



Estratégias de engenharia de tecidos com células-tronco para cicatrização de feridas crônicas

Stem cell tissue engineering strategies for chronic wound healing

Estrategias de ingeniería de tejidos con células madre para la curación de heridas crônicas

Rhayana Feitosa Borges Rodrigues¹, Renali Silva dos Santos², Fernanda da Silva Pontes³, Camila Oliveira Araújo⁴, Margarida Skarlatty Xavier Marcelino⁴, José William Araújo do Nascimento⁴.

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências científicas acerca das estratégias de engenharia de tecidos com células-tronco para a cicatrização de feridas crônicas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados EMBASE, PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “mesenchymal stem cells”, “adult stem cells”, “embryonic stem cells”, “erythroid precursor cells”, “stem cell therapies”, “chronic wounds” e “wounds and injuries”. Foram incluídos estudos publicados entre 2018 a 2023 que exploravam terapias com células-tronco, seja como tratamento principal ou coadjuvante em pacientes humanos. **Resultados:** Sete artigos compuseram a amostra final deste estudo, com maior frequência de ensaios clínicos randomizados (n: 02). Os resultados indicam que as terapias com células-tronco, especialmente as derivadas de tecido adiposo, desempenham um papel significativo na cicatrização de feridas crônicas. Estas abordagens não só aceleram a regeneração da pele, mas também apresentam uma notável segurança, evidenciada pela ausência de efeitos colaterais ou complicações significativas. **Considerações finais:** Os estudos nesta revisão integrativa destacam o potencial da engenharia de tecidos com células-tronco para a cicatrização de feridas crônicas. Apesar dos resultados promissores, desafios em padronização e pesquisa persistem, e futuras investigações são essenciais para consolidar estas estratégias.

Palavras-chave: Células-Tronco, Estomaterapia, Ferimentos e Lesões.

ABSTRACT

Objective: To analyze the scientific evidence regarding tissue engineering strategies with stem cells for the healing of chronic wounds. **Methods:** This is an integrative review, conducted in the EMBASE, PubMed, Scopus, and Web of Science databases, using the following descriptors: “mesenchymal stem cells”, “adult stem cells”, “embryonic stem cells”, “erythroid precursor cells”, “stem cell therapies”, “chronic wounds”, and “wounds and injuries”. Studies published between 2018 to 2023 that explored stem cell therapies, either as a

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife - PE.

² Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife - PE.

³ Centro Universitário Estácio, Recife - PE.

⁴ Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE.

primary or adjunctive treatment in human patients, were included. **Results:** Seven articles made up the final sample of this study, with a higher frequency of randomized clinical trials (n: 02). The results indicate that stem cell therapies, especially those derived from adipose tissue, play a significant role in the healing of chronic wounds. These approaches not only accelerate skin regeneration but also show remarkable safety, evidenced by the absence of side effects or significant complications. **Final considerations:** The studies in this integrative review highlight the potential of tissue engineering with stem cells for the healing of chronic wounds. Despite the promising results, challenges in standardization and research persist, and future investigations are essential to consolidate these strategies.

Keywords: Stem Cells, Enterostomal Therapy, Wounds and Injuries.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las evidencias científicas sobre las estrategias de ingeniería de tejidos con células madre para la cicatrización de heridas crónicas. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa, realizada en las bases de datos EMBASE, PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “mesenchymal stem cells”, “adult stem cells”, “embryonic stem cells”, “erythroid precursor cells”, “stem cell therapies”, “chronic wounds” y “wounds and injuries”. Se incluyeron estudios publicados entre 2018 y 2023 que exploraban terapias con células madre, ya sea como tratamiento principal o coadyuvante en pacientes humanos. **Resultados:** Siete artículos compusieron la muestra final de este estudio, con mayor frecuencia de ensayos clínicos aleatorizados (n: 02). Los resultados indican que las terapias con células madre, especialmente las derivadas del tejido adiposo, desempeñan un papel significativo en la cicatrización de heridas crónicas. Estos enfoques no solo aceleran la regeneración de la piel, sino que también muestran una notable seguridad, evidenciada por la ausencia de efectos secundarios o complicaciones significativas. **Consideraciones finales:** Los estudios en esta revisión integrativa destacan el potencial de la ingeniería de tejidos con células madre para la cicatrización de heridas crónicas. A pesar de los resultados prometedores, persisten desafíos en la estandarización y la investigación, y las futuras investigaciones son esenciales para consolidar estas estrategias.

Palabras clave: Células Madre, Estomaterapia, Heridas y Lesiones.

