oxigenação e na função respiratória.

A modulação da resposta inflamatória é uma característica desejável em terapias para COVID-19. Estudos pré-clínicos indicam que as CTMs podem reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias em modelos animais. Ensaios clínicos corroboram esses achados, com redução nos níveis de marcadores inflamatórios como CRP e IL-6 em pacientes tratados com CTMs, conforme observado por Lu J et al. (2024).

Os protocolos de administração de CTMs variam entre estudos pré-clínicos e clínicos. Segundo Chen A et al. (2023), enquanto modelos animais frequentemente utilizam infusões únicas ou múltiplas, os ensaios clínicos têm investigado diferentes esquemas de dosagem e frequência de administração. A padronização desses protocolos é essencial para comparar os resultados entre os estudos e determinar a abordagem terapêutica mais eficaz.

A tradução de resultados de estudos pré-clínicos para ensaios clínicos enfrenta vários desafios, incluindo diferenças nas respostas imunológicas entre espécies e variabilidade nos protocolos de tratamento. Além disso, fatores como comorbidades e tratamentos concomitantes podem influenciar os resultados em humanos, tornando a comparação direta com modelos animais complexa (XU R et al. 2022). 566

Embora os estudos clínicos existentes forneçam evidências sobre a eficácia e segurança das CTMs no tratamento de COVID-19, são necessários ensaios clínicos adicionais com maior número de participantes e seguimento a longo prazo para confirmar esses achados e estabelecer diretrizes terapêuticas definitivas. A comparação entre os achados de estudos pré-clínicos e clínicos é crucial para validar o uso de CTMs no tratamento de sequelas respiratórias pós-COVID-19. Embora os resultados sejam promissores, é necessário um esforço contínuo para superar os desafios na tradução dos achados pré-clínicos para a prática clínica, garantindo assim a segurança e eficácia dessas terapias para os pacientes.

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu observar que as terapias com células-tronco mesenquimais apresentam um potencial terapêutico significativo no contexto das sequelas respiratórias pós-COVID-19, tanto em modelos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos. Os achados indicam que as CTMs atuam de maneira multifacetada, promovendo efeitos anti-inflamatórios, modulando a resposta imunológica e estimulando a regeneração tecidual pulmonar, fatores cruciais para a

recuperação funcional de pacientes acometidos por lesões respiratórias graves. Essa constatação corrobora a relevância do investimento contínuo em pesquisas direcionadas à terapia celular, permitindo a consolidação de protocolos que maximizem os benefícios clínicos e minimizem os riscos potenciais.

Adicionalmente, a análise comparativa entre os resultados pré-clínicos e clínicos evidenciou que, embora os modelos animais forneçam insights valiosos sobre os mecanismos de ação e segurança das CTMs, a complexidade do organismo humano introduz variáveis adicionais que devem ser cuidadosamente monitoradas. As diferenças observadas nos achados, especialmente em relação à imunogenicidade, biodistribuição celular e efeitos adversos, reforçam a necessidade de estudos clínicos multicêntricos, randomizados e com seguimento prolongado, garantindo que as conclusões sobre eficácia e segurança possam ser extrapoladas de forma confiável para a prática clínica.

Outro aspecto relevante que emergiu deste estudo é a importância de protocolos rigorosos de administração e padronização das doses de CTMs. A literatura evidencia que a dosagem, a via de administração e o tempo de seguimento influenciam diretamente a resposta terapêutica, bem como a ocorrência de eventos adversos. Nesse sentido, a elaboração de diretrizes claras e baseadas em evidências é essencial para promover a segurança do paciente e a eficácia terapêutica, especialmente considerando a diversidade de fontes celulares disponíveis, como medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo, cada uma com características próprias de imunogenicidade e potencial regenerativo.

Por fim, observa-se que, embora os resultados atuais sejam promissores, a terapia com CTMs ainda se encontra em fase de consolidação científica, sendo fundamental o avanço de estudos que integrem abordagens clínicas e pré-clínicas, bem como tecnologias complementares, como sistemas de entrega celular e monitoramento de biomarcadores. Essa integração possibilitará uma compreensão mais aprofundada dos efeitos terapêuticos e das limitações da intervenção, oferecendo subsídios para decisões clínicas mais seguras e fundamentadas, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida de pacientes pós-COVID-19 e estabelecendo novas perspectivas na medicina regenerativa aplicada a doenças respiratórias.

567

REFERÊNCIAS

BARANOVSKII DS, et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig.* 2022 Nov 8;9:7.

DURAND N, et al. Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19. *npj Regenerative Medicine*. 2020;5:1-9.

GHIASI M, et al. Potential therapeutic effects and nano-based delivery systems of mesenchymal stem cells and their isolated exosomes to alleviate acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19. *Regenerative Therapy*. 2024;27.

GIL AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HAN X, et al. Mesenchymal stem cells in treating human diseases: molecular mechanisms and clinical studies. *Sig Transduct Target Ther*. 2025;10:262.

HENRIQUES-PONS A, et al. Pulmonary Mesenchymal Stem Cells in Mild Cases of COVID-19 Are Dedicated to Proliferation; In Severe Cases, They Control Inflammation, Make Cell Dispersion, and Tissue Regeneration. *Sec. Viral Immunology*. 2021;12.

LANZONI G, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2a trial. *Stem Cell Translational Medicine*. 2021;10(4):501-511.

LI J, et al. The main mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy for COVID-19: a systematic review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024;15(1):1-13.

LI JP, et al. Immunomodulation of Mesenchymal Stem Cells in Acute Lung Injury: From Preclinical Animal Models to Treatment of Severe COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 25;23(15):8196.

568

LU W, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2024;22:550.

PRAMANTI A, et al. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Patients with COVID-19 Severe/Critical Category: A Review. *Open Public Health J*. 2024;17.

SHARMA D, ZHAO F. Updates on clinical trials evaluating the regenerative potential of allogenic mesenchymal stem cells in COVID-19. *npj Regenerative Medicine*. 2021;6:1-9.

SHI L, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Sig Transduct Target Ther*. 2021;6:58.

TONELLI R, et al. Impact of mesenchymal stromal/stem cell infusions on severe COVID-19 pneumonia: results from the RESCAT phase I/IIa trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2025;13(6):567-576.

XU R, et al. Review: Mesenchymal stem cell treatment for COVID-19. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13:1-15.

YAO W, et al. The salvage therapy utilizing human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of critically ill patients with COVID-19. *Sec. Viral Immunology*. 2025;16.

YUAN M-Q, et al. Long-term outcomes of mesenchymal stem cell therapy in severe COVID-19 patients: 3-year follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16:94.

ZHANG M, et al. Safety and efficiency of stem cell therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy.* 2022;13(1):1–12.

ZANIRATI G, et al. Stem cell-based therapy for COVID-19 and ARDS: current landscape and future perspectives. *npj Regenerative Medicine.* 2021;6:1–10.