

Gisely Rocha de Freitas  
Afrânio Côgo Destefani

# BIOENGENHARIA TECIDUAL

# em DOENÇAS RENAIS:

uma ponte entre o transplante e a medicina regenerativa



# Bioengenharia tecidual em doenças renais: uma ponte entre o transplante e a medicina regenerativa

*Gisely Rocha de Freitas*

*Afrânio Côgo Destefani*

## **Direção Editorial**

Prof.º Dr. Adriano Mesquita Soares

## **Autores**

Gisely Rocha de Freitas

Prof.º Dr. Afrânio Côgo Destefani

## **Capa**

AYA Editora

## **Revisão**

Os Autores

## **Executiva de Negócios**

Ana Lucia Ribeiro Soares

## **Produção Editorial**

AYA Editora

## **Imagens de Capa**

br.freepik.com

## **Área do Conhecimento**

Ciências da Saúde

# **Conselho Editorial**

Prof.º Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva

*Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí*

Prof.º Dr. Aknaton Toczec Souza

*Centro Universitário Santa Amélia*

Prof.ª Dr.ª Andréa Haddad Barbosa

*Universidade Estadual de Londrina*

Prof.ª Dr.ª Andreia Antunes da Luz

*Faculdade Sagrada Família*

Prof.º Dr. Argemiro Midonês Bastos

*Instituto Federal do Amapá*

Prof.º Dr. Carlos López Noriega

*Universidade São Judas Tadeu e Lab. Biomecatrônica - Poli - USP*

Prof.º Me. Clécio Danilo Dias da Silva

*Centro Universitário FACEX*

Prof.ª Dr.ª Daiane Maria De Genaro Chirolí

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

Prof.ª Dr.ª Danyelle Andrade Mota

*Universidade Federal de Sergipe*

Prof.ª Dr.ª Déborah Aparecida Souza dos Reis

*Universidade do Estado de Minas Gerais*

Prof.ª Ma. Denise Pereira

*Faculdade Sudoeste – FASU*

Prof.ª Dr.ª Eliana Leal Ferreira Hellvig

*Universidade Federal do Paraná*

Prof.º Dr. Emerson Monteiro dos Santos

*Universidade Federal do Amapá*

Prof.º Dr. Fabio José Antonio da Silva

*Universidade Estadual de Londrina*

Prof.º Dr. Gilberto Zammar

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

Prof.ª Dr.ª Helenadja Santos Mota

*Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano, IF Baiano - Campus Valença*

Prof.ª Dr.ª Heloísa Thaís Rodrigues de Souza

*Universidade Federal de Sergipe*

Prof.ª Dr.ª Ingridi Vargas Bortolaso

*Universidade de Santa Cruz do Sul*

Prof.ª Ma. Jaqueline Fonseca Rodrigues

*Faculdade Sagrada Família*

Prof.ª Dr.ª Jéssyka Maria Nunes Galvão

*Faculdade Santa Helena*

Prof.º Dr. João Luiz Kovaleski

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

Prof.º Dr. João Paulo Roberti Junior

*Universidade Federal de Roraima*

Prof.º Me. Jorge Soistak

*Faculdade Sagrada Família*

Prof.º Dr. José Enildo Elias Bezerra

*Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Ceará, Campus Ubajara*

Prof.º Me. José Henrique de Goes

*Centro Universitário Santa Amélia*

Prof.ª Dr.ª Karen Fernanda Bortoloti

*Universidade Federal do Paraná*

Prof.ª Dr.ª Leozenir Mendes Betim

*Faculdade Sagrada Família e Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais*

Prof.ª Ma. Lucimara Glap

*Faculdade Santana*

**Prof.º Dr. Luiz Flávio Arreguy Maia-Filho**

*Universidade Federal Rural de Pernambuco*

**Prof.º Me. Luiz Henrique Domingues**

*Universidade Norte do Paraná*

**Prof.º Dr. Milson dos Santos Barbosa**

*Instituto de Tecnologia e Pesquisa, ITP*

**Prof.º Dr. Myller Augusto Santos Gomes**

*Universidade Estadual do Centro-Oeste*

**Prof.ª Dr.ª Pauline Balabuch**

*Faculdade Sagrada Família*

**Prof.º Me. Pedro Fauth Manhães Miranda**

*Centro Universitário Santa Amélia*

**Prof.º Dr. Rafael da Silva Fernandes**

*Universidade Federal Rural da Amazônia, Campus Parauapebas*

**Prof.ª Dr.ª Regina Negri Pagani**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

**Prof.º Dr. Ricardo dos Santos Pereira**

*Instituto Federal do Acre*

**Prof.ª Ma. Rosângela de França Bail**

*Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais*

**Prof.º Dr. Rudy de Barros Ahrens**

*Faculdade Sagrada Família*

**Prof.º Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares**

*Universidade Federal do Piauí*

**Prof.ª Dr.ª Silvia Aparecida Medeiros**

**Rodrigues**

*Faculdade Sagrada Família*

**Prof.ª Dr.ª Silvia Gaia**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

**Prof.ª Dr.ª Sueli de Fátima de Oliveira Miranda**

**Santos**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

**Prof.ª Dr.ª Thaisa Rodrigues**

*Instituto Federal de Santa Catarina*

**Prof.º Dr. Valdoir Pedro Wathier**

*Fundo Nacional de Desenvolvimento Educacional, FNDE*

© 2022 - **AYA Editora** - O conteúdo deste Livro foi enviado pelos autores para publicação de acesso aberto, sob os termos e condições da Licença de Atribuição *Creative Commons* 4.0 Internacional (**CC BY 4.0**). As ilustrações e demais informações contidas neste Livro, bem como as opiniões nele emitidas são de inteira responsabilidade de seus autores e não representam necessariamente a opinião desta editora.

---

F8665 Freitas, Gisely Rocha de

Bioengenharia tecidual em doenças renais: uma ponte entre o transplante e a medicina regenerativa [recurso eletrônico]. / Gisely Rocha de Freitas, Afrânio Côgo Destefani . -- Ponta Grossa: Aya, 2022. 61 p.

Inclui biografia

Inclui índice

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-5379-103-9

DOI: 10.47573/aya.5379.1.73

1. Bioengenharia. 2. Medicina (Bioengenharia). 3. Rins - Doenças.  
I. Destefani, Afrânio Côgo . II. Título

CDD: 620.82

---

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Bruna Cristina Bonini - CRB 9/1347

## **International Scientific Journals Publicações de Periódicos e Editora EIRELI**

**AYA Editora©**

**CNPJ:** 36.140.631/0001-53

**Fone:** +55 42 3086-3131

**E-mail:** contato@ayaeditora.com.br

**Site:** <https://ayaeditora.com.br>

**Endereço:** Rua João Rabello Coutinho, 557  
Ponta Grossa - Paraná - Brasil  
84.071-150

# SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO .....	8
INTRODUÇÃO .....	9
OBJETIVO .....	10
Objetivo geral .....	10
Objetivos específicos .....	10
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	14
Definição de bioengenharia tecidual (TB).....	14
Matriz extracelular .....	14
História da bioengenharia tecidual (TB).....	15
Aplicação da TB .....	16
Impressão 3D.....	16
Rim in-a-chip .....	16
Órgão parcial e órgão inteiro .....	17
Origem: órgão cadavérico ou cultura celular ...	18
Repovoamento de arcabouços descelularizados .	19
Células-tronco de embrião .....	21
Células-tronco mesenquimais (MSC) .....	21
Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)	22
Célula-tronco de cordão umbilical (USCs) .....	22
Problemas Renais.....	23
Comprometimento dos componentes renais ...	23
Abordagem da bioengenharia tecidual em	
doenças renais.....	25
Pacientes em hemodiálise .....	26
Pacientes em doença renal de estágio terminal	
(ESRD).....	27
Pacientes em transplantes.....	31
Desafios da bioengenharia tecidual .....	33
Custos .....	34
Descelularização.....	35
Resíduos de agentes químicos.....	37

Resíduos de DNA/RNA do doador.....	39
Manutenção do arcabouço renal .....	42
Disponibilidade de órgãos.....	42
Perspectiva da TB frente à Covid-19 em pacientes com problemas renais .....	44
Perspectiva da TB em transplantes renais .....	45
<b>CONSIDERAÇÕES.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
<b>SOBRE OS AUTORES .....</b>	<b>56</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b>	<b>57</b>

# Apresentação

De acordo com dados globais, estima-se que a doença renal crônica (CDK) atinja 14,3% da população geral e, em média, 36,1% da população considerada de risco. A hemodiálise e o transplante renal são estratégias praticamente inevitáveis para estes pacientes. Assim, abordagens inovadoras de bioengenharia tecidual (TB) ajudariam a superar os desafios gerando novos rins a partir de um arcabouço de rim inteiro, com uma geometria 3D adequada, utilizando a aplicação de tecnologias de engenharia de tecidos. Objetivo: Analisar as aplicações da bioengenharia tecidual como uma possível alternativa terapêutica para regeneração de tecidos e órgãos renais danificados. Método: Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, com busca ativa nos bancos de dados Scielo, Lilacs, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed entre 2012 e o 1º semestre de 2021, delimitados através do Medical Subject Headings e Descritores em Ciências da Saúde, em inglês, à saber, “bioengineering AND biomedicine AND kidney systems” e em português “bioengenharia AND biomedicina AND doenças renais”. Foram incluídos trabalhos nacionais e internacionais e excluídos estudos como dissertações, teses e artigos publicados anteriormente ao ano de 2012. Resultados e discussão: Foram identificados preliminarmente 3.662 trabalhos, que após leitura do resumo, foram selecionados 38 ensaios, sendo que destes, apenas 22 trabalhos se aplicavam aos critérios de elegibilidade. Diante de todos os avanços observados na bioengenharia renal, há grande perspectiva quanto à confirmação da recuperação total da função renal após o transplante do novo rim projetado. Conclusão: Têm crescido cada vez mais os pacientes com doença renal de estágio terminal (ESRD), ao mesmo tempo em que a escassez de doadores de órgãos também tem aumentado. Há avanços no uso de células-tronco, por exemplo, e na medicina regenerativa, sendo que a TB pode ser uma opção de tratamento muito eficaz, podendo beneficiar os pacientes que necessitam de transplante renal. Entretanto é necessário elaborar estratégias para que os pacientes tenham acesso à tecnologia e possam usufruir de uma melhor qualidade de vida.

Boa leitura!



## INTRODUÇÃO

De acordo com dados globais, estima-se que a doença renal crônica (CKD), em seus 5 estágios, atinja 14,3% na população geral e na população considerada de risco, atinge uma média de 36,1% (ENE-IORDACHE, PERICO, BIKBOV *et al.*, 2016). No Brasil, em 2019, estimou-se que a CKD nos estágios 3 a 5 em adultos, apresentou uma incidência média de 6,7% e em idosos acima de 60 anos, média de 20,1%. (MALTA; MACHADO; PEREIRA *et al.*, 2019). Em 2017, a CKD causou 1,2 milhões de óbitos, sendo a 12<sup>a</sup> no ranking de causas de mortes no mundo e de 35 mil mortes no Brasil, estando no 10<sup>o</sup> lugar (FREIRE, 2019).

Estratégias inovadoras de bioengenharia ajudariam a superar os desafios do acesso reduzido à diálise e a necessidade de órgãos para transplante. O foco está na ideia de gerar novos rins por meio de tecnologias de engenharia de tecidos a partir de um arcabouço de rim inteiro com geometria tridimensional (3D) e vasculatura obtida por descellularização de um rim colhido de um paciente com CKD (FIGLIUZZI; REMUZZI, 2014). Arcabouços biológicos compostos de matriz extracelular (ECM) são comumente usados para uma variedade de métodos reconstrutivos em aplicações cirúrgicas e estão cada vez mais sendo usados na medicina regenerativa para a substituição de tecidos e órgãos (ORLANDO *et al.*, 2012). A ECM fornece suporte estrutural para células que residem na matriz, com propriedades mecânicas específicas, como rigidez ou elasticidade, biossinalização para a regulação das atividades celulares, atuando como um reservatório de fatores de crescimento, e fornecendo um ambiente dinâmico degradável permitindo a cicatrização do tecido e remodelação. A ECM possui as características ideais de um arcabouço de engenharia de tecidos, ou seja, é um meio de suporte biocompatível para vasos sanguíneos, nervos e ductos linfáticos e para a difusão de nutrientes da corrente sanguínea (GILBERT *et al.*, 2008; BADYLAK *et al.*, 2000).

Foi demonstrado um grande interesse nos últimos anos no uso de células-troncos como alternativa terapêutica para regenerar tecidos e órgãos danificados. Sendo assim, a presente pesquisa tem por objetivo geral analisar as aplicações da bioengenharia tecidual como uma possível alternativa terapêutica para regeneração de tecidos e órgãos renais danificados.

# OBJETIVO

## Objetivo geral

Analisar as aplicações da bioengenharia tecidual como uma possível alternativa terapêutica para regeneração de tecidos e órgãos renais danificados.

## Objetivos específicos

- a) conceituar a bioengenharia tecidual e sua aplicação no contexto geral de transplantes;
- b) investigar como a bioengenharia tecidual pode auxiliar nos tratamentos de doenças renais;
- c) compreender vantagens e desvantagens da bioengenharia tecidual principalmente no contexto de transplantes;
- d) examinar custos e benefícios da aplicação da bioengenharia tecidual e desafios no contexto global.

# METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura desenvolvida visando reunir e sintetizar estudos realizados a respeito da bioengenharia tecidual como alternativa terapêutica para regeneração de tecidos e órgãos danificados, com diferentes metodologias, para contribuir com o aprofundamento do conhecimento científico.

A revisão bibliográfica de literatura é a identificação e organização dos estudos para avaliação da quantidade de material que irá subsidiar o tema. Sua importância é pelo reconhecimento e crédito das criações dos autores de forma ética além de apontar que mesmo que o campo de conhecimento já esteja estabelecido é sempre salutar promover novas pesquisas para ampliação deste. O principal intuito da revisão bibliográfica é o de proporcionar o aprendizado de determinado tema de forma facilitada e fornecer subsídios para a montagem do trabalho científico (SANTOS; CANDELORO, 2006).

Entretanto, para Lakatos e Marconi (2003), a revisão de bibliografia, é o agrupamento de todas as bibliografias publicadas relacionadas ao tema central da pesquisa, incluindo publicações, informativos jornais, revistas, artigos e materiais gráficos, para que o pesquisador tenha acesso direto a todo o conteúdo escrito, sobre determinado tema.

Já para Severino (2016), esse tipo de pesquisa é uma análise aprofundada das publicações mais recentes sobre uma temática, através de publicações científicas, periódicos, livros, procedimentos de conferências e outros. O pesquisador pode escolher entre periódicos regulares ou os periódicos mais rigorosos.

Assim este trabalho versa-se de um estudo descritivo que, ainda de acordo com Gil *et al.* (2002), enfoca a descrição de pesquisas ou conhecimentos existentes, em que esclarece um tópico conhecido, descrevendo sobre ele.

No que concerne a busca ativa, foi realizada nos bancos de dados Scielo, Lilacs, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed entre 2012 e o 1º semestre de 2021. Foram utilizados os descritores de acordo com a temática da pesquisa, delimitados através do Medical Subject Headings e Descritores em Ciências da Saúde, em inglês, à saber, “bioengineering AND biomedicine AND kidney systems” e em português “bioengenharia AND biomedicina AND doenças renais”. Foram incluídos trabalhos nacionais e internacionais sendo excluídos estudos tais como dissertações, teses e artigos publicados anteriormente ao ano de 2012.

#### 1 - Tabela de Artigos

Número	Ano de Publicação	Título do Trabalho	Autores	Revista
1	1996	Extracellular matrix and the kidney	P N Furness	Journal of clinical pathology
2	2008	Stem Cell and Regenerative Science Applications in the Development of Bioengineering of Renal Tissue	Laura Perin, Stefano Giuliani, Sargis Sedrakyan, Stefano Da Sacco; Roger E. De Filippo	Pediatric research
3	2011	Whole-Organ Tissue Engineering: Decellularization and Recellularization of Three-Dimensional Matrix Scaffolds	Stephen F. Adylak; Doris Taylor; Korkut Uygun	Annual review of biomedical engineering
4	2014	Regeneration and Bioengineering of the Kidney: Current Status and Future Challenges	Marcus Salvatori; Andrea Peloso; Ravi Katari; Giuseppe Orlando	Current urology reports

5	2014	Renal Bioengineering with Scaffolds Generated from Rat and Pig Kidneys	Marina Figliuzzi; Giuseppe Remuzzi; Andrea Remuzzi	Nephron Experimental Nephrology
6	2015	Prospect for kidney bioengineering: shortcomings of the status quo	Andrea Peloso, Ravi Katari, Sean V Murphy, Joao P Zambon, Anna DeFrancesco, Alan C Farney, Jeffrey Rogers, Robert J Stratta, Tommaso M Manzia; Giuseppe Orlando	Expert opinion on biological therapy
7	2015	Current Bioengineering Methods for Whole Kidney Regeneration	Shuichiro Yamana; Takashi Yokoo	Stem cells international
8	2015	Percepções de enfermeiros e clientes sobre cuidados de enfermagem no transplante de rim	Camila Medeiros dos Santos; Filomena Maria Kirchmaier; Wagner Jaerney Silveira; Cristina Arreguy-Sena	Acta Paulista de Enfermagem
9	2016	Autologous Cells for Kidney Bioengineering	Bettina Wilm; Riccardo Tamburrini; Giuseppe Orlando; Patricia Murray	Current transplantation reports
10	2016	Kidney bioengineering in regenerative medicine: An emerging therapy for kidney disease.	Yi-Qian Lin; Li-Ren Wang; Liang-Liang Pan; Hui Wang; Gui-Qi Zhu; Wen-Yue Liu; Jiang-Tao Wang; Martin Braddock; Ming-Hua Zheng	Cytotherapy
11	2016	Regenerative strategies for kidney engineering	Nuria Montserrat; Elena Garreta; Juan Carlos Izpisua Belmonte	The FEBS journal
12	2017	Advances in the knowledge about kidney decellularization and repopulation	Afrânio Côgo Destefani; Gabriela Modenesi Sirtoli; Breno Valentim Nogueira	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology
13	2017	Experimental Evaluation of Kidney Regeneration by Organ Scaffold Recellularization	Andrea Remuzzi; Marina Figliuzzi; Barbara Bonandrini; Sara Silvani; Nadia Azzollini; Roberta Nossa; Ariela Benigni; Giuseppe Remuzzi	Scientific reports
14	2018	The extracellular matrix as a multitasking player in disease	Achilleas D. Theocharis; Dimitra Manou; Nikos K. Karamanos	The FEBS journal

15	2019	Endothelium structure and function in kidney health and disease	Noemie Jourde-Chiche; Fadi Fakhouri; Laetitia Dou; Jeremy Bellien; Stéphane Burtey; Marie Frimat; Pierre-André Jarrot; Gilles Kaplanski; Moglie Le Quintrec; Vincent Pernin; Claire Rigother; Marion	Nature Reviews Nephrology
16	2019	Extracellular Matrix in Kidney Fibrosis: More Than Just a Scaffold	Roman David Bülow; Peter Boor	Journal of Histochemistry & Cytochemistry
17	2020	Bioengineering strategies for nephrologists: kidney was not built in a day	Anna Julie Peired, Benedetta Mazzinghi, Letizia De Chiara, Francesco Guzzi, Laura Lasagni, Paola Romagnani & Elena Lazzeri	Expert opinion on biological therapy
18	2020	Differentiating Induced Pluripotent Stem Cells into Renal Cells: A New Approach to Treat Kidney Diseases	Patrícia de Carvalho Ribeiro; Lucas Felipe Oliveira; Mario Abbud Filho; Heloisa Cristina Caldas	Stem Cells International
19	2020	Kidney Organoids in Translational Medicine: Disease Modeling and Regenerative Medicine	Tomoya Miyoshi; Ken Hiratsuka; Edgar Garcia Saiz; Ryuji Morizane	Developmental Dynamics
20	2020	Registro Brasileiro de Transplantes	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos	RBT
21	2021	Registro Brasileiro de Transplantes	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos	RBT
22	2021	Manual de Transplante Renal	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos	RBT

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram identificados preliminarmente 3.662 trabalhos nas diversas bases de dados pesquisadas. Após leitura do resumo destes trabalhos, foram selecionados 38 ensaios, sendo que destes, apenas 22 trabalhos se alinharam aos critérios de elegibilidade e consequente inclusão (anexo 1).

Na figura abaixo temos um fluxograma simplificado:

**Figura 1- Fluxograma**



### Definição de bioengenharia tecidual (TB)

#### *Matriz extracelular*

As matrizes extracelulares (ECMs) são estruturas tridimensionais (3D) altamente especializadas e dinâmicas nas quais as células residem nos tecidos. É composta por uma variedade de componentes fibrilares, como colágeno, fibronectina, elastina, moléculas não fibrilares como proteoglicanos, hialuronanos e glicoproteínas, incluindo proteínas de crescimento e receptores toll-like matricelulares (TLRs). Esses componentes macromoleculares estão interconectados formando redes complexas que se comunicam ativamente com as células através da ligação a receptores de superfície celular e/ou efetores de matriz. Está bem documentado que ECMs também ditam as funções das células dos tecidos, além de fornecerem células com sinais químicos e mecânicos adequados para regular a proliferação celular, a sobrevivência, a migração e a diferenciação auxiliando na manutenção da homeostase e das funções unitivas do tecido (AFRATIS *et al.*, 2017).

As moléculas da ECM também interagem com as células residentes por meio de vários receptores de superfície celular. Os receptores clássicos incluem integrinas, receptores de domínio de discoidina (DDR), PGs da superfície celular, receptores de HA, como CD44, o receptor de motilidade mediado por hialurano (RHAMM), o receptor 1 de hialu-

rano endotelial do vaso linfático (LYVE-1) e lailina. Além disso, as moléculas interagem e regulam a sinalização por meio de outros receptores não convencionais (BÜLOW; BOOR, 2019). Os autores ainda corroboram que vários tipos de células, incluindo fibroblastos, células imunológicas, células endoteliais, células epiteliais e pericitos que residem em ECMs se comunicam por meio de diversos receptores de superfície celular com componentes da matriz para ajustar suas funções e comportamento. Considerando que ECMs passam por uma remodelação contínua, seja em condições normais como cicatrização de feridas ou em doenças circunstanciais, a manutenção apropriada de ECM, tanto em composição como em estrutura, é de fundamental importância para a integridade e funcionalidade do tecido. A degradação da matriz coexiste simultaneamente com a produção e acumulação de novos componentes da matriz formada. Este processo bem regulado resulta na substituição normal da ECM.

Anormalidades na remodelação da matriz ocorrem em várias patologias e constitui um fator crucial para o início ou progressão de várias moléstias como a CKD que é uma condição de deterioração progressiva da função renal ao longo do tempo (LOZANO, *et al.*, 2012) e insuficiência renal aguda (AKI) que é o resultado de uma perda renal temporária devido à agravos agudos, como trauma, cirurgia, sepse e outros (PERIN, 2008).

## **História da bioengenharia tecidual (TB)**

Desde a década de 1990, vários grupos exploraram a possibilidade de transplantar rudimentos renais derivados de roedores, porcos e rins fetais humanos em hospedeiros adultos. Na maioria dos casos, os rudimentos mostraram algumas evidências de crescimento e funcionalidade, independentemente de terem sido transplantados sob a cápsula renal ou no parênquima (DEKEL *et al.*, 2002; ROGERS *et al.*, 2003; MATSUMOTO *et al.*, 2012). No entanto, existem vários problemas técnicos que dificultariam esta abordagem na prática clínica, como por exemplo, os rudimentos serem não autólogos e, portanto, imunogênicos, além de poderem não se conectar com o ureter do hospedeiro, levando, em alguns casos, ao desenvolvimento de hidronefrose. Embora os rudimentos tenham alcançado algum nível de crescimento em seus novos hospedeiros, eles não amadureceram além de um período embriológico neonatal (WILM, *et al.*, 2016).

## Aplicação da TB

### *Impressão 3D*

A bioimpressão 3D é uma tecnologia emergente que facilita o posicionamento necessário de camada por camada de materiais biológicos, bioquímicos e de células vivas (PELOSO *et al.*, 2015). Um estudo pioneiro mostrou que ela pode ser usada para gerar um arcabouço biodegradável de uma bexiga humana, foram cultivadas com células uroteliais e musculares autólogas e em seguida, transplantadas em sete pacientes com bexigas não funcionais. Concluiu-se então que os tecidos das bexigas obtidas com células autólogas semeadas em suportes de colágeno-ácido poliglicólico e envoltos em omento após a implantação, poderiam ser utilizadas em pacientes com cirurgia plástica e reconstrutiva da bexiga (cistoplastia) (SKARDAL; ATALA *et al.*, 2015).

A possibilidade de obter completamente um rim bioimpresso em 3D está atualmente além da capacidade alcançada, visto que os tecidos e outros órgãos como vasos e enxertos traqueais são estruturas mais simples do que o rim, que é um órgão complexo, contendo cerca de um milhão de néfrons e isso revela que a tecnologia ainda necessita de tempo e estudos para evoluir cada vez mais. No entanto, com avanços nesta tecnologia, poderia ser possível combinar a bioimpressão 3D do arcabouço de rim com células progenitoras da retina (RPCs), autólogas e células endoteliais gerando rins personalizados para pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD) (WILM, *et al.*, 2016).

### *Rim in-a-chip*

As doenças renais, a nefrotoxicidade e triagem de drogas, têm sido historicamente estudadas com observação de pacientes, modelos animais e cultura de células 2D. A cultura bidimensional de células humanas fornece uma ferramenta mais acessível, mais barata e representativa para a triagem de medicamentos e estudos de toxicidade. Entretanto cada vez mais é necessário construir um sistema que seja capaz de imitar totalmente os aspectos da função renal incluindo componentes tubulares e glomerulares, juntamente com uma rede vascular funcional, combinada com um fluxo de fluido compartimentado adequado



(PEIRED, 2020).

O chip de rim ou rim in-a-chip, visa simular a complexidade da função renal por meio do uso de dispositivos microfluídicos e celulares, canalizando os líquidos por meio de bombas e analisando-os por sondas de detecção incorporadas à diferentes tipos de células específicas. Recentemente, estudos descreveram um protocolo que mostrou que o chip de túbulo proximal pode ter uma aplicação em toxicologia utilizando células epiteliais tubulares renais (TECs) humanas primária para construir um rim in-a-chip. Embora muitas conquistas tenham sido alcançadas, a bioengenharia de um rim totalmente replicado ainda não foi impetrada. Ainda há um longo caminho a percorrer pelo fato do rim totalmente funcional requerer componentes tubulares e glomerulares, juntamente com um sistema vascular funcional capaz de suportar um fluxo de fluido compartimentado (JANG *et al.*, 2013).

### **Órgão parcial e órgão inteiro**

A descelularização de órgãos animais ou humanos em combinação com a recelularização usando células endoteliais e progenitoras autólogas é a abordagem mais promissora para gerar órgãos da bioengenharia e parece oferecer a rota mais rápida para aplicações clínicas (BADYLAK; TAYLOR; UYGUN, 2011).

Durante o processo de descelularização, o compartimento celular de um determinado órgão é removido através da entrega de um detergente à base de solução através da vasculatura inata em todo o órgão parênquima. Esta abordagem foi usada com sucesso para gerar uma via aérea produzida por bioengenharia que consiste em uma via aérea descelularizada de traqueia cadavérica semeada com células-tronco mesenquimais (MSC) autóloga, derivando condrócitos e células epiteliais brônquicas provenientes de um paciente com estenose brônquica (GONFIOTTI *et al.*, 2014; MACCHIARINI *et al.*, 2008).

No caso do rim, estudos revelam que pesquisadores tentaram regenerar um órgão inteiro funcional e transplantável capaz de produzir urina e hormônios renais, como eritropoietina, utilizando um xenoembrião e células mesenquimal humana (ROGERS *et al.*, 1998; ROGERS; HAMMERMAN *et al.*, 2004; MATSUMOTO *et al.*, 2012; YOKOTE *et al.*, 2012).

Os metanefros embrionários transplantados para um animal hospedeiro (rato) fo-

ram capazes de obter seu suprimento de sangue do hospedeiro (ROGERS *et al.*, 1998). De fato, a sobrevivência de ratos anéfricos foi prolongada com base em função renal fornecida por um único rim de rato transplantado, cujo ureter foi anastomosado a um ureter hospedeiro (ROGERS; HAMMERMAN *et al.*, 2004). Além disso, os metanefros transplantados produziram hormônios renais, incluindo eritropoietina e renina, que elevaram a pressão sanguínea do animal hospedeiro (MATSUMOTO *et al.*, 2012; YOKOTE *et al.*, 2012).

Os níveis de nitrogênio da ureia e creatinina foram maiores no fluido do cisto produzido pelo metanefro transplantado do que no soro dos animais hospedeiros transplantados, sugerindo produção de urina. O transplante de metanefros também demonstrou reduzir a calcificação vascular em ratos com insuficiência renal crônica e para manter a pressão do sangue em ratos anéfricos com hipotensão aguda induzida, implicando que o metanefro transplantado realizado possui funções renais múltiplas, além da produção de urina (YAMANAKA; YOKOO, 2015).

A remoção eficaz de epítomos antigênicos associados às membranas celulares e componentes intracelulares de órgãos e tecidos é necessária para evitar ou, pelo menos, minimizar uma resposta imunológica adversa por receptores alogênicos ou xenogênicos do material de arcabouço da ECM. Os antígenos alogênicos e os xenogênicos são geralmente reconhecidos como estranhos pelo hospedeiro e causam uma resposta inflamatória destrutiva ou rejeição imunomediada declarada (ROSS *et al.*, 2009).

A recelularização do órgão inteiro é realizada de duas formas sendo pela infusão anterógrada de células através da vasculatura ou pela infusão retrógrada através do ureter ou ambos. Com o uso de bomba peristáltica ou de bomba de seringa acopladas a um biorreator, há possibilidade de diminuição de danos ao arcabouço. Outra possibilidade seria a transmissão das células na região cortical dos arcabouços renais usando uma agulha (ROSS *et al.*, 2009; SONG *et al.*, 2013).

### **Origem: órgão cadavérico ou cultura celular**

Os arcabouços da ECM de órgãos inteiros provenientes de animais ou de cadáveres de humanos podem ser gerados por meio da descclularização à base de detergente.

Os protocolos de descélularização atuais são capazes de remover o DNA, material celular e antígenos da superfície celular do arcabouço da ECM, enquanto preservam os locais de fixação, integridade estrutural e canais vasculares. Os protocolos de descélularização envolvem a irrigação repetida de tecidos cadavéricos com detergentes ou ácidos através da vasculatura inata, embora órgãos com maior teor de gordura, como o pâncreas, muitas vezes exijam a adição de solventes lipídicos, como o álcool. Ainda não está claro se a descélularização do detergente danifica os componentes essenciais da ECM, embora a irrigação através da vasculatura existente seja considerada para limitar a exposição à ECM potencialmente perturbadora (SONG *et al.*, 2013).

Este processo completo é fundamental, porque o material celular residual pode conter epítomos antigênicos que desencadeiam respostas inflamatórias e comprometem a recélularização posterior. Após a descélularização, foi demonstrado que o óxido de etileno ou o ácido peracético esterilizam efetivamente a ECM com mínima desnaturação das proteínas ou fatores de crescimento desta, apesar do risco de contaminação permanecer (SONG *et al.*, 2013).

### **Repovoamento de arcabouços descélularizados**

A descélularização de órgãos animais ou de humanos em combinação com a recélularização usando células endoteliais e progenitoras autólogas têm sido útil em gerar órgãos submetidos à bioengenharia *ex vivo* (BADYLAK; TAYLOR; UYGUN, 2011). Durante o processo de descélularização, o compartimento celular de um determinado órgão é removido, por exemplo, através de uma solução à base de detergente por meio da vasculatura inata por todo o parênquima do órgão (WILM, *et al.*, 2016).

Teoricamente, a ECM que permanece após o processo de descélularização mantém as delicadas estruturas glomerulares e tubulares, bem como a árvore vascular do rim e é potencialmente capaz de modular o fenótipo de células progenitoras semeadas ou cultivadas que podem expressar genes de desenvolvimento renal em resposta ao processo (ROSS *et al.*, 2009). Além disso, a imunogenicidade é reduzida, uma vez que os principais antígenos são retraídos após a descélularização (ORLANDO; ESTANDE; WANG *et al.*,

2015). Especula-se a possibilidade de que rins descelularizados de outras espécies possam ser usados como uma fonte de arcabouço para transplante. A vantagem é a de que tais rins estariam em perfeitas condições funcionais, enquanto rins humanos considerados inadequados para transplante poderiam ter danos estruturais. Os suínos são particularmente atraentes porque o tamanho e a microarquitetura de seus rins são semelhantes aos dos humanos (SAMPAIO; PEREIRA-SAMPAIO; FAVORITO, 1998).

Após a descelularização da estrutura renal, há a possibilidade da repovoação do arcabouço com células renais e células endoteliais. A maioria dos estudos se concentrou no rim de rato como um modelo para estudar os efeitos da recelularização na distribuição e função celular. Foram utilizadas várias combinações de células, incluindo células-tronco embrionárias (ESCs) de camundongo, células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) humanas associadas com células renais humanas e células epiteliais tubulares corticais, células endoteliais da aorta de rato com células epiteliais tubulares de rato e células endoteliais vasculares umbilicais humanas com células renais neonatais de rato (SONG *et al.*, 2013; TAKASATO *et al.*, 2015).

Outros grupos relataram a recelularização de rins descelularizados de camundongo, porco e macaco rhesus utilizando células de rins humanas, células de rins de macaco rhesus fetal ou ESCs. Curiosamente, as ESCs semeadas nas estruturas renais demonstraram preencher a matriz com evidências de diferenciação apropriada ao local, indicando que a ECM dos rins descelularizados pode direcionar as ESCs a se diferenciarem em elementos renais e vasculares do rim. Um dos diversos obstáculos para traduzir a ponte recelularizada na prática clínica pode ser representado pela necessidade de conseguir um repovoamento eficiente do rim (WILM, 2016).

A engenharia dos tecidos é uma forte estratégia para o transplante de órgãos, por fornecer soluções para as condições em que o tecido nativo está comprometido. Para fazer a reconstrução dos tecidos há três características principais para o seu sucesso: células, biomateriais ou arcabouços e fatores de crescimento. E a abordagem mais promissora para substituição de um órgão funcional é a descelularização de órgãos doadores alogênicos ou xenogênicos, porque fornece um material de estrutura biológica tridimensional acelular

natural que subsequentemente, podem ser semeados com células parenquimatosas funcionais ou populações de células progenitoras selecionadas. Esta abordagem oferece a oportunidade de conexão direta com a vasculatura do paciente em uma localização ortotópica ou heterotópica (BÜLOW; BOOR, 2019; WILM, 2016).

Outro conceito da engenharia dos tecidos é a bioimpressão, ou seja, é a impressão de órgãos 3D a partir de componentes do tecido. Nesta técnica os componentes celulares e não celulares são impressos em paralelo para formar uma réplica de um tecido, a maioria dos biomateriais utilizados para a bioimpressão não reproduzem a complexidade da ECM. Entretanto, a descelularização da ECM pode ser, no entanto, descelularizado ser solubilizado para ser usado como biotinta (BÜLOW; BOOR, 2019).

### **Células-tronco de embrião**

As RPCs derivadas de iPSC podem dar origem ao mesênquima metanéfrico (os progenitores do néfron) e ao botão ureteral (os progenitores dos túbulos coletores e do ureter). Foi demonstrado que esses dois tipos de células primordiais poderiam diferenciar adequadamente *in vitro* e se auto-organizar para formar organoides 3D que compreende néfrons completos com glomérulos, túbulos proximais e distais e alças de Henle, que foram associados a túbulos coletores derivados de gemas uretéricas (TAKASATO *et al.*, 2015; MIYOSHI *et al.*, 2020).

### **Células-tronco mesenquimais (MSC)**

As células-tronco derivadas da medula óssea (BMDSCs), especialmente as MSCs, são multipotentes, produzidas ao longo da vida e de fácil coleta. Elas migram pelos tecidos e são importantes colaboradoras do reparo de diversos órgãos, porque promovem neovascularização, além de reduzir inflamação, inibir a apoptose e estimular a diferenciação e a proliferação nos sistemas (SALVATORI *et al.*, 2014).

Um estudo demonstrou que as BMDSCs circulantes se inserem no rim danificado e começam a renovar e reparar o tecido após a lesão (POULSOM *et al.*, 2001). Mas apesar dos benefícios estabelecidos, ainda há controvérsias que rodeiam os mecanismos de

reparo renal, visto que outros estudos discutem sobre a possibilidade dessas células repovoarem diretamente os néfrons lesados através da transdiferenciação ou indiretamente por meio de sinalização parácrina. Estudos apoiam essa hipótese, porque revelam que o meio condicionado pela BMDSCs possui microvesículas e fatores de crescimento que reduzem a inflamação e aceleram o reparo renal através das interações com progenitores renais (SALVATORI *et al.*, 2014).

Contudo, estudos apontaram que as BMDSCs podem estar envolvidas na doença renal, assim como já foi revelado que essas células contribuem para o desenvolvimento de fibrose intersticial em camundongos com CKD e desenvolvimento de lesões angiomieloproliferativas de potencial neoplásico desconhecido (LI *et al.*, 2007, SALVATORI *et al.*, 2014).

### **Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)**

As iPSCs formam-se através da infecção retroviral das linhas das células somáticas com fatores de transcrição, sendo geradas com sucesso a partir de células mesangiais de rins humano (SONG *et al.*, 2011).

Essas células têm gerado grande interesse dentro do campo da medicina regenerativa, porque fornece uma fonte inesgotável de células-tronco específicas para os tecidos dos pacientes. Ademais, foi estudado que essas células retêm o padrão epigenético da célula mãe, o que possibilita uma facilitação da diferenciação específica do órgão direcionado com um potencial menor para a formação de tecido anormal do que as ESCs ou BMDSCs (ZHOU *et al.*, 2011).

Apesar dos benefícios apresentados, estudos revelam que essas células podem induzir uma reação imune em camundongos singênicos, comprometendo a utilidade clínica (SALVATORI *et al.*, 2014).

### **Célula-tronco de cordão umbilical (USCs)**

Para construir verdadeiramente um órgão ou tecido, é necessário gerar as estruturas de suporte repletas de células e componentes vasculares ou ductais, incluindo populações de célula-tronco ou progenitoras residentes para manutenção contínua dos órgãos.

Recentemente, as células do sangue do cordão umbilical forneceram uma rica fonte de célula-tronco ou progenitoras que tem sido usado in vivo para correção de anormalidades genéticas e para transplante de medula óssea (BADYLAK; TAYLOR; UYGUN, 2011).

Essas células são derivadas do sangue da placenta logo após o nascimento e são fetais, e não de origem materna. As células do sangue do cordão umbilical têm várias vantagens sobre a medula óssea alogênica, parecem ser mais primitivas e, portanto, têm maior potencial para dar origem a células diversas na engenharia de órgãos. Além disso, elas podem ser transplantadas sob um aspecto genético de incompatibilidade do que as células mononucleares derivadas da medula óssea humana (SALVATORI *et al.*, 2014).

## **Problemas Renais**

### ***Comprometimento dos componentes renais***

A principal função do rim é filtrar e excretar produtos residuais e o excesso de material do sangue, além de mais nuances metabólicas, hemodinâmicas, papéis imunológicos e endocrinológicos dentro da orquestra fisiológica maior. Um declínio significativo na função renal é a principal indicação para terapia de substituição renal na forma de diálise ou transplante renal, sendo este último representando o padrão ouro devido aos seus resultados favoráveis e custo-efetividade (JOURDE-CHICHE, 2019).

O fenótipo e as propriedades das células endoteliais (ECs) variam entre os leitos vasculares de acordo com sua localização e microambiente. In vivo, o endotélio vascular está continuamente submetido à tensão de cisalhamento mecânico oscilante de fluxo sanguíneo, cuja extensão depende do tipo do vaso sanguíneo e sua geometria. Esta tensão de cisalhamento é o principal determinante da morfologia, função, expressão gênica e comportamento das ECs. O rim abriga uma grande variedade de ECs, incluindo ECs glomerulares (GECs), ECs microvasculares dentro de capilares peritubulares e ECs dentro de veias maiores e vasos sanguíneos arteriais (VERMA; MOLITORIS, 2015).

Além de atuar como uma barreira, as ECs renais são uma fonte e alvo de fatores circulantes. Em condições fisiológicas, as ECs exibem propriedades antitrombóticas por

meio de ativação da proteína C pela expressão da trombina reguladora trombosmodulina e proteoglicanos específicos e pela liberação do ativador do plasminogênio tecidual (ROUMENINA *et al.*, 2016).

Após a ativação por inflamação, estresse oxidativo, lesão, toxinas urêmicas ou no contexto de infecção, por exemplo, as ECs sofrem alterações fenotípicas, caracterizadas pela regulação negativa de reguladores de proteção e a regulação positiva de moléculas pró-adesiva e receptores inflamatórios. A ativação das ECs em situações de estresse pode ser rápida e independente da transcrição de novos genes, processo conhecido como ativação tipo I, ou mais lento e dependente da transcrição de novos genes. A inflamação e coagulação estão intimamente ligadas na resposta endotelial ao estresse (JOURDE-CHICHE, 2019).

Várias abordagens são usadas para avaliar a função endotelial na clínica. Isso inclui testes funcionais, principalmente medição de dilatação mediada por fluxo; avaliação de marcadores indicativos de uma doença pró-inflamatória ou fenótipo de endotélio protrombótico; desregulação do metabolismo ou interrupção da glicocalice e avaliação dos compartimentos endoteliais circulantes, indicativo de um desequilíbrio entre o dano endotelial e reparo. Todos os marcadores disponíveis que são usados para avaliar a função endotelial em humanos refletem a disfunção endotelial sistêmica e não a de um órgão-específico. A microscopia multifotônica intravital (MP-IVM) permite a investigação de alterações endoteliais e microvasculares no animal vivo, mostrando, por exemplo, o reduzido fluxo sanguíneo capilar peritubular em AKI induzida por sepse ou após lesão de isquemia-reperfusão ou aumento da permeabilidade vascular de áreas isquêmicas do tecido renal (ROUMENINA *et al.*, 2016).

No nível celular, MP-IVM tem sido usado para observar como alterações no glicocalice endotelial podem favorecer albuminúria e aumentar a permeabilidade vascular. As doenças renais mais emblemáticas decorrentes de lesão endotelial direta são síndrome hemolítico-urêmica (HUS) típicas, nefrite lúpica e nefropatia por síndrome antifosfolípide (APS), rejeição mediada por anticorpos agudos (RMAA) em receptores de transplante renal, vírus adeno-associado e AKI induzida por sepse. O endotélio renal é particularmente



propenso a lesões em receptores de ECs de transplante renal, que carregam os antígenos leucocitários humanos (HLA) do doador que são diretamente expostos ao sistema imunológico do receptor. A principal causa de rejeição é por RMAA, definido pela presença de anticorpos específicos do doador dirigidos contra HLA do doador além de inflamação microvascular e deposição variável do sistema complemento (C4d) em capilares peritubulares. A sepse é causada por uma resposta esmagadora do hospedeiro à infecção com disfunção de órgãos e risco de vida, incluindo os rins. A hipotensão sistêmica e a lesão de isquemia-reperfusão não são os únicos agentes na indução de sepse por AKI com destaque para a disfunção endotelial (LOUPY *et al.*, 2017).

## **Abordagem da bioengenharia tecidual em doenças renais**

A CKD ainda continua sendo um desafio, apesar do desenvolvimento das estratégias de tratamentos eficazes, medidas tais que diminuem as comorbidades, mas não interrompem a progressão. Mesmo com o controle rígido da pressão arterial, estima-se que menos de 40% dos pacientes consiga alcançar e manter os alvos terapêuticos, mostrando que os pacientes com a doença avançada irão necessitar de tratamento com diálise peritoneal ou até mesmo hemodiálise (PERALTA *et al.*, 2005; SARAFIDIS, 2008).

Apesar do benefício do tratamento, a diálise se aproxima das funções de filtração do rim a um custo considerável, contudo, ainda existe uma falha em restaurar as funções de homeostase, reabsorção, metabólica, endócrina e imunomoduladora, fazendo com que os pacientes renais crônicos ainda continuem com alto risco de mortalidade cardiovascular (SALVATORI *et al.*, 2014; TONELLI, 2006).

Contudo, as tecnologias dialíticas não se encontram prontamente disponíveis, sobretudo em países de baixa renda, tornando crítica a demanda por transplante de órgãos. Para essas situações, têm-se identificado diversos métodos dentro da medicina regenerativa com o potencial de compensar as deficiências da terapia de substituição renal. Outro problema em relação às estratégias atuais, é a necessidade de regimes imunossupressores ao longo da vida que conferem morbidade significativa para os pacientes, a longo prazo (PELOSO *et al.*, 2015; ECKARDT; CORESH; DEVUYST *et al.*, 2013).

Em países de baixa renda, onde as tecnologias de diálise não estão prontamente disponíveis, a demanda por transplante órgãos é particularmente crítica. Com essas discrepâncias em mente, foram identificados vários métodos dentro da regeneração medicamentos que têm o potencial de compensar as deficiências da terapia de substituição renal moderna (PELOSO *et al.*, 2015).

As tecnologias emergentes da medicina regenerativa atuam nas limitações das estratégias atuais de tratamento podem solucionar esse problema e beneficiar o paciente, fornecendo uma melhor qualidade de vida.

### **Pacientes em hemodiálise**

A necessidade de desenvolver outras formas para solucionar os desafios do transplante, novas propostas foram postuladas, p.e., indução celular direcionada, modulação de biomoléculas e arranjo estrutural em órgãos funcionais. Ações semelhantes permitem o melhoramento do desempenho da diálise tradicional por meio da implementação da bioengenharia (PEIRED *et al.*, 2020; MACKAY; FUNKE; BUFFINGTON, 1998).

Diante disto, estudos demonstraram o desenvolvimento de um biorreator de rim bioartificial constituído de multifibras sintéticas ocas com um cartucho de hemofiltração de alto fluxo semeado com células epiteliais tubulares primárias de porcos, permitindo a formação de um sistema híbrido. Esse dispositivo de assistência renal bioartificial (BRAD) mimetizava as funções renais naturais, com transporte ativo de reabsorção e secreção, funções metabólicas e endócrinas, a princípio (HUMES; MACKAY; FUNKE; BUFFINGTON, 1999; UZARSKI *et al.*, 2015), testado em humanos com resultados de sucesso. Mas apesar do sucesso, o tempo e os custos de fabricação do dispositivo são requisitos delicados. O armazenamento e as questões de distribuição provaram que essas limitações são importantes para o uso extensivo do dispositivo para os pacientes que possuem doença renal (PINO; WESTOVER; BUFFINGTON, 2017).

Em outro estudo, o BRAD foi aplicado em série a um hemofiltro utilizando suínos e células epiteliais de humanos, mostrando-se capazes de melhorar o desempenho da hemodiálise aguda em cães urêmicos (HUMES; FISSELL; WEITZEL, 2002), abrindo pos-

sibilidades para ensaios clínicos promissores no intensivo ambiente clínico da unidade de cuidados (TUMLIN; WALI; WILLIAMS, 2008).

Para testar e superar os problemas, foi desenvolvido um Sistema de Células Epiteliais Renais Bioartificiais (BRECS) (PINO; WESTOVER; BUFFINGTON, 2017), que é uma tecnologia baseada em carbono revestido com nióbio e policarbonato criopreservável semeado com células humanas. As células epiteliais tubulares renais derivadas de células adultas recentemente demonstraram eficácia quando aplicadas em série a um hemofiltro em um modelo de choque séptico em suíno (WESTOVER; BUFFINGTON; JOHNSTON, 2017) e como um dispositivo vestível conectado a um circuito de diálise peritoneal em um modelo de ovelha anéfrica (JOHNSTON; WESTOVER; ROJAS-PENA, 2017).

Apesar de ser uma tecnologia promissora, a BRECS ainda não foi aplicada em ensaios clínicos, mas pesquisadores desenvolveram um dispositivo de bioengenharia com túbulos renais capazes de remover as toxinas da urina através dos processos de transporte ativo, criando um rim bioartificial totalmente funcional.

Esse resultado foi possível pela cultura de células epiteliais tubulares proximais (PTECs) humanas condicionalmente imortalizadas, enriquecidas com transportadores específicos, em hemofiltros tradicionais (JANSEN; FEDECOSTANTE; WILMER, 2016).

O estudo pioneiro que desenvolveu um biorreator multifibras viabilizou novas perspectivas, que não só melhoravam o tratamento de substituição renal, mas como retirava os pacientes em diálise da clínica. Esse estudo foi explorado e aperfeiçoado cada vez mais, aumentando as evidências da eficácia e segurança do tratamento, abrindo portas para criação de novos protótipos, conhecidos como rins artificiais portáteis (PAK) e rins artificiais vestíveis (WAK) (PEIRED *et al.*, 2020).

### ***Pacientes em doença renal de estágio terminal (ESRD)***

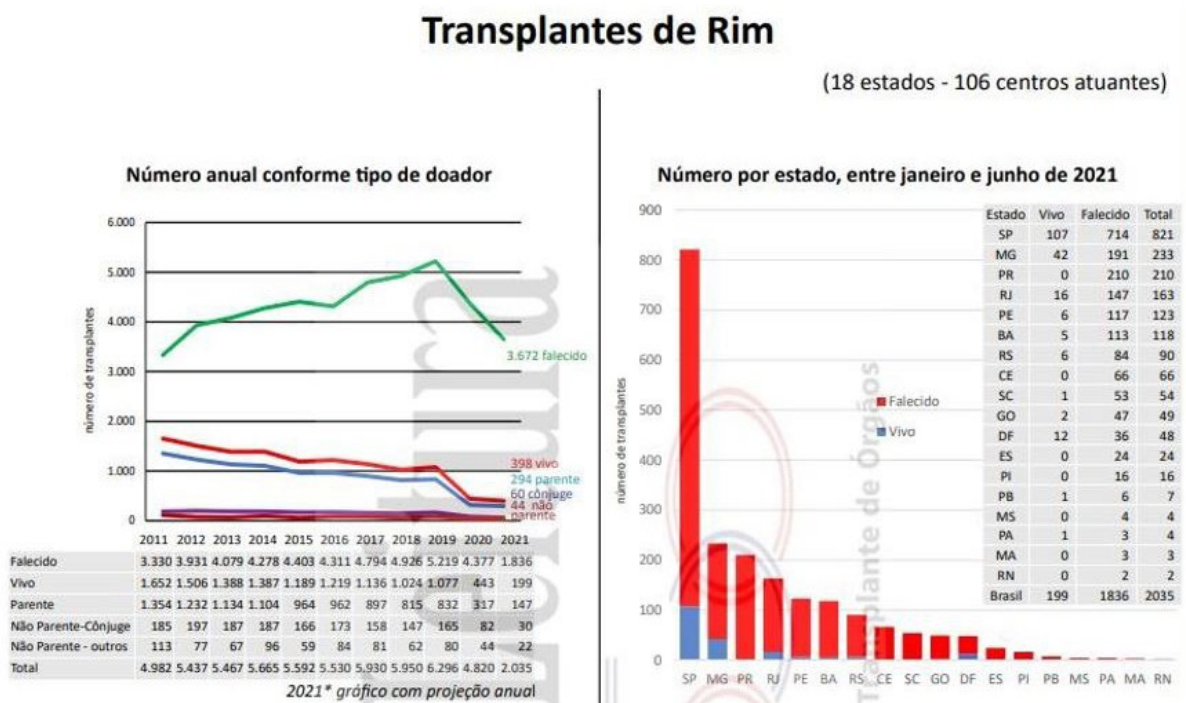
A ESRD é uma condição muito importante nos centros de saúde do mundo inteiro, porque exige uma terapia de substituição renal na forma de diálise ou transplante (THOMAS; WULF; BIKBOV, 2015). Contudo, apesar do transplante ser uma opção de tratamento, ainda é escasso o número de doadores saudáveis (HART; SMITH; SKEANS, 2019).

O rim tem por principal função a filtração, excreção de produtos residuais do organismo, ação metabólica, hemodinâmica e papéis imunológicos e endocrinológicos. Qualquer declínio consideravelmente significativo na função renal, já é indicativo para terapia de substituição renal (WOLFE; ASHBY; MILFORD, 1999; ABECASSIS; BARTLETT; COLLINS, *et al.*, 2008).

De acordo com dados dos USA, com a prevalência generalizada e o aumento da incidência de condições crônicas, como diabetes e hipertensão, a coorte de pacientes neste país e, de fato, em todo o mundo que sofre de uremia crônica, está se aproximando de proporções epidêmicas (ECKARDT; CORESH; DEVUYST *et al.*, 2013).

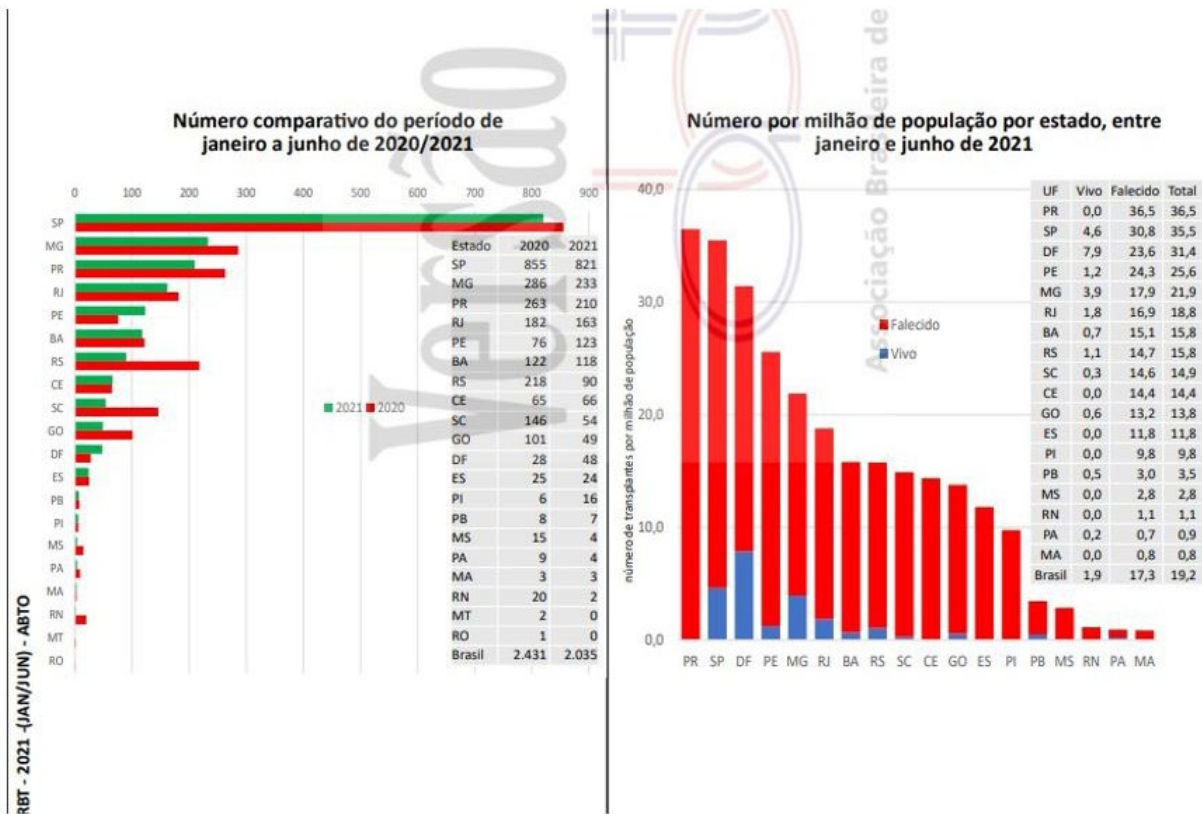
Em 2010, estimou-se que de 5 a 10 milhões de pacientes com ESRD necessitariam de terapia de substituição renal no mundo todo, contudo, em torno de 2 milhões de pessoas foram contempladas com o transplante, enquanto o restante possa ter evoluído a óbito pela falta de doadores. Nos últimos 20 anos foram empregados esforços para a elaboração de estratégia de enfrentamento para esse grande desafio (PEIRED *et al.*, 2020).

**Figura 1 – Dados sobre transplante de rim nos 18 estados apresentados em tabela anual e por estado no primeiro semestre de 2021**



Fonte: ABTO, 2021

**Figura 2 – Dados sobre transplante de rim apresentados em tabelas com número comparativo e número por milhão de população por estado no primeiro semestre de 2021**



Fonte: ABTO, 2021

O transplante de rim é uma alternativa de tratamento com melhor custo benefício, devido ao aumento de sobrevida do paciente, contudo, depende de diversos fatores que acabam por serem empecilhos em alguns momentos e não ser suficiente para todos os casos de doenças renais (DEW *et al.*, 1997; ANIL KUMAR; MATTOO, 2015).

Como forma de melhorar as fragilidades do transplante renal, os USA desenvolvem alternativas para o tratamento com a adoção de um sistema de doadores classificados por critérios expandidos. Desta forma pretendeu-se elevar o número de órgãos disponíveis e possibilitar o aumento da taxa de sobrevida dos pacientes (PORT *et al.*, 2002; STRATTA *et al.*, 2006; PASCUAL *et al.*, 2008; KLEIN *et al.*, 2010). Esses doadores possuem as características de doação por morte cardíaca, de critérios padrão com tempos de isquemia quente ou prolongada, com AKI, transplante duplo de rim e doadores nos extremos de idade. Contudo ainda há um déficit de disponibilidade para doação (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017).

Os rins oferecem um grande desafio para a regeneração de órgãos para os cientistas por razões estruturais e funcionais, porque possui uma origem embrionária composta dos metanefros, após a degeneração dos pró-nefros e mesonefros de diferentes linhagens progenitoras (néfron, uretral, estomal e endotelial), além de uma anatomia de um órgão extremamente complexo, formado por arquitetura epitelial, endotelial e intersticial única e que está integrada com uma via de excreção contínua e pelo alto consumo de energia devido funções no organismo (PEIRED *et al.*, 2020).

Em uma perspectiva histológica, o endotélio glomerular participa nas propriedades de seleção da barreira de filtração glomerular e na manutenção da estrutura podocitária. O endotélio microvascular presente nos capilares peritubulares transporta componentes reabsorvidos e participam de função das células epiteliais. O endotélio de grandes e pequenos vasos suporta a vasculatura renal (JOURDE-CHICHE *et al.*, 2019).

Esses endotélis renais são protegidos por reguladores de trombose, inflamação e complemento. A lesão endotelial causada, por exemplo, por toxinas, anticorpos, células imunes e inflamatórias ou por defeitos em fatores que fornecem proteção endotelial como os reguladores de complemento ou angiogênese, podem levar a uma AKI ou crônica. Além disso, as células endoteliais renais podem realizar a transição para um fenótipo mesenquimal, favorecendo a fibrose renal e o desenvolvimento de doença renal crônica (ROUMENI-NA *et al.*, 2016).

Vários fatores podem ativar ou danificar o endotélio renal como toxinas, hiperglicemia, fragmentos de ativação do complemento, autoanticorpos ou aloanticorpos, células do sistema imunológico e citocinas. Defeitos nos mecanismos de proteção do endotélio também geram dano endotelial glomerular (VERMA; MOLITORIS, 2015). O endotélio renal também está propenso a lesões em receptores de transplante renal que carregam os antígenos HLA do doador que são diretamente expostos ao sistema imunológico do receptor (LOUPY *et al.*, 2017).

Diversas doenças podem levar a AKI quando não identificadas, diagnosticadas e tratadas precocemente, como infecções urinárias de repetição, calculose renal, nefrites e malformações do aparelho urinário, hipertensão arterial e diabetes (ECKARDT; CORESH;

DEVUYST *et al.*, 2013).

O transplante renal está indicado para pessoas que possuem prejuízo grave e irreversível das funções renais para ter uma melhora na sobrevida em longo prazo, leva a uma melhor qualidade de vida e é eficaz em termos de custo em comparação com a diálise de longo prazo (DEW *et al.*, 1997; WOLFE *et al.*, 1999).

Em geral, a sobrevida do enxerto em um ano e a vantagem de sobrevida do paciente experimentada por receptores de transplante de doador vivo persiste em 5 e 10 anos após o transplante (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017).

De acordo com dados extraídos do United States Renal Data System, em 2013, a taxa de sobrevida do enxerto em 5 anos foi de 73% para receptores de transplantes de doadores falecidos, enquanto foi de 85% para receptores de transplantes de doadores vivos (UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 2015). No entanto, o transplante renal costuma se associar à disfunção crônica ligada à rejeição imunológica e o aumento significativo do uso de doadores vivos de rim e cadáveres, não é compatível com a disponibilidade de órgãos. Nos últimos anos, havia mais de 100.000 pacientes nos USA esperando por um transplante com uma média de mais de 3,6 anos (MATAS *et al.*, 2015 ; UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 2015; NATIONAL KIDNEY AND UROLOGIC DISEASES INFORMATION CLEARINGHOUSE, 2012).

### ***Pacientes em transplantes***

As primeiras pesquisas no campo procuraram adicionar novos néfrons aos rins em desenvolvimento, implantando tecido metanéfrico embrionário no córtex renal de camundongos neonatais (WOOLF, 1990).

O tecido metanéfrico é o precursor embriológico do rim adulto, caracterizado por gemas uretéricas e blastema mesodérmico. Várias vantagens foram propostas para o transplante de tecido metanéfrico primitivo sobre órgãos totalmente desenvolvidos, incluindo imunogenicidade reduzida devido à ausência de vasculatura nativa e apresentação de antígeno células. O tecido doador primitivo se diferenciou com sucesso e se desenvolveu nos néfrons funcionais no rim do hospedeiro neonatal, mas esses resultados não foram re-

produzíveis inicialmente nos hospedeiros adultos devido à falta de diferenciação e rejeição aguda do enxerto (ROGERS, 1998; ABRAHAMSON *et al.*, 1991).

Após as modificações do protocolo, estudos relataram o enxerto e a diferenciação bem-sucedida de metanefrons nos hospedeiros adultos, com filtração glomerular observada e depuração plasmática. Além disso, os metanefrons eram poucos imunogênicos e eram capazes de persistir *in vitro* sem a imunossupressão do hospedeiro (ROGERS; 1998; SALVATORI *et al.*, 2014).

Com os primeiros sucessos nessa nova abordagem, os pesquisadores se empenharam em expandir a tecnologia, investigando a possibilidade de xenotransplantes e hospedeiros humanos. Postulava-se que a imunogenicidade reduzida dos transplantes metanéfricos poderia potencialmente superar a rejeição humoral que impede o xenotransplante dos órgãos inteiros (SAMSTEIN; PLATT, 2001; CASCALHO; PLATT, 2001).

Estudos demonstraram o transplante alogênico bem-sucedido de metanefron suíno em porcos adultos, bem como o transplante xenogênico em camundongos adultos. Ambos os tipos de transplante tiveram sucesso, embora o xenotransplante exigisse a administração adicional de um bloqueio coestimulador, incluindo anti-CD45RB, anti-CD154 e anti-CD11a (ROGERS; TALCOTT; HAMMERMAN, 2003).

Outros estudos demonstraram de forma semelhante, que o xenotransplante bem-sucedido de metanefron humano em camundongos imunodeficientes, resultou em um padrão de expressão gênica semelhante ao observado no desenvolvimento do rim humano. Embora o xenotransplante metanéfrico em hospedeiros humanos ainda não tenha sido relatado, vários riscos potenciais foram hipotetizados, incluindo infecção cruzada de espécies e transformação neoplásica (DEKEL, 2002).

Os pesquisadores que almejavam melhorar as limitações do xenotransplante tem buscado desenvolver uma fonte inesgotável de tecido renal importante de origem humana. É notável que as considerações éticas impedissem a colheita em grande escala do metanefron de embriões humanos. Assim, meios de cultura celular e propagação de néfrons *in vitro* permitiriam a geração de vários tecidos semelhantes aos rins a partir de um único metanefron. Células derivadas de ambos os ductos de Wolff/botão uretral e os tecidos progenitores



do mesênquima metanéfrico, foram cultivados com sucesso isoladamente (STEER, 2002).

Os investigadores também buscaram nas culturas essas linhas celulares no gel da matriz extracelular como uma tentativa de reconstruir as interações 3D. Esses esforços alcançaram a construção bem-sucedida *in vitro* dos organoides renais a partir da suspensão das células únicas de linhas de células embrionárias (MIYOSHI *et al.*, 2020).

Após a implantação sob a cápsula renal dos roedores, esses organoides formaram glomérulos vascularizados e paredes de capilares totalmente diferenciados que desempenhavam funções renais fisiológicas, incluindo a reabsorção tubular. A geração dos néfrons vascularizados a partir da suspensão das células únicas significa um grande progresso em direção ao objetivo de longo prazo de restaurar a função renal (SALVATORI *et al.*, 2014).

## Desafios da bioengenharia tecidual

Apesar dos recentes avanços, a regeneração renal ainda está atrasada em relação a outros órgãos no campo. Embora protocolos eficazes tenham sido estabelecidos para a descelularização renal dos órgãos inteiros em porcos e ratos, estudos semelhantes envolvendo primatas não humanos não foram tentados. Os estudos com primatas não humanos se tornarão cada vez mais importantes à medida que o campo avança, porque os rins suínos mostram diferenças marcantes na arquitetura vascular. Em segundo lugar, a tentativa de recelularização dos rins de mamíferos de ordem superior não foi relatada (FILHO, 2008).

Portanto, não está claro se rins maiores podem suportar a perfusão ureteral retrógrada necessária para recelularizar o sistema coletor renal (SALVATORI *et al.*, 2014).

Dessa forma, ainda não está claro se a ECM do rim descelularizado pode apoiar a proliferação e diferenciação das células tronco em cerca de 26 tipos de células que compreendem o rim humano maduro (AL-AWQATI; OLIVER, 2002). Após a realização dos protocolos de recelularização, foram restabelecidas as funções homeostáticas, reabsortiva, metabólica, endócrina e imunomoduladora. Contudo, não está claro se a perfusão no tecido recelularizado é suficiente para prevenir a trombogênese (SALVATORI *et al.*, 2014).

O órgão recém-formado deve imitar as mesmas funções biológicas do órgão nativo

sem prejudicar sua funcionalidade; e é o que se espera para a próxima década (PELOSO *et al.*, 2016).

A capacidade *in vitro* dos rins regenerados de filtrar um perfusato padronizado, limpar metabólitos, reabsorver eletrólitos e glicose e gerar urina concentrada foi avaliada e os resultados indicam uma função parcialmente recuperada de células endoteliais, podócitos e células epiteliais tubulares. Seus resultados podem estar relacionados à semeadura incompleta e ao estágio imaturo das células epiteliais neonatais semeadas. Apesar da imaturidade funcional observada por meio da análise *in vitro*, o transplante *in vivo* mostrou que os construtos renais regenerados proporcionam a produção de urina e a depuração de metabólitos, sem a ocorrência de sangramento ou trombose do enxerto (SONG *et al.*, 2013).

No entanto, este método atualmente alcançou apenas funcionalidade de curto prazo *in vivo* e apenas em modelos de roedores. Até agora, não houve relato de um rim completamente regenerado maduro transplantado com sucesso em um doador com recuperação de suas funções, uma observação que é um desafio no campo da bioengenharia renal atualmente. Estudos analisam a capacidade de um arcabouço renal descelularizado de manter suturas e apoiar o fluxo sanguíneo arterial sistêmico implantando-o em um receptor de rato em posição ortotópica. Embora tenha havido uma ausência de coagulação ou sangramento importante e os arcabouços renais permaneceram intactos *in situ* durante a duração do estudo, esses resultados não podem ser extrapolados para um transplante real, considerando a ausência de células nos arcabouços (CARALT *et al.*, 2015).

## **Custos**

Para pacientes com ESRD, o transplante está intimamente associado a um aumento na expectativa de vida, melhorando a qualidade de vida e é uma terapia de baixo custo (RANA *et al.*, 2015). A ESRD reduz a qualidade de vida dos pacientes, diminui significativamente a vida expectativa e aumenta os custos de saúde (RIBEIRO, 2020).

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem um papel importante no atendimento ao paciente com CKD e atualmente é o responsável pelo financiamento de 90% dos tratamentos de pacientes que se encontram em terapia renal substitutiva, seja diálise ou transplante

renal (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

O xenotransplante permitirá uma possibilidade superar a escassez de rins de doadores falecidos e vivos. Pacientes incapazes de obter um alo enxerto podem se beneficiar significativamente do xenotransplante, em vários níveis: evitar questões éticas, como coerção ou pagamento de doadores vivos, redução do estresse da longa espera por um doador adequado, menor complicação e custos relacionados à diálise de longo prazo. Além disso, o xenotransplante pode fornecer uma chance de receber rins para pacientes que são altamente HLA sensibilizado (WONG, 2006).

O BRAD é um projeto com limitações devido a origem da célula, o tempo e custos de fabricação do dispositivo que são requisitos delicados de armazenamento e para o uso extensivo do dispositivo para os pacientes que possuem doença renal aguda ou crônica. Mesmo com as limitações e desafios principalmente representados por altos custos de produção e armazenamento, a capacidade de reabsorver um grande volume de água e solutos do filtrado e a durabilidade do dispositivo implantado, este rim artificial de bioengenharia pode representar uma alternativa viável para a substituição renal terapia e transplante. O número de células doadoras é bastante limitado do ponto de vista dos custos e a totalidade da tecnologia (PEIRED *et al.*, 2020).

### **Descelularização**

A descelularização de órgãos animais ou humanos em combinação com a recelularização usando células endoteliais e progenitoras autólogas é a abordagem mais promissora para gerar órgãos da bioengenharia e parece oferecer a rota mais rápida para aplicações clínicas (BADYLAK; TAYLOR; UYGUN, 2011; ORLANDO; ESTANDE; WOOLF *et al.*, 2015).

Durante o processo de descelularização, o compartimento celular de um determinado órgão é removido através da entrega de um detergente à base de solução através da vasculatura inata em todo o órgão parênquima. Esta abordagem foi usada com sucesso para gerar uma via aérea produzida por bioengenharia que consiste em uma via aérea descelularizada traqueia cadavérica semeada com MSC autólogo derivando condrócitos e células epiteliais brônquicas derivadas de um paciente com estenose brônquica (WILM *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que a ECM que permanece após o processo de descclularização de manter as delicadas estruturas glomerulares e tubulares, bem como a árvore vascular do rim. Além disso, deve ser capaz de modular o fenótipo de células progenitoras semeadas, que expressam genes de respostas ao desenvolvimento. Após a descclularização da estrutura do rim, o próximo desafio é repovoar com células renais e endoteliais células (ROSS *et al.*, 2009).

A demonstração mais promissora de repovoamento de rins descclularizados, o relato informa que foi possível semear células endoteliais vasculares umbilicais humanas e células renais neonatais de rato em rins de rato descclularizados. Combinaram a semeadura anterógrada de células endoteliais com disseminação retrógrada das células renais sob a aplicação de uma pressão transrenal em um biorreator especial. As células povoaram metade das estruturas dos glomérulos e do néfron através da estrutura do rim e marcadores específicos de tecidos expressos. Além disso, os rins repovoados foram avaliados para sua funcionalidade e exibiu algum grau de capacidade de filtração, enquanto os rins descclularizados não (SONG *et al.*, 2013).

O maior desafio para o sucesso da descclularização é manter a arquitetura e composição da ECM (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017). Muitos estudos mostraram a retenção de colágeno, laminina, elastina e fibronectina após a descclularização (CARALT *et al.*, 2015), também revelou que há uma redução ou depleção de proteínas de ECM e fatores de crescimento (AKHYARI *et al.*, 2011).

A retenção dos principais componentes da ECM, como colágeno e laminina, proporcionam a preservação da ultraestrutura do arcabouço, que facilita o repovoamento ao fornecer a orientação espacial necessária (SCARRITT; PASHOS; BUNNELL, 2015).

Para avaliar a manutenção da estrutura da ECM, geralmente é aplicado um sistema de classificação histológica para verificar se as características fundamentais dos arcabouços renais foram preservadas após a descclularização. Este sistema pode incluir a avaliação da estrutura da ECM de túbulos, glomérulos e vasos, bem como o nível de remoção das células (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017).

Como uma avaliação adicional da retenção dos componentes da ECM, muitos pesquisadores utilizaram técnicas tradicionais de engenharia, como microscopia de força atômica e testes mecânicos uniram ou biaxiais para avaliação das propriedades biofísicas do órgão descelularizado. Em muitos casos, a descelularização afeta a rigidez da matriz devido à remoção de células e danos aos componentes da ECM (OTT, 2010).

Os processos de descelularização requerem métodos sensíveis devido à fragilidade dos órgãos e sua complexidade estrutural interna. Portanto, é necessário desenvolver técnicas de descelularização e remoção de DNA residual simultaneamente para preservar a integridade da ECM. Vários são os fatores que influenciam o processo de descelularização, como a densidade celular, o peso corporal, o teor de lipídios, a espessura do órgão e as propriedades intrínsecas das substâncias empregadas para remover as células (ROSS *et al.*, 2009).

Além disso, é necessário considerar as forças mecânicas envolvidas no processo, como pressão de perfusão, vazão e possibilidade de uso de infusão retrógrada de fluidos (LIN *et al.*, 2016). Outro ponto a ser considerado é que os métodos utilizados nos órgãos de pequenos animais, como camundongos, por exemplo, precisam ser adaptados a animais maiores, como macacos e porcos, que se assemelham ao homem, quanto ao tamanho do órgão e alguns estudos já demonstraram bons resultados devido preservação dos arcabouços da ECM (SULLIVAN *et al.*, 2012; BADYLAK; TAYLOR; UYGUN, 2011).

### **Resíduos de agentes químicos**

A descelularização envolve tratamentos químicos, físicos e enzimáticos, que são necessários para remover tecidos e células específicas para as determinadas funções, tendo como foco preservar principalmente as proteínas da ECM, como o colágeno, com potencial imunogênico significativamente reduzido, pois a ECM poderá ser repovoada com as células do próprio paciente diminuindo assim o risco da rejeição (ROSS *et al.*, 2009).

O uso de infusão química tem sido o método mais promissor no momento, porque removem as células nativas rompendo as membranas celulares e isolando os componentes celulares da ECM. São exemplos desses agentes químicos: ácido peracético, Triton X-100,

Dodecil sulfato de sódio (SDS) e o desoxicolato de sódio (NaDOC). A maioria dos estudos tem sido realizada com os agentes isolados visualizando a sua ação no tecido, porém alguns pesquisadores informaram, que a combinação dos agentes pode produzir melhores resultados, com isso é necessário identificar agentes descelularizantes mais adequados para melhorar a qualidade dos arcabouços obtidos (ROSS *et al.*, 2009; PELOSO *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2013).

Há dois tipos de agentes químicos mais usados na descelularização, Triton X-100 e SDS, tanto isolados como em combinação. Estes estudos têm sido feitos com ratos primeiramente e logo após são passados para animais maiores onde se pode ter uma comparação com o do humano. O intuito independentemente do tipo de agente, é preservar os componentes da ECM e promover a proliferação de novas células para uma escolha mais assertiva no humano. Foi visto que a solução de NaOH foi considerada a melhor escolha se a intenção for implantação de células e rápida biodegradação do arcabouço, porém há uma escolha que usando a exposição de agentes iônicos e não iônicos resultaria em uma preservação mais adequada (SULLIVAN *et al.*, 2012).

Em geral, o processo remove as células presentes no tecido, preservando parcialmente as proteínas da ECM, como o colágeno, com potencial imunogênico significativamente reduzido (CARALT *et al.*, 2015 ). Assim, a ECM pode ser repovoada com células extraídas do paciente, criando um novo órgão com probabilidade mínima de ser rejeitado (HAMMERMAN, 2002).

Antes de usar *in vitro* ou *in vivo*, o arcabouço de ECM deve ser esterilizado para remover todas as endotoxinas e possível DNA viral ou bacteriano. Os solventes ou soluções ácidas podem ser usados para este processo (HODDE; HILES, 2002). No entanto, essas soluções podem danificar a ECM e afetar a adesão das células durante o repovoamento. O uso de irradiação gama ou óxido de etileno também é relatado, mas essas abordagens também alteram a ultraestrutura da ECM/arcabouço, com a perda de fibras de colágeno e GAGs, diminuição da proliferação celular e alterações nas propriedades de porosidade e intumescimento (POORNEJAD *et al.*, 2016) e pode ativar respostas imunológicas do receptor (QIU *et al.*, 2009).

Uma alternativa para a esterilização do arcabouço renal sem danos à ECM é a infusão de soluções antibióticas e antifúngicas, como azida sódica ou uma combinação de penicilina, estreptomicina e anfotericina, geralmente diluídas em solução salina tamponada com fosfato estéril. A perfusão com etanol filtrado estéril a 70% também é usada antes da perfusão com antibióticos (POORNEJAD *et al.*, 2016).

O arcabouço renal é geralmente perfundido com a solução antimicrobiana durante um período de tempo para garantir que nenhum microorganismo permaneça no arcabouço (SONG *et al.*, 2013). Recentemente, mostrou que ácido peracético (PAA) 0,2% em solução de NaCl 1M foi o melhor método para descontaminação de ECM descelularizado porcino sobre outras soluções de esterilização, como etanol 70% e PAA 0,2% em etanol 4% ou irradiação gama (POORNEJAD *et al.*, 2016).

### **Resíduos de DNA/RNA do doador**

O objetivo final da descelularização do órgão é a remoção de todo o material celular sem afetar adversamente a composição, atividade biológica ou integridade mecânica do restante da matriz tridimensional. No entanto, é difícil atingir a descelularização completa do órgão, e a maioria dos arcabouços de ECM contêm DNA residual e outros componentes citoplasmáticos (LIN *et al.*, 2016).

Métodos comumente usados de descelularização incluem a perfusão de agentes químicos ou enzimáticos e métodos físicos, como sonicação, congelamento e descongelamento, com agitação para romper as membranas celulares, liberando o conteúdo celular e facilitando o enxágue e a remoção de remanescentes celulares da ECM. É um grande desafio conseguir um tecido completo ou um órgão descelularizado e a maioria dos materiais de arcabouço de ECM retêm DNA residual e outro material citoplasmático e nuclear (BADYLAK; TAYLOR; UYGUN, 2011).

As ligações na ECM dos órgãos inteiros dos animais ou cadáveres de humanos podem ser geradas por meio da descelularização à base de detergente. Os protocolos de descelularização atuais são capazes de remover o DNA, material celular e antígenos da superfície celular do arcabouço da ECM, enquanto preservam os locais de fixação, integri-

dade estrutural e canais vasculares e envolvem a irrigação repetida de tecidos cadavéricos com detergentes ou ácidos através da vasculatura inata (SALVATORI *et al.*, 2014).

Ainda não está claro se a descelularização por detergente danifica os componentes essenciais da ECM, embora a irrigação através da vasculatura existente seja considerada para limitar a exposição à ECM potencialmente perturbadora. A descelularização completa é essencial, pois o material celular residual pode conter epítomos antigênicos que desencadeiam respostas inflamatórias e comprometem a recelularização subsequente (BROWN *et al.*, 2009).

Os reagentes químicos, como o PAA, removem os ácidos nucleicos com efeito mínimo na estrutura da ECM (GILBERT *et al.*, 2008). É necessário desenvolver técnicas de descelularização e remoção de DNA residual simultaneamente para preservar a integridade da ECM. Vários são os fatores que influenciam o processo de descelularização, como a densidade celular, o peso corporal, o teor de lipídios, a espessura do órgão e as propriedades intrínsecas das substâncias empregadas para remover as células (ROSS *et al.*, 2009).

Um estudo mostrou que, para diminuir o tempo de exposição ao SDS e melhorar o processo de descelularização dos rins porcinos, foi utilizado uma combinação de congelamento/descongelamento, baixas concentrações de SDS, aumentos incrementais na taxa de fluxo sob pressão constante e aplicação de choque osmótico nas membranas celulares, que preservaram a microestrutura do arcabouço, embora ainda removessem 99% do DNA, aumentando as interações célula-ECM (POORNEJAD *et al.*, 2016).

As abordagens químicas podem ser melhoradas combinando-as com tratamentos enzimáticos que podem remover os componentes celulares e genéticos indesejados da ECM. No entanto, sua eficácia depende, em última análise, da manutenção das características da ECM que são críticas na regeneração da função desejada do tecido específico (GILPIN; YANG, 2017).

O NaDOC é outro surfactante iônico que atua solubilizando a membrana celular. Ao contrário do SDS, o NaDOC produziu arcabouços que eram altamente biocompatíveis, uma vez que as células semeadas nas matrizes NaDOC- descelularizadas mostraram maior atividade metabólica em comparação com aquelas descelularizadas via SDS (SYED *et al.*,



2012). Em um estudo com ratos para tratamento de perfusão de pulmões, houve a remoção completa das células usando NaDOC, bem como um tratamento de agitação de folhetos de válvula cardíaca porcina (GILPIN *et al.*, 2014; ZHOU, 2010).

Embora o NaDOC não seja prejudicial, pode causar a aglutinação do DNA na superfície do tecido e para resolver esse problema, uma solução NaDOC de 4% foi combinada com a enzima, desoxirribonuclease I (DNase I), para quebrar o DNA nativo do tecido. No entanto, apesar do fato de que a função da DNase I seja o de quebrar fragmentos de DNA, uma quantidade significativa de DNA permaneceu na ECM após o tratamento (SYED *et al.*, 2012). Como resultado, processos de lavagem mais extensos devem ser realizados para eliminar o DNA presente no tecido e evitar a imunorejeção. Ciclos de tratamento adicionais também demonstraram eliminar uma porcentagem maior de DNA (GILPIN; YANG, 2017).

Assim como o uso de DNase I para prevenir a aglutinação de DNA em tratamentos com NaDOC, outros tipos de enzimas têm sido usados em protocolos de descellularização para complementar as propriedades dos produtos químicos. Por exemplo, Triton X-100 e NaDOC foram usados em combinação com DNase na descellularização de pulmões humanos normais e enfisematosos e válvulas cardíacas porcinas a fim de quebrar fragmentos de DNA remanescentes de modo a limitar a imunogenicidade potencial *in vivo* (WAGNER, 2014, RIEDER *et al.*, 2004).

No caso do tratamento realizado com RNase, estudos mostraram que as vesículas extracelulares, pequenas partículas anucleares ligadas à membrana liberadas de células-tronco mesenquimais como um veículo parácrino para entregar RNA mensageiro (mRNA), microRNAs, proteínas ou lipídios bioativos, podem reprogramar as células ou induzir a secreção de fatores citoprotetores. As vesículas derivadas dessas células, aceleram o reparo renal em modelos de lesão renal, demonstraram efeitos protetores em células epiteliais tubulares de camundongos imunodeficientes combinados graves com AKI induzida por glicerol. Esse tratamento anulou os efeitos protetores, sugerindo um mecanismo dependente de RNA e a ocorrência de transferência horizontal de mRNAs humanos em vesículas extracelulares para células-tronco mesenquimais (MSC-EVs) alvo (BRUNO *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2020).

## **Manutenção do arcabouço renal**

No entanto, os problemas que conectam os organoides ao sistema excretor de urina do hospedeiro e que promovem sua maturação para que possam funcionar como rins adultos ainda necessitam ser superados. Algum progresso foi realizado no sentido de conectar rudimentos renais transplantados para o ureter do hospedeiro, como em um estudo em que os ureteres de rudimentos renais de ratos transplantados foram anastomosados ao sistema urinário do hospedeiro. Em 2012, um grupo foi capaz de conectar ureteres rudimentares de porco com uma bexiga gerada de uma cloaca transplantada (YOKOTE *et al.*, 2012).

Estudos revelaram resultados positivos ao infundir células endoteliais venosas umbilicais humanas e células renais neonatais de rato em uma estrutura de rim de rato. Após a infusão de células e manutenção em um biorreator de órgão completo, o epitélio recém-regenerado parecia se assemelhar ao néfron nativo. É importante ressaltar que o rim re-celularizado foi capaz de produzir urina rudimentar *in vitro* e após o transplante em ratos (WILM *et al.*, 2016).

## **Disponibilidade de órgãos**

O transplante de órgãos é a opção de tratamento para pacientes em ESRD e para analisar melhor essa disparidade crescente entre a oferta e a demanda de órgãos, o número total de transplantes em 2014 nos USA permaneceu estático na última década (VALAPOUR *et al.*, 2014). As iniciativas do país, por exemplo, resultaram em um aumento de fontes não convencionais de doadores, como doadores de critérios expandidos (KLEIN *et al.*, 2010), doadores após doação por morte cardíaca (FARNEY *et al.*, 2011), doadores de critérios padrão com tempos de isquemia quente ou prolongada a frio, doadores com lesão renal aguda (FARNEY *et al.*, 2013) transplante renal duplo e doadores em idades extremas (FERNÁNDEZ-LORENTE *et al.*, 2012).

Em um estudo, foi demonstrado que a dessensibilização do paciente e o subsequente transplante com um rim de um doador vivo incompatível aumentou a taxa de sobrevivência do paciente em comparação com aqueles que permanecem na lista de espera para o transplante (ORANDI *et al.*, 2016). No entanto, todas essas alternativas têm a desvantagem de exigir doadores.

Vários estudos demonstraram que a terapia regenerativa usando células-tronco adultas maduras pode ter sucesso. Eles demonstraram que os rins de mamíferos pós-natais podem ser parcialmente reparados após a ressecção, e essa regeneração é principalmente devido à proliferação de células sobreviventes maduras ou células-tronco presentes no rim, como células epiteliais parietais glomerulares, um tipo de célula progenitora renal (FRANQUESA *et al.*, 2013). Após o estresse, essas células migram para a área danificada e proliferam e, em seguida, se diferenciam em novas células somáticas (WEN *et al.*, 2012). Esses resultados sugerem que as soluções regenerativas oferecem grande potencial para o tratamento da ESRD. No entanto, atingir um nível de regeneração clinicamente significativo tem se mostrado extremamente difícil devido à complexidade desse órgão (YU *et al.*, 2014).

Outra alternativa para a escassez de órgãos seria o xenotransplante com órgãos de animais (WANG *et al.*, 2015), por meio de uma estratégia que combina a descellularização de órgãos e a inserção de células do paciente para evitar o risco de reações imunológicas adversas (BARAKAT *et al.*, 2012).

O uso de rins de porco para engenharia de tecidos é uma abordagem atraente, principalmente porque o tamanho dos órgãos porcinos é semelhante ao dos humanos, e os arcabouços de porco podem permitir melhor adesão, sobrevivência e manutenção de células humanas do que os arcabouços obtidos de cães ou macacos (RANA *et al.*, 2017). A ideia de construir um rim funcional usando células-tronco específicas do paciente oferece suporte a uma alternativa tangível.

Nos últimos anos, houve um progresso substancial em direção a esse objetivo (UZARSKI *et al.*, 2014). Em teoria, essa abordagem poderia aumentar o leque de opções de transplante renal possibilitando a melhora de mais pacientes e potencialmente minimizando ou eliminando a necessidade de terapia imunossupressora de longo prazo e reduzindo o tempo de espera pelo tratamento (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017).

## Perspectiva da TB frente à Covid-19 em pacientes com problemas renais

O vírus da COVID-19 gera aspectos inflamatórios, com a liberação e aumento de citocinas pró-inflamatórias, conduzindo à infiltração de células inflamatórias no sistema pulmonar, edema intersticial e lesão e destruição do parênquima pulmonar (WANG *et al.*, 2020).

Além do amplo e difuso comprometimento pulmonar, alguns estudos identificaram que em casos graves de COVID-19 ocorre uma resposta imune exacerbada ou também conhecida como “tempestade de citocinas”, resultando em perda de tolerância periférica aos próprios órgãos, que se tornam antigênicos, desencadeando rápida progressão para uma extensa inflamação e autodestruição tecidual em múltiplos órgãos (ZHANG, 2020).

Uma revisão integrativa que avaliou as evidências científicas sobre AKI pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), em pacientes com COVID-19, realizada em 10 de abril de 2020, encontrou estudos observacionais que abordaram os achados clínicos dos pacientes com COVID-19, associação entre os danos renais, infecção e morbimortalidade, concluindo que a incidência de AKI está relacionada ao vírus no organismo, aumentando a mortalidade e morbidade nestes pacientes (MOITINHO, 2020).

Por conseguinte, em um estudo recente, a co-expressão da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) e serinoprotease transmembrana II humana (TMPRSS) é um determinante essencial para a entrada de SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Em seu estudo, apesar de o delineamento da pesquisa enunciar-se com baixo nível de evidência, mesmo com adequado rigor científico embasando-se experimentalmente em uma análise de células renais normais em nível de célula única, foi visualizada alta co-expressão dos genes de ACE2 e TMPRSS nos podócitos e células do túbulo reto proximal. Desta forma, afirmam que os efeitos citopáticos do vírus nessas células renais podem causar AKI e danificar o rim e a função renal em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. No entanto, as evidências clínico-observacionais, de coortes e estudos epidemiológicos, apontam AKI, danos e disfunções renais causados pela SARS-CoV-2 como uma temática ainda controversa e discutível (PAN *et al.*, 2020).

Compactuam com estudos que já expõem as disfunções renais como preditores de morte por COVID-19 em até cinco vezes mais chances de óbito (CHEN, 2020). O possível mecanismo da disfunção renal ou AKI em pacientes com COVID-19 ainda não está claro, como já discutido. Todavia, especula-se que esteja relacionada a três principais mecanismos: a) ataque direto do vírus; b) dano renal devido a disfunção renal e AKI; e c) susceptibilidade ao desenvolvimento de sepse e choque séptico em pacientes com COVID-19 em estado grave, apesar da necessidade de mais estudos para suas respectivas confirmações (MOITINHO, 2020).

Sendo assim, a aplicação de modelos renais também seria relevante, uma vez que foi observada a ocorrência de lesão renal aguda em pacientes com COVID-19 (CHENG, 2020). Dispositivos de Rim in-a-chip também poderiam, em tese, serem usados para estudos de transporte de drogas e nefrotoxicidade (JANG *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2017). A aplicação desses modelos aos estudos sobre COVID-19 pode ajudar os profissionais a entender como o SARS-CoV-2 atua e causa patologias renais e identificar o papel do ACE2.

## **Perspectiva da TB em transplantes renais**

O número crescente de pacientes enfrentando doenças em estágio terminal, a escassez de doadores de órgãos e os desafios que cercam os transplantes alogênicos impulsionam a evolução da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa (CALDAS *et al.*, 2011). A engenharia de tecidos é uma alternativa promissora ao transplante de órgãos, com grande potencial nos processos de regeneração e reparo de tecidos, fornecendo soluções para as condições em que o tecido nativo está comprometido (TEODORI *et al.*, 2014). Avanços recentes no uso de células-tronco e medicina regenerativa ofereceram uma nova esperança para o tratamento de doenças renais, especialmente ESRD (ROSS *et al.*, 2009).

O implante de estruturas renais de ECM demonstrou benefício na promoção da angiogênese, recrutamento de células progenitoras circulantes, minimização de reações imunogênicas e redução dos riscos de transmissão de doenças. Assim, a descelularização de um órgão inteiro surge como uma nova abordagem para a geração de uma arquitetura 3D natural (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017).

Diante de todos os avanços observados na bioengenharia renal no que diz respeito à descelularização e repovoamento dos órgãos, há uma grande perspectiva quanto à confirmação da recuperação da função renal após o transplante. A expectativa dos pesquisadores para os próximos 10 anos é que os estudos com rins descelularizados e recelularizados estejam na fase pré-clínica, representando um alto potencial de tradução em comparação a outras abordagens da engenharia de tecidos para reparo renal, como organoides renais ou bioprinting 3D (PELOSO *et al.*, 2016). No entanto, a adaptação dos métodos descritos até o momento para uso na regeneração e transplante de rim humano mudaria a perspectiva atual em relação ao tratamento de doenças renais em um futuro próximo (DESTEFANI; SIRTOLI; NOGUEIRA, 2017).

## CONSIDERAÇÕES

O sistema renal é um importante regulador do equilíbrio químico do organismo, sendo considerado um sistema vital para a vida. Dentre suas funções estão a eliminação de toxinas do sangue, devido um sistema de filtração; regulação da pressão arterial e da formação do sangue e dos ossos, por excretar substâncias importantes; e pelo controle do balanço hídrico e químico do organismo. Em casos de lesão endotelial renal, o tratamento objetiva conservar a função dos rins que já está atingido pela perda crônica e irreversível com o intuito de evitar início da diálise (BRASIL, 2021). A qualidade no estilo de vida do portador também influencia no sucesso do tratamento e do plano de cuidado estabelecido. Por isso a importância da orientação e educação do paciente quanto a condição atual, apresentar argumentos que gerem motivação na adesão do tratamento, além do suporte familiar desse indivíduo e do apoio dos profissionais de saúde que são essenciais como recursos de enfrentamento e adaptação ao novo modelo de vida (MORTON; SNELLING; WEBSTER; ROSE, 2012; JOHNSON; ZIMMERMAN; WELCH; HERTZOG, 2016).

A pesquisa revela que a TB pode ser uma opção de tratamento muito eficaz, podendo beneficiar os pacientes que necessitam de transplante renal. Contudo, apesar das pesquisas estarem evoluindo com êxito, ainda há muito a ser investido e estudado para ampliar os conhecimentos teóricos e práticos, além de elaborar estratégias para proporcionar o acesso a essa tecnologia a todos os pacientes que necessitarem.

Os pacientes com ESRD têm crescido cada vez mais, ao mesmo tempo em que a escassez de doadores de órgãos também tem aumentado tornando-se um grande desafio para estes. Esses desafios impulsionam a evolução da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa, sendo uma alternativa muito promissora como forma de estratégia de solução para as condições atuais, oferecendo esperança para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ABECASSIS, M.; BARTLETT, S. T.; COLLINS, A. J. *et al.* Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQIM) conference. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18256371/>> Acesso em: 08 set. 2021
- ABRAHAMSON, D. R. *et al.* Glomerular development in intraocular and intrarenal grafts of fetal kidneys. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, v. 64, n. 5, p. 629-639, 1991.
- ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2021. Disponível em <<https://site.abto.org.br/publicacao/xxvii-no-1/>> Acesso em 03 de outubro de 2021
- ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2020. Disponível em <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf>> Acesso em 03 de outubro de 2021
- AFRATIS, N. A. *et al.* IGF-IR cooperates with ER $\alpha$  to inhibit breast cancer cell aggressiveness by regulating the expression and localisation of ECM molecules. Scientific reports, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017.
- AKHYARI, P. *et al.* The quest for an optimized protocol for whole-heart decellularization: a comparison of three popular and a novel decellularization technique and their diverse effects on crucial extracellular matrix qualities. Tissue Engineering Part C: Methods, v. 17, n. 9, p. 915-926, 2011.
- AL-AWQATI, Q.; OLIVER, J. A. Stem cells in the kidney. Kidney international, v. 61, n. 2, p. 387-395, 2002.
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. Brazilian Journal of Nephrology, v. 40, p. 122-129, 2018.
- ANIL KUMAR, B. N.; MATTOO, S. K. Organ transplant & the psychiatrist: an overview. Indian J. Med. Res, 2015
- BADYLAK, S. F.; TAYLOR, D. UYGUN, K. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of tridimensional matrix scaffolds. Annual review of biomedical engineering, v. 13, 2011.
- BADYLAK S, *et al.* Resorbable bioscaffold for esophageal repair in a dog model. J Pediatr Surg, 2000.
- BARAKAT, O. *et al.* Use of decellularized porcine liver for engineering humanized liver organ. Journal of Surgical Research, v. 173, n. 1, p. e11-e25, 2012.
- BRASIL. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2021. Disponível em <[https://site.abto.org.br/biblioteca\\_publicacao/manual-de-transplante-renal/](https://site.abto.org.br/biblioteca_publicacao/manual-de-transplante-renal/)> Acesso em 11/09/2021
- BROWN, B. N. *et al.* Macrophage phenotype and remodeling outcomes in response to biologic scaffolds with and without a cellular component. Biomaterials, v. 30, n. 8, p. 1482-1491, 2009.
- BRUNO, S. *et al.* Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. Journal of the American Society of Nephrology, v. 20, n. 5, p. 1053- 1067, 2009.



- BÜLOW, R. D.; BOOR, P. Extracellular matrix in kidney fibrosis: more than just a scaffold. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, v. 67, n. 9, p. 643-661, 2019.
- CALDAS, H. C. *et al.* Repairing the chronic damaged kidney: the role of regenerative medicine. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier, p. 3573-3576, 2011.
- CARALT, M. *et al.* Optimization and critical evaluation of decellularization strategies to develop renal extracellular matrix scaffolds as biological templates for organ engineering and transplantation. *American journal of transplantation*, v. 15, n. 1, p. 64-75, 2015.
- CASCALHO, M.; PLATT, J. L. Xenotransplantation and other means of organ replacement. *Nature Reviews Immunology*, v. 1, n. 2, p. 154-160, 2001
- CHENG, Y. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, v. 97, n. 5, p. 829-838, 2020.
- CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, v. 368, 2020.
- DEKEL, B. *et al.* Engraftment and differentiation of human metanephroi into functional mature nephrons after transplantation into mice is accompanied by a profile of gene expression similar to normal human kidney development. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 13, n. 4, p. 977-990, 2002.
- DESTEFANI, A. C.; SIRTOLI, G. M.; NOGUEIRA, B. V. Advances in the knowledge about kidney decellularization and repopulation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 5, p. 34, 2017.
- DEW, M. A. *et al.* Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation*, 1997
- ECKARDT, K. U.; CORESH, J.; DEVUYST, O. *et al.* Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*, 2013
- ENE-IORDACHE, B. *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *The Lancet Global Health*, v. 4, n. 5, p. e307-e319, 2016.
- FARNEY, A. C. *et al.* Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 216, n. 4, p. 645-655, 2013.
- FARNEY, A. C. *et al.* Lessons learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 212, n. 4, p. 440-451, 2011.
- FERNÁNDEZ-LORENTE, L. *et al.* Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 12, n. 10, p. 2781-2788, 2012.
- FIGLIUZZI, M.; REMUZZI, G.; REMUZZI, A. Bioengenharia renal com andaimas gerados a partir de rins de ratos e suínos. *Nephron Experimental Nephrology*, v. 126, n. 2, p. 113-118, 2014.
- FILHO, H. J. F. *et al.* Pig kidney: anatomical relationships between the renal venous arrangement and the kidney collecting system. *The Journal of urology*, v. 179, n. 4, p. 1627-1630, 2008.

FRANQUESA, M. *et al.* Kidney regeneration and repair after transplantation. *Current opinion in organ transplantation*, v. 18, n. 2, p. 191-196, 2013.

FREIRE, P. *Pedagogia do Oprimido*. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1987.

GBD. Institute for Health Metrics and Evaluation. *Global Burden of Disease (GBD) 2017. GBD compare: Viz Hub*. Seattle, WA: IHME; 2019

GILBERT, T. W. *et al.* Collagen fiber alignment and biaxial ECM mechanical behavior of porcine urinary bladder derived extracellular matrix. *Biomaterials*, v. 29, n. 36, p. 4775-4782, 2008.

GILPIN, A.; YANG, Y. Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications. *BioMed research international*, v. 2017, 2017.

GILPIN, S. E. *et al.* Perfusion decellularization of human and porcine lungs: bringing the matrix to clinical scale. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 33, n. 3, p. 298-308, 2014.

GIL, A. C. *et al.* *Como elaborar projetos de pesquisa*. São Paulo: Atlas, 2002.

GONFIOTTI, A. *et al.* The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *The Lancet*, v. 383, n. 9913, p. 238-244, 2014.

HAMMERMAN, M. R. Xenotransplantation of developing kidneys. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, v. 283, n. 4, p. F601-F606, 2002.

HART, A. *et al.* OPTN/SRTR 2016 annual data report: kidney. *American Journal of Transplantation*, v. 18, p. 18-113, 2019.

HODDE, J.; HILES, M. Virus safety of a porcine-derived medical device: Evaluation of a viral inactivation method. *Biotechnology and bioengineering*, v. 79, n. 2, p. 211-216, 2002.

HUMES, H. D.; FISSELL, W. H.; WEITZEL, W. F. *et al.* Metabolic replacement of kidney function in uremic animals with a bioartificial kidney containing human cells. *American journal of kidney diseases*, v. 39, n. 5, p. 1078-1087, 2002.

HUMES, H. D.; MACKAY, S. M.; FUNKE, A. J. *et al.* Replacement of renal function in uremic animals with a tissue-engineered kidney. *Nature biotechnology*, v. 17, n. 5, p. 451-455, 1999.

JANG, K. J.; MEHR, A. P.; HAMILTON, G. A. *et al.* Human kidney proximal tubule- on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment. *Integrative Biology*, v. 5, n. 9, p. 1119-1129, 2013.

JANSEN, J.; FEDECOSTANTE, M.; WILMER, M. J. *et al.* Bioengineered kidney tubules efficiently excrete uremic toxins. *Scientific reports*, v. 6, n. 1, p. 1-12, 2016.

JOHNSON M. L.; ZIMMERMAN L.; WELCH J. L.; HERTZOG M.; *et al.* Patient activation with knowledge, self-management and confidence in chronic kidney disease. *J Ren Care*, 2016

JOHNSTON, K. A.; WESTOVER, A. J.; ROJAS-PENA, A. *et al.* Development of a wearable bioartificial kidney using the Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS). *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, v. 11, n. 11, p. 3048-3055, 2017.

JOURDE-CHICHE, N. *et al.* Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 2, p. 87-108, 2019.

- KLEIN, A. S.; MESSERSMITH, E. E.; RATNER, L. E.; KOCHIK, R.; BALIGA, P. K.; OJO, A. O. Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *Am. J. Transplant*, 2010.
- LI, Z. *et al.* Drug absorption related nephrotoxicity assessment on an intestine-kidney chip. *Biomecrofluidics*, v. 11, n. 3, p. 034114, 2017.
- LI, J. *et al.* The contribution of bone marrow-derived cells to the development of renal interstitial fibrosis. *Stem cells*, v. 25, n. 3, p. 697-706, 2007.
- LIN, Y. Q. *et al.* Kidney bioengineering in regenerative medicine: An emerging therapy for kidney disease. *Cytotherapy*, v. 18, n. 2, p. 186-197, 2016.
- LIU, D. *et al.* Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem cell research & therapy*, v. 11, n. 1, p. 1-20, 2020.
- LOUPY, A. *et al.* The Banff 2015 kidney meeting report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Sou. J. Transplant*. 2017.
- LOZANO, R. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, 2012.
- MACCHIARINI, P. *et al.* Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *The Lancet*, v. 372, n. 9655, p. 2023-2030, 2008.
- MACKAY, S. M.; FUNKE, A. J.; BUFFINGTON, D. A. *et al.* Tissue engineering of a bioartificial renal tubule. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, v. 44, n. 3, p. 179-183, 1998.
- MALTA D. C.; MACHADO I. E.; PEREIRA C. A.; *et. al.* Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019
- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. *Fundamentos de metodologia científica*. 5. ed.-São Paulo: Atlas, 2003.
- MATAS, A. J. *et al.* OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am. J. Transplant.*, 2015.
- MATSUMOTO, K. *et al.* Functional development of a transplanted embryonic kidney: effect of transplantation site. *Journal of nephrology*, v. 25, n. 1, p. 50-55, 2012.
- MIYOSHI, T. *et al.* Kidney organoids in translational medicine: disease modeling and regenerative medicine. *Developmental Dynamics*, v. 249, n. 1, p. 34-45, 2020.
- MOITINHO, M. S. *et al.* Lesão renal aguda pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 73, 2020.
- MORTON R. L.; SNELLING P.; WEBSTER A. C.; ROSE J.; *et. al.* Dialysis Modality Preference of Patients With CKD and Family Caregivers: A Discrete-Choice Study. *Am J Kidney Dis*, 2012
- NATIONAL KIDNEY AND UROLOGIC DISEASES INFORMATION CLEARINGHOUSE. (2012). *Kidney disease statistics for the United States*. Natl. Inst. Health, 2012.

- ORANDI, B. J. *et al.* Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 10, p. 940-950, 2016.
- ORLANDO, G.; ESTANDE C.; WANG, Z. *et al.* Discarded human kidneys as a source of ECM scaffold for kidney regeneration technologies. *Biomaterials*, v. 34, n. 24, p. 5915-5925, 2013.
- OTT, H. C. *et al.* Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nature medicine*, v. 16, n. 8, p. 927-933, 2010.
- PAN, X. *et al.* Identification of a potential Mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive care medicine*, v. 46, n. 6, p. 1114-1116, 2020.
- PASCUAL, J. *et al.* A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am. J. Kidney Dis*, 2008
- PEIRED, A. J. *et al.* Bioengineering strategies for nephrologists: kidney was not built in a day. *Expert opinion on biological therapy*, v. 20, n. 5, p. 467-480, 2020.
- PELOSO, A. *et al.* Prospect for kidney bioengineering: shortcomings of the status quo. *Expert opinion on biological therapy*, v. 15, n. 4, p. 547-558, 2015.
- PERALTA, C. A. *et al.* Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension*, v. 45, n. 6, p. 1119-1124, 2005.
- PERIN, L. *et al.* Stem cell and regenerative science applications in the development of bioengineering of renal tissue. *Pediatric research*, v. 63, n. 5, p. 467-471, 2008.
- PINO, C. J.; WESTOVER, A. J.; BUFFINGTON, D. A. *et al.* Bioengineered renal cell therapy device for clinical translation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, v. 63, n. 3, p. 305, 2017.
- POORNEJAD, N. *et al.* Efficient decellularization of whole porcine kidneys improves reseeded cell behavior. *Biomedical Materials*, v. 11, n. 2, p. 025003, 2016.
- PORT, F. K. *et al.* Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*, 2002
- POULSOM, R. *et al.* Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *The Journal of pathology*, v. 195, n. 2, p. 229-235, 2001.
- QIU, Q. Q. *et al.* Inactivation of bacterial spores and viruses in biological material using supercritical carbon dioxide with sterilant. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, v. 91, n. 2, p. 572-578, 2009.
- RANA, D. *et al.* Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, v. 11, n. 4, p. 942-965, 2017.
- RIBEIRO, P. C. *et al.* Differentiating Induced Pluripotent Stem Cells into Renal Cells: A New Approach to Treat Kidney Diseases. *Stem Cells International*, v. 2020, 2020.

- RIEDER, E. *et al.* Decellularization protocols of porcine heart valves differ importantly in efficiency of cell removal and susceptibility of the matrix to recellularization with human vascular cells. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, v. 127, n. 2, p. 399-405, 2004.
- ROGERS, S. A. *et al.* Transplantation of developing metanephroi into adult rats. *Kidney international*, v. 54, n. 1, p. 27-37, 1998.
- ROGERS, S. A.; TALCOTT, M.; HAMMERMAN, M. R. Transplantation of pig metanephroi. *ASAIO journal*, v. 49, n. 1, p. 48-52, 2003.
- ROGERS, S. A.; HAMMERMAN, M. R. Prolongation of life in anephric rats following de novo renal organogenesis. *Organogenesis*, v. 1, n. 1, p. 22-25, 2004.
- ROSS, E. A. *et al.* Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 20, n. 11, p. 2338-2347, 2009.
- ROUMENINA, L. T. *et al.* Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunological reviews*, v. 274, n. 1, p. 307-329, 2016.
- SALVATORI, M. *et al.* Regeneration and bioengineering of the kidney: current status and future challenges. *Current urology reports*, v. 15, n. 1, p. 379, 2014.
- SAMPAIO, F. J. B.; PEREIRA-SAMPAIO, M. A.; FAVORITO, L. A. The pig kidney as an endourologic model: anatomic contribution. *Journal of endourology*, v. 12, n. 1, p. 45-50, 1998.
- SAMSTEIN, B.; PLATT, J. L. Physiologic and immunologic hurdles to xenotransplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 12, n. 1, p. 182-193, 2001.
- SANTOS, V. D.; CANDELORO, R. J. *Trabalhos Acadêmicos: Uma orientação para a pesquisa e normas técnicas*. Porto Alegre/RS: AGE Ltda, 2006. 149 p.
- SARAFIDIS, P. A. *et al.* Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *The American journal of medicine*, v. 121, n. 4, p. 332-340, 2008.
- SCARRITT, M. E.; PASHOS, N. C.; BUNNELL, B. A. A review of cellularization strategies for tissue engineering of whole organs. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, v. 3, p. 43, 2015.
- SEVERINO, E. P.; MELLO, F. A. M. Metodologia Pmbok para o Projeto de Implantação do Departamento de Comunicação na Organização MSM. In: II Congresso Internacional do Grupo Unis. Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas, 2016.
- SKARDAL, A.; ATALA, A. Biomaterials for integration with 3-D bioprinting. *Annals of biomedical engineering*, v. 43, n. 3, p. 730-746, 2015.
- SONG, J. J. *et al.* Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nature medicine*, v. 19, n. 5, p. 646-651, 2013.
- SONG, B. *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells from human kidney mesangial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 22, n. 7, p. 1213-1220, 2011.
- STEER, D. L. *et al.* A strategy for in vitro propagation of rat nephrons. *Kidney international*, v. 62, n. 6, p. 1958-1965, 2002.

- STRATTA, R. J. *et al.* Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? *Ann. Surg.*, 2006
- SULLIVAN, D. C. *et al.* Decellularization methods of porcine kidneys for whole organ engineering using a high-throughput system. *Biomaterials*, v. 33, n. 31, p. 7756- 7764, 2012.
- SYED, O. *et al.* Evaluation of decellularization protocols for production of tubular small intestine submucosa scaffolds for use in oesophageal tissue engineering. *Acta biomaterialia*, v. 10, n. 12, p. 5043-5054, 2014.
- TAKASATO, M. *et al.* Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. *Nature*, v. 526, n. 7574, p. 564-568, 2015.
- TEODORI, L. *et al.* Native extracellular matrix: a new scaffolding platform for repair of damaged muscle. *Frontiers in physiology*, v. 5, p. 218, 2014.
- THOMAS, B.; WULF, S.; BIKBOV, B. *et al.* Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 26, n. 11, p. 2621-2633, 2015.
- TONELLI, M. *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 17, n. 7, p. 2034-2047, 2006.
- TUMLIN, J.; WALI, R.; WILLIAMS, W. *et al.* Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 19, n. 5, p. 1034-1040, 2008.
- UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. CKD in the United States: an overview of the USRDS Annual Data Report, volume 1. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 66, p. S1-S10, 2015.
- UZARSKI, J. S. *et al.* Physiologically Modeled Pulse Dynamics to Improve Function in In Vitro - Endothelialized Small-Diameter Vascular Grafts. *Tissue Eng Part C Methods*. 2015
- VALAPOUR, M. *et al.* OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am. J. Transplant.*, 2014
- VERMA, S. K.; MOLITORIS, B. A. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. In: *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 2015.
- WAGNER, D. E. *et al.* Comparative decellularization and recellularization of normal versus emphysematous human lungs. *Biomaterials*, v. 35, n. 10, p. 3281-3297, 2014.
- WANG, Y. *et al.* Method for perfusion decellularization of porcine whole liver and kidney for use as a scaffold for clinical-scale bioengineering engrafts. *Xenotransplantation*, v. 22, n. 1, p. 48-61, 2015.
- WANG, A. *et al.* Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes research and clinical practice*, v. 162, 2020.
- WEN, D. *et al.* Upregulation of nestin in proximal tubules may participate in cell migration during renal repair. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, v. 303, n. 11, p. F1534-F1544, 2012.
- WESTOVER, A. J.; BUFFINGTON, D. A.; JOHNSTON, K. A. *et al.* A bio-artificialrenal epithelial cell system conveys survival advantage in a porcine model of septic shock. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, v. 11, n. 3, p. 649-657, 2017.

WILM, B. *et al.* Autologous cells for kidney bioengineering. *Current transplantation reports*, v. 3, n. 3, p. 207-220, 2016.

WOLFE, R. A.; ASHBY, V. B.; MILFORD, E. L. *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1999

WOOLF, A. S. *et al.* Creation of a functioning chimeric mammalian kidney. *Kidney international*, v. 38, n. 5, p. 991-997, 1990.

WONG, B. S. *et al.* Allosensitization does not increase the risk of xenoreactivity to  $\alpha 1$ , 3-galactosyl-transferase gene-knockout miniature swine in patients on transplantation waiting lists. *Transplantation*, v. 82, n. 3, p. 314-319, 2006.

YAMANAKA, S.; YOKOO, T. Current bioengineering methods for whole kidney regeneration. *Stem cells international*, 2015.

YOKOTE, S. *et al.* The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats with induced acute hypotension. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 27, n. 9, p. 3449-3455, 2012.

YU, Y. L. *et al.* Decellularized kidney scaffold-mediated renal regeneration, v. 35, n. 25, p. 6822-6828, 2014.

ZHANG, W. *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology*, v. 214, p. 108393, 2020.

ZHOU, T. *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells from urine. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 22, n. 7, p. 1221-1228, 2011.

ZHOU, J. *et al.* Impact of heart valve decellularization on 3-D ultrastructure, immunogenicity and thrombogenicity. *Biomaterials*, v. 31, n. 9, p. 2549-2554, 2010.

# **SOBRE OS AUTORES**

## **Gisely Rocha de Freitas**

Bacharel em Enfermagem da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM.

## **Afrânio Côgo Destefani**

Possui graduação em Farmácia (2004) e Especialização em Bioquímica (2005) pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM. Possui, também, Especialização em Biologia Celular e Citologia Clínica (2007) pela Universidade Federal do Espírito Santo - UFES. Possui mestrado e doutorado em Biotecnologia pela mesma instituição. Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biologia Molecular, Gestão Laboratorial e Bioengenharia Tecidual.



# ÍNDICE REMISSIVO

## A

adoção 29  
antimicrobiana 39  
aplicações 8, 9, 10, 17, 35

## B

benefícios 10, 21, 22  
bibliográfica 8, 10  
bidimensional 16  
bioengenharia 8, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 19, 25, 26, 27,  
33, 34, 35, 46  
bioimpressão 16, 21  
bioimpresso 16  
biossinalização 9

## C

cardíaca 29, 41, 42  
células 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26,  
27, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45  
células-troncos 9  
chip de rim 17  
científicas 11, 44  
científico 10, 44  
cirúrgicas 9  
componentes 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 30, 36,  
37, 38, 39, 40  
conceito 21  
conceituar 10  
crônica 8, 9, 18, 28, 30, 31, 35, 47, 48  
custos 10, 26, 34, 35

## D

desafios 8, 9, 10, 26, 35, 45, 47  
descelularização 9, 17, 18, 19, 20, 21, 33, 35, 36, 37,  
38, 39, 40, 41, 43, 45, 46  
desenvolvimento 15, 19, 22, 25, 26, 30, 31, 32, 36, 45  
diálise 9, 23, 25, 26, 27, 31, 34, 35, 47  
dispositivos 17  
doação 29, 42  
doadores 8, 20, 27, 28, 29, 31, 35, 42, 45, 47  
doença 8, 9, 16, 22, 24, 25, 26, 27, 30, 35, 48  
doenças renais 8, 10, 11, 16, 24, 25, 29, 45, 46

## E

elasticidade 9  
endocrinológicos 23, 28

endotélio 23, 24, 30  
engenharia 8, 9, 20, 21, 23, 37, 43, 45, 46, 47  
estratégias 8, 25, 26, 47  
estudos 8, 10, 11, 16, 17, 20, 22, 26, 32, 33, 36, 37, 38,  
41, 43, 44, 45, 46

## F

ferramenta 16  
filtragem 47

## G

geometria tridimensional 9  
geral 8, 9, 10, 31, 38

## H

hemodinâmica 28

## I

imunomoduladora 25, 33  
inovadoras 8, 9  
in vitro 21, 32, 33, 34, 38, 42, 53

## M

mecânicas 9, 37  
medicamentos 16, 26  
medicina 8, 9, 22, 25, 26, 45, 47  
medula óssea 21, 23  
metodologias 10  
métodos 9, 25, 26, 37, 39, 46  
microfluídicos 17  
mortes 9

## N

néfrons 16, 21, 22, 31, 32, 33  
nefrotoxicidade 16, 45

## O

organismo 28, 30, 44, 47

## P

paciente 9, 17, 21, 26, 29, 31, 34, 35, 37, 38, 42, 43, 47  
periódicos 11  
pesquisador 11  
população 8, 9, 29, 51  
pressão arterial 25, 47

publicações 11

## R

regenerativa 8, 9, 22, 25, 26, 43, 45, 47

renal 8, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55

revisão 8, 10, 11, 44, 51

rim in-a-chip 17

rins 8, 9, 15, 16, 20, 22, 25, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 42, 43, 46, 47, 49

## S

sistema 4, 16, 17, 25, 26, 29, 30, 33, 36, 42, 44, 47

sistema renal 47

## T

tecido renal 24, 32

tecnologias 8, 9, 25, 26

toxinas do sangue 47

transplante 8, 9, 12, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 42, 43, 45, 46, 47, 48

tratamento 8, 25, 26, 27, 29, 41, 42, 43, 45, 46, 47

tratamentos 10, 25, 34, 37, 40, 41

## X

xenotransplantes 32