INTRODUÇÃO

Feridas crônicas são definidas como perturbações na contínua estrutura da epiderme que não conseguem seguir um padrão de recuperação eficaz no intervalo de 4 a 8 semanas (CHEN L, et al., 2020). Lesões típicas deste tipo englobam escoriações por compressão, úlceras de origem arterial/venosa e ferimentos no pé decorrentes do diabetes mellitus. Estudos sugerem que essas lesões persistentes podem ser um sinal prognóstico de mortalidade mais crítico que a cardiopatia isquêmica, a doença arterial periférica (DAP) ou os eventos cerebrovasculares (BRENNAN MB, et al., 2017).

Não somente elas se posicionam como um obstáculo considerável à vitalidade dos pacientes, mas as lesões prolongadas também demandam um plano terapêutico amplo e contínuo, o qual envolve revisões regulares e múltiplas abordagens de tratamento. Mesmo com esta intervenção detalhada, indivíduos afetados por essas lesões correm riscos como a eventualidade de amputações, vulnerabilidade a infecções adquiridas em ambientes clínicos e uma declinação acentuada na qualidade de vida (OLSSON M, et al., 2019; OLIVEIRA MF, et al., 2019; CORREIA EF, et al., 2022). Com a progressiva idade da população, o crescimento de doenças associadas e as inovações no atendimento médico, a incidência de lesões persistentes mostra indícios de aumento (GETHIN G, et al., 2020).

Dada a complexidade dessas lesões, destaca-se que o processo regenerativo cutâneo de uma ferida crônica é intrincado, dependente da sincronização e coordenação de múltiplos fatores. Em um ambiente homeostático, a recuperação cutânea ocorre de forma sequencial e previsível. Entretanto, perturbações neste processo resultam em feridas persistentes (NUNAN R, et al., 2014). Lesões que não apresentam sinais de

cura após aproximadamente 3 meses não apenas implicam comprometimentos estéticos, mas também representam um impacto econômico substancial, com custos anuais estimados em cerca de 30 bilhões de dólares nos Estados Unidos (NUSSBAUM SR, et al., 2018). Fatores etiológicos para estas lesões incluem hipóxia tecidual, colonização bacteriana e danos isquemia-reperusão. Adicionalmente, são descritas etiologias variadas, como DAP, diabetes mellitus, vasculite, insuficiência valvular venosa e exposição à radiação prévia, bem como anomalias cutâneas (CHEN CF, et al., 2023).

Diante dessa complexidade, a abordagem terapêutica para feridas crônicas exige uma análise criteriosa da patologia subjacente. Das diversas modalidades de tratamento disponíveis, poucas demonstraram eficácia robusta na regeneração completa dessas lesões. Contraoendo-se a feridas que seguem um padrão regenerativo normal, lesões crônicas demonstram elevados níveis de citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio, proteases e células em estado de senescência (FRYKBERG RG, et al., 2015).

Protocolos tradicionais envolvem desbridamento de tecidos necróticos, seguido de aplicação de coberturas e agentes tópicos. Em feridas específicas, como úlceras de pé diabético, a utilização de dispositivos de compressão externa é essencial. Terapias com pressão negativa são frequentemente empregadas em úlceras venosas e feridas pós-amputação, promovendo formação de tecido de granulação e otimização da aceitação de enxertos cutâneos (YAO ZX, et al., 2020; FALANGA V, et al., 2022). Apesar da diversidade e adaptabilidade das opções terapêuticas atuais, seu êxito é frequentemente restrito, não garantindo a completa resolução das lesões. Como resultado, as abordagens baseadas em células-tronco têm se destacado no panorama científico, dada a sua promissora capacidade no manejo de feridas resistentes à cicatrização (TURNER NJ, et al., 2015).

Nesse cenário emergente, a medicina regenerativa emergiu como uma solução potencial, oferecendo métodos terapêuticos adicionais que buscam aprimorar o processo de cicatrização e recuperar a estrutura cutânea original. Neste contexto, as terapias centradas nas células-tronco estão se consolidando como um direcionamento inovador dentro dessa esfera terapêutica às feridas crônicas. A relevância atribuída às células-tronco advém de sua notável habilidade de autorregeneração e transformação em diversos tipos celulares, sendo fundamentais para a renovação e restauração tecidual pós-dano (TURNER NJ, et al., 2015; PROTZMAN NM, et al., 2023). Dado esse potencial, a comunidade científica espera que, por meio da implementação de células-tronco, seja possível acelerar o processo de cicatrização, alcançar a resolução da ferida de forma mais rápida, evitar contraturas e formações cicatriciais excessivas e, no cenário ideal, induzir a regeneração cutânea completa (ZHANG W, et al., 2023).

Contudo, questões ainda pendentes incluem a identificação da fonte mais adequada de células, o refinamento dos métodos de processamento e administração e a compreensão do papel exato das células-tronco em contextos clínicos específicos para otimizar sua aplicação na regeneração de feridas. Assim, este estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas acerca das estratégias de engenharia de tecidos com células-tronco para a cicatrização de feridas crônicas.

MÉTODOS

Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, técnica que engloba uma avaliação extensiva de estudos primários, facilitando uma interpretação detalhada de um tópico específico. Esse método é valioso por oferecer uma análise holística e minuciosa do tema estudado, evidenciando lacunas na literatura atual e fornecendo diretrizes para investigações futuras e intervenções fundamentadas em evidências científicas (PEREIRA AS, et al., 2018).

O protocolo adotado para essa revisão abrangeu as fases subsequentes: 1) Elaboração da questão de investigação e estabelecimento dos propósitos do estudo; 2) Definição de critérios específicos de inclusão e exclusão para curadoria dos artigos; 3) Busca metódica em fontes literárias; 4) Compilação e avaliação crítica dos trabalhos identificados; 5) Discussão e exposição dos achados; 6) Consolidação e comunicação das principais conclusões (SOUZA MT, et al., 2010).

Assim, a interrogação central proposta foi: "Quais as evidências científicas disponíveis acerca das estratégias de engenharia de tecidos com células-tronco para a cicatrização de feridas crônicas?". Para responder a essa questão, uma extensa pesquisa foi executada nas seguintes bases de dados: National Institute of Medicine (NIH-PubMed), EMBASE, Scopus e Web of Science. O levantamento abrangeu os meses de junho a julho de 2023.

Para a seleção criteriosa dos artigos, empregaram-se termos específicos derivados do Medical Subject Headings (MeSH) como critério. Os descritores adotados foram: "mesenchymal stem cells", "adult stem cells", "embryonic stem cells", "erythroid precursor cells", "stem cell therapies", "chronic wounds" e "wounds and injuries". Para otimizar e refinar a busca, os operadores booleanos "AND" e "OR" foram essenciais, servindo para a interligação apropriada dos termos. A combinação destes descritores foi adaptada para atender às especificidades de cada base de dados, conforme detalhado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Estratégias de busca nas bases de dados.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
EMBASE (296)	((("Chronic Wounds") AND ("mesenchymal stem cells") OR (stem cell therapies)) OR ("embryonic stem cells"))
PubMed (283)	((("Chronic Wounds") OR ("Wounds and Injuries") AND ("mesenchymal stem cells") OR ("stem cell therapies"))
Scopus (174)	((("Chronic Wounds") OR ("Wounds and Injuries") AND ("mesenchymal stem cells") OR ("stem cell therapies")) OR ("erythroid precursor cells"))
Web of Science (117)	((("Chronic Wounds") AND ("mesenchymal stem cells") OR (stem cell therapies)) OR ("embryonic stem cells"))

Fonte: Rodrigues RFB, et al., 2023.

Os critérios de seleção dos artigos compreenderam: disponibilidade de textos completos, sem restrições de idioma, publicados no período de janeiro de 2018 a maio de 2023. Estudos que exploravam terapias com células-tronco, seja como tratamento principal ou coadjuvante, e que comprovadamente beneficiavam a cicatrização de feridas crônicas foram incluídos. Esta revisão limitou-se a estudos clínicos conduzidos em seres humanos. Por outro lado, excluíram-se estudos duplicados nas bases de dados, pesquisas experimentais tanto in vitro quanto in vivo, revisões de literatura (narrativas, scoping, integrativas, sistemáticas e meta-análises), artigos editoriais, artigos de opinião, dissertações, teses e qualquer publicação que não estivesse em consonância com o propósito primordial desta investigação.

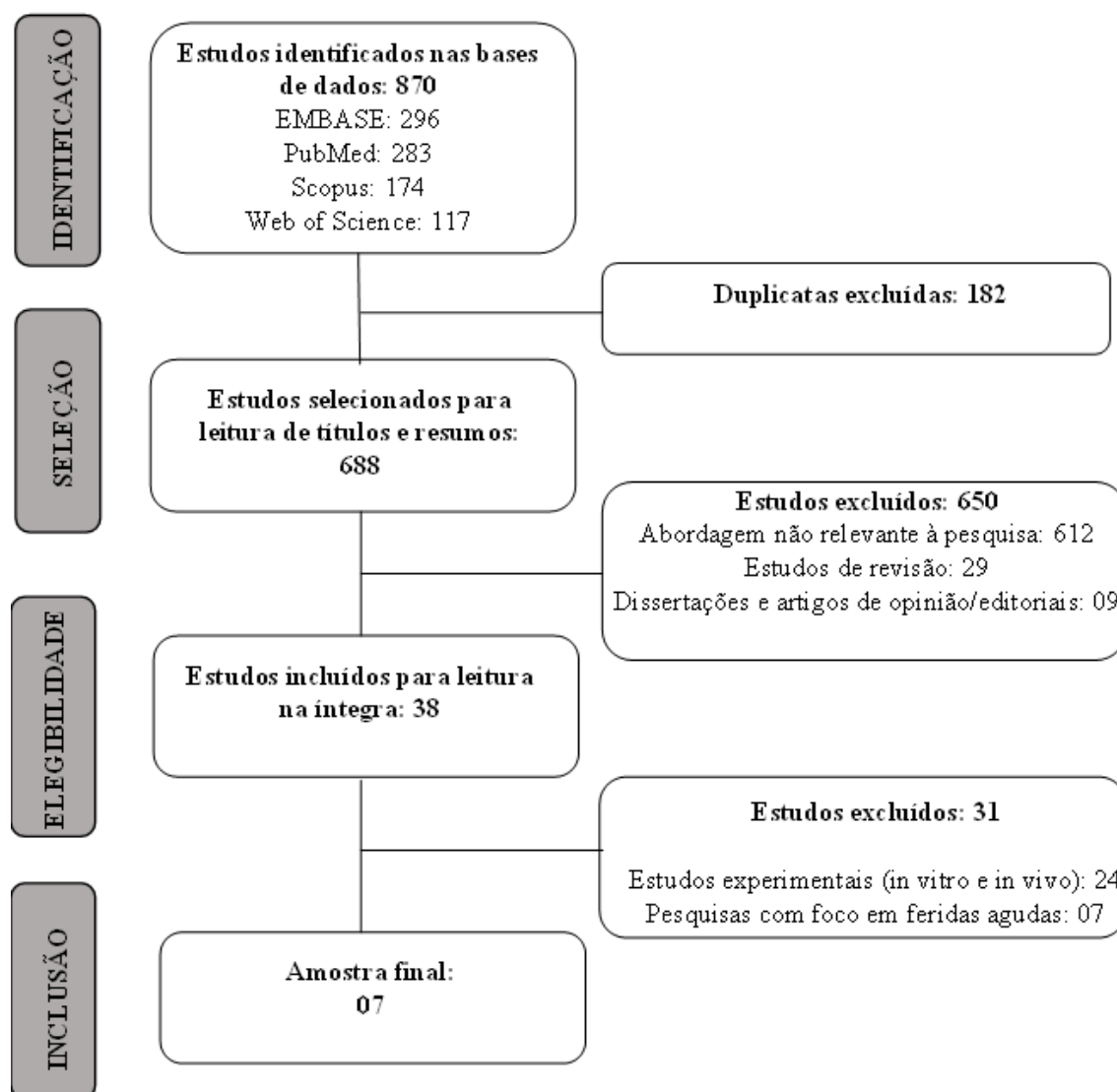
Os estudos foram selecionados com base nas estratégias definidas por avaliadores que operavam de maneira autônoma. Estes revisores triaram as pesquisas preliminares lendo títulos e resumos, registrando posteriormente suas escolhas em uma ficha de qualificação. Ao confrontar as seleções de ambos, constatou-se um coeficiente Kappa de 0,82, indicativo de uma seleção sistematizada e coerente (MCHUGH ML, 2012). Qualquer divergência quanto à seleção dos artigos foi dirimida através de uma discussão conjunta para alcançar um consenso. As referências finais, após seleção, foram transferidas e organizadas no software de gestão bibliográfica EndNote online.

Para assegurar uma compilação abrangente e coerente das informações pertinentes ao assunto em foco, recorreu-se a um modelo sugerido por Gomes GVA, et al. (2023), o qual foi adaptado para atender às especificidades desta pesquisa. Os parâmetros considerados incluíam: identificadores da pesquisa (como título, autores, revista científica, ano de lançamento, país de condução do estudo, índice de impacto conforme

o Journal Citation Reports – JCR, classificação Qualis Capes 2017-2020 e a base de dados em que foi publicado), características do estudo (como a natureza/metodologia empregada e o grau de evidência), contagem de indivíduos envolvidos, natureza da lesão crônica em análise, a modalidade terapêutica adotada, os principais achados clínicos e os desafios primordiais identificados ao longo da pesquisa.

Depois de realizar as buscas nas bases de dados específicas, foi identificado um total inicial de 870 artigos científicos. Dentre estes, 182 eram duplicados e foram contabilizados apenas uma vez, restando 688 para uma avaliação preliminar de títulos e resumos. Ao avaliar estes registros, 612 artigos foram descartados por não se alinharem devidamente ao foco temático proposto. Adicionalmente, 29 revisões e 09 artigos de natureza opinativa ou editoriais também foram eliminados. Deste conjunto, 38 publicações foram avançadas para uma análise mais detalhada do conteúdo completo. No entanto, deste montante, 24 foram descartados por serem pesquisas realizadas de forma *in vitro* ou *in vivo* (em animais) e 07 por serem estudos que realizaram a aplicação de células-tronco apenas em feridas agudas. Assim, um total de 07 artigos foi efetivamente incorporado nesta revisão integrativa. A trajetória de seleção e exclusão de artigos pode ser visualizada através do fluxograma elaborado conforme as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Rodrigues RFB, et al., 2023.

É imperativo salientar a meticulosa seleção dos artigos que compõem a amostra final desta revisão. Estes trabalhos foram minuciosamente avaliados em relação ao seu grau de evidência, adotando como referência o sofisticado sistema de Hierarquia de Evidências para Avaliação de Estudos, conforme proposto por Stillwell S, et al. (2010). Essa hierarquização é essencial para assegurar a confiabilidade e aplicabilidade dos resultados obtidos em diferentes contextos clínicos e acadêmicos.

Neste sistema, os níveis I e II são considerados o ápice da confiabilidade, evidenciando estudos de alta robustez, frequentemente baseados em ensaios clínicos randomizados ou meta-análises de estudos de alta qualidade.

Estas evidências oferecem uma base sólida para tomadas de decisão em práticas clínicas. Por outro lado, os níveis III e IV, embora ainda sejam de qualidade considerável, são baseados em designs de estudo menos rigorosos, como estudos de coorte ou de caso-controle. Estes níveis, apesar de apresentarem evidências consistentes, podem conter variáveis que não foram completamente controladas, o que potencialmente introduz algum grau de incerteza em suas conclusões (STILLWELL S, et al., 2010).

Já os níveis V a VII, representam os graus mais básicos de evidência, frequentemente baseados em relatos de casos, opiniões de especialistas ou estudos descritivos. Embora tenham seu valor, especialmente quando poucas evidências estão disponíveis sobre um tópico específico, é vital interpretá-las com cautela e considerar outras evidências mais robustas ao embasar decisões clínicas ou diretrizes (STILLWELL S, et al., 2010).

Destaca-se que no decorrer desta revisão, foi dada especial atenção ao cumprimento de princípios éticos. Foi realizado um esforço metucioso para assegurar que todos os autores das publicações revisadas fossem devidamente citados e reconhecidos, em total conformidade com a Lei de Direitos Autorais nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998 (BRASIL, 1998). Isso não só ratifica o compromisso com a ética acadêmica, mas também reforça a transparência e a integridade na análise e apresentação dos estudos que compõem a base desta revisão integrativa.

RESULTADOS

Foram selecionados sete estudos para compor a amostra final desta revisão, conforme evidenciado no **Quadro 2**. A análise dos dados revela que o ano de 2019 foi o mais produtivo, com quatro publicações, e a China se destacou como o país com maior contribuição (n: 03), seguida pelo Irã (n: 02).

Em relação à qualidade dos periódicos que veicularam os estudos, observa-se que a maioria está classificada entre A2 e B1, conforme a classificação da CAPES, com o periódico "Stem Cell Research & Therapy" apresentando o mais elevado fator de impacto (7.16). Quanto à metodologia, dois estudos adotaram o design de Ensaio Clínico Randomizado, conferindo um alto nível de evidência (II), enquanto outros estudos variaram entre ensaio clínico controlado, comparativo, prospectivo e série de casos, com níveis de evidência que variam de III a VI.

Quadro 2 - Caracterização dos artigos da amostra final.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
1	Deng C, et al., 2018.	China	Medicine (Baltimore) (A3 – 1.67)	Ensaio clínico controlado (III)	Investigar o efeito terapêutico do gel ECM/SVF (células-tronco derivadas de tecido adiposo) em feridas crônicas humanas.
2	Deng C, et al., 2019.	China	International Journal of Clinical and Experimental Medicine (B4)	Comparativo (IV)	Investigar os efeitos da terapia com pressão negativa combinada com enxerto de nanofat na cicatrização de feridas.
3	Farivar BS, et al., 2019.	EUA	Journal of Vascular Surgery - Venous and Lymphatic Disorders (A2 – 4.19)	Prospectivo (IV)	Comparar a eficácia de tecido placentário criopreservado para o tratamento de úlceras venosas.
4	Hashemi SS, et al., 2019.	Irã	Journal of Cosmetic Dermatology (B1 – 2.189)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar o efeito curativo das células-tronco do cordão umbilical em úlceras cutâneas crônicas.
5	Lonardi R, et al., 2019.	Itália	Stem Cell Research & Therapy (A2 – 7.16)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar a eficácia de tecido adiposo microfragmentado em diabéticos submetidos a pequenas amputações de membros inferiores.
6	Hashemi SS, et al., 2021.	Irã	Journal of Cosmetic Dermatology (B1 – 2.189)	Série de casos (VI)	Investigar se fibroblastos dérmicos e células-tronco mesenquimais poderiam promover a cicatrização de feridas.
7	Cai Y, et al., 2023.	China	Stem Cell Research & Therapy (A2 – 7.16)	Ensaio clínico controlado (III)	Explorar os mecanismos do gel da fração vascular estromal que promovem a cicatrização de feridas crônicas.

Nota: NE* - Nível de evidência. **Fonte:** Rodrigues RFB, et al., 2023.

Com base no Quadro 3, observa-se uma consolidação das informações extraídas dos estudos primários sobre o uso de terapias com células-tronco no tratamento de feridas crônicas. A amostra total de pacientes nos estudos foi diversificada, com um total de 200 indivíduos incluídos nos grupos de intervenção e controles dos estudos analisados. A amostragem englobou uma variedade de feridas crônicas, com destaque para as úlceras de pé diabético (UPDs), úlceras venosas, infecções traumáticas e úlceras isquêmicas, sendo as *UPDs as mais prevalentes. As abordagens terapêuticas identificadas variaram desde a utilização de gel derivado da matriz extracelular do tecido adiposo (fração vascular estromal) até terapias com nanofat enriquecido e injeções de tecido adiposo microfragmentado. Além disso, foram observadas terapias com células-tronco mesenquimais de diferentes origens. A predominância de estratégias que empregam derivados do tecido adiposo, seja em forma de gel ou injeções, é notável. Tais abordagens, sustentadas por evidências robustas, indicam um potencial significativo para melhorar a cicatrização de feridas crônicas.

Os resultados extraídos dos estudos primários, conforme apresentados no Quadro 3, evidenciam a eficácia das terapias com células-tronco na cicatrização de feridas crônicas. A terapia com gel de matriz extracelular demonstrou uma taxa de cicatrização superior quando comparada ao grupo de pressão negativa. Adicionalmente, abordagens como a terapia com nanofat enriquecido e a injeção de tecido adiposo microfragmentado exibiram taxas de cicatrização elevadas, corroborando a regeneração eficaz da pele. É imperativo destacar que a ausência de efeitos colaterais ou complicações em grande parte dos tratamentos reforça a segurança e eficácia das terapias baseadas em células-tronco.

Entretanto, apesar dos avanços promissores, o uso de células-tronco em feridas crônicas não está isento de desafios. Questões relacionadas à padronização dos protocolos de tratamento, dosagem ideal de células, e a seleção da fonte mais adequada de células-tronco ainda são áreas de investigação contínua, uma vez que não estavam explícitas nos estudos analisados. Ressalta-se que a integração e sobrevivência das células-tronco no tecido hospedeiro, bem como a resposta imunológica, são aspectos que necessitam de estudos adicionais para otimizar os resultados terapêuticos.

Quadro 3 - Abordagens e resultados da aplicação de terapias com células-tronco em feridas crônicas.

ID	N Tipo de ferida crônica	Tipo de terapia utilizada	Principais resultados
1	20; *UPDs. úlceras venosas	Terapia com gel de matriz extracelular/fração vascular estromal (0,25 mL/cm ²) com trocas de cobertura a cada 2-3 dias.	A cicatrização no grupo com células-tronco foi de 34,55 ± 11,18% versus 10,16 ± 2,67% no grupo de pressão negativa (P < 0,001). Análises histológicas indicaram melhores resultados com o uso das células-tronco no tratamento das feridas.
2	15; *UPDs, úlceras venosas	Terapia com nanofat enriquecido com células-tronco derivadas de tecido adiposo combinado com terapia de pressão negativa.	O grupo tratado com células-tronco e pressão negativa apresentou uma taxa de cicatrização de 26,50% ± 9,51%. Análises revelaram menos infiltração de linfócitos e maior formação de colágeno e vasos.
3	21; Úlceras venosas	Terapia com células-tronco mesenquimais da placenta aplicadas a cada 1 a 2 semanas.	Cicatrização completa das feridas em 53% com redução média de 79% na área de superfície da ferida em uma média de 10,9 semanas.
4	05; *UPDs.	Terapia com células-tronco mesenquimais do cordão umbilical por 9 dias, a cada 3 dias.	Diminuição significativa no tamanho da UPD ao longo de 9 dias com diminuição do tempo de cicatrização da ferida. Verificou-se melhor regeneração de tecidos quando as células são semeadas em uma estrutura de membrana amniótica acelular.
5	114; *UPDs	Terapia com injeção de células-tronco derivadas de tecido adiposo microfragmentado.	Aos 6 meses, 80% dos pés tratados com tecido adiposo cicatrizaram, contra 46% no grupo controle. Não houve eventos adversos ou recidivas, e o tropismo cutâneo melhorou no grupo tratado, sem diferenças na escala de dor.
6	05; *UPDs	Terapia com fibroblastos dérmicos e células-tronco mesenquimais de membrana amniótica acelular por 9 dias, a cada 3 dias.	Após o tratamento com células-tronco, a cicatrização média foi de 93,92%. A cicatrização aumentou significativamente em três dias, e a regeneração total da pele foi alcançada no nono dia, sem efeitos colaterais.
7	20; *UPDs, infecções traumáticas e úlcera isquêmica.	Terapia com gel de matriz extracelular/fração vascular estromal (0,25 mL/cm ²) com trocas de cobertura a cada 2-3 dias.	Todos os pacientes alcançaram 100% de fechamento da ferida em média de 28,3 ± 9,7 dias, sem recidivas em 2 a 6 anos. Concentrações de fatores de crescimento foram maiores em condições sem soro.

Nota: *UPD - Úlceras de pé diabético. **Fonte:** Rodrigues RFB, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Esta revisão se concentrou na análise da produção científica sobre as terapias com células-tronco aplicadas ao tratamento de feridas crônicas. Dada a prevalência de tais feridas e seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e nos sistemas de saúde, as terapias com células-tronco são percebidas como uma alternativa inovadora. O tratamento padrão para feridas crônicas engloba controle de infecções, gestão de isquemia, correção de anormalidades metabólicas, desbridamento e uso de coberturas especializadas. No entanto, muitos pacientes enfrentam um ciclo prolongado de úlcera, gangrena e potencial amputação de membros devido à lenta cicatrização. Portanto, a necessidade de acelerar o processo de cicatrização é imperativa, destacando o potencial das terapias com células-tronco como uma abordagem terapêutica promissora (HAO Z, et al., 2023).

A distribuição geográfica dos estudos analisados nesta revisão destaca a China como um epicentro significativo de pesquisa na área, contribuindo com três dos sete estudos selecionados. O predomínio da China pode ser atribuído a diversos fatores. Primeiramente, a China tem investido fortemente em pesquisa e desenvolvimento nas últimas décadas, tornando-se uma potência em várias áreas da ciência, incluindo a biomedicina. Além disso, a infraestrutura avançada de pesquisa e a disponibilidade de recursos têm facilitado estudos clínicos de alta qualidade no país (SCHMID RD, et al., 2021). Em termos metodológicos, é relevante observar a diversidade de designs empregados nos estudos. A adoção do Ensaio Clínico Randomizado (ECR) por dois dos estudos reflete o padrão-ouro em pesquisa clínica, sendo frequentemente considerado o design mais robusto e recomendado para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas (LIM CY, et al., 2019). No entanto, a presença de outras metodologias, como ensaio clínico controlado, comparativo, prospectivo e série de casos, introduz vieses potenciais que devem ser considerados na interpretação dos resultados.

A análise dos sete estudos selecionados nesta revisão integrativa destaca a eficácia das terapias com células-tronco no tratamento de feridas crônicas. Estas células promovem uma cicatrização acelerada, otimizando a recuperação do paciente. A versatilidade terapêutica, aliada à segurança demonstrada nos estudos, posiciona as células-tronco como uma alternativa promissora no panorama da medicina regenerativa para feridas crônicas (GADELKARIM M, et al., 2018).

Nos estudos avaliados, as abordagens terapêuticas com células-tronco demonstram diversidade nas técnicas adotadas. As estratégias incluem o uso de gel derivado da matriz extracelular do tecido adiposo (fração vascular estromal), terapia com nanofat enriquecido, injeção de tecido adiposo microfragmentado e terapia com células-tronco mesenquimais de distintas origens (DENG C, et al., 2018; DENG C, et al., 2019; FARIVAR BS, et al., 2019; HASHEMI SS, et al., 2019; LONARDI R, et al., 2019; HASHEMI SS, et al., 2021; CAI Y, et al., 2023). Contudo, uma inclinação metodológica evidencia a preferência por terapias baseadas em tecido adiposo, tanto em forma de gel quanto em injeções microfragmentadas. Esta tendência sugere a eficácia e o potencial desta abordagem na medicina regenerativa, especialmente no tratamento de úlceras de pé diabético.

As células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs) representam uma subpopulação de células-tronco mesenquimais pluripotentes e heterogêneas presentes no tecido adiposo humano. A crescente atenção dada às ADSCs na literatura científica pode ser justificada pela relativa simplicidade de sua obtenção e pela mínima morbidade associada ao local de coleta. Estas células podem ser isoladas tanto por procedimentos de lipoaspiração quanto por excisão direta de amostras adiposas (KIM WS, et al., 2007). Do ponto de vista mecânico, as ADSCs promovem a angiogênese, intensificam a liberação de fatores de crescimento e citocinas, e potencializam a proliferação de fibroblastos dérmicos humanos, tanto por interações celulares diretas quanto por mecanismos parácrinos durante a fase de reepitelização da cicatrização. Quando associadas a substitutos cutâneos enriquecidos com matriz extracelular humana (ECM), as ADSCs favorecem a regeneração de tecidos subcutâneos, dérmicos e epidérmicos (TROTIER V, et al., 2008). Ressalta-se que as ADSCs emergem como uma das abordagens terapêuticas com células-tronco mais investigadas no contexto clínico de feridas crônicas. Diversos estudos têm evidenciado sua capacidade em promover uma cicatrização otimizada, aprimorando a ultraestrutura tecidual, a vascularização e a hidratação, além de atenuar sintomas como dor e claudicação (DARINSKAS A, et al., 2017). Em cenários clínicos envolvendo

feridas crônicas decorrentes de doença arterial periférica, observou-se uma redução significativa em parâmetros como tamanho e profundidade da úlcera, bem como uma melhora na saturação transcutânea ao longo do tratamento. A versatilidade das ADSCs é ainda mais evidente em estudos que abordam o tratamento de fístulas crônicas associadas à doença de Crohn, onde os pacientes demonstraram uma evolução positiva na cicatrização ao longo de um período de 8 semanas, sem relatos de eventos adversos significativos (MARINO G, et al., 2013).

As ADSCs têm demonstrado um papel crucial na neovascularização, reparo tecidual e cicatrização de feridas. A angiogênese local influencia de duas maneiras: o suprimento sanguíneo adequado fornece nutrientes e oxigênio essenciais à ferida, e uma rede vascular robusta auxilia na eliminação de substâncias necróticas e no controle da infecção local (GUAN Y, et al., 2021). Estas células promovem a angiogênese, principalmente através da modulação de diversas citocinas. Fatores como hVEGF e TGF- β , secretados pelas ADSCs, estão intrinsecamente ligados à angiogênese (HSU LC, et al., 2019). A IL-6, outra citocina secretada pelas ADSCs, também exerce um papel positivo na angiogênese. Estudos com camundongos knockout para IL-6 indicaram um retardo na cicatrização de feridas, sugerindo um papel fundamental da IL-6 na promoção da angiogênese (HSU LC, et al., 2019).

Mesmo em contextos de isquemia grave, as ADSCs demonstram capacidade de prevenir a apoptose das células endoteliais vasculares e de induzir a neovascularização, graças à secreção de fatores de crescimento e citocinas antiinflamatórias (BACHMANN S, et al., 2020). Além da modulação citocínica, as ADSCs estabelecem interações diretas com células endoteliais vasculares e macrófagos, potencializando a secreção de MCP-1 e hVEGF, reforçando assim sua contribuição à angiogênese (BACHMANN S, et al., 2020).

Ainda à luz dos resultados, grande parcela dos pacientes que receberam o tratamento com células-tronco tinha UPDs. Ressalta-se que a eficácia do transplante de células-tronco em tais feridas crônicas pode ser influenciada por abordagens locais ou sistêmicas. Atualmente, as injeções não vasculares no tecido representam a principal via de administração de células-tronco para o tratamento de úlceras, sendo realizadas diretamente na lesão ou em sua proximidade. Enquanto estudos pré-clínicos tendem a adotar vias intradérmicas e subcutâneas, ensaios clínicos frequentemente empregam uma abordagem intramuscular. Alternativamente, a administração tópica, como sprays ou suportes, também é explorada (LOPES L, et al., 2018).

Apesar das vantagens das rotas locais, como menor risco associado, elas podem resultar em alta mortalidade celular e enxerto subótimo, necessitando de desbridamento para reduzir o risco de infecção. Neste contexto, pesquisadores evidenciaram que uma única administração local de células-tronco mesenquimais da medula óssea alogênicas potencializou a resistência da ferida em modelos animais com úlceras. Em contraste, múltiplas injeções intravenosas não mostraram melhorias significativas, reforçando a eficácia da injeção local (KWON DS, et al., 2008). A terapia com células-tronco para UPDs e outras feridas crônicas promete aprimorar os desfechos de cicatrização. Contudo, a maioria dos estudos foi conduzida em modelos animais, com escassa evidência em humanos para validar os achados. Considerando o potencial terapêutico da terapia com células-tronco para condições crônicas de alta morbidade, como as UPDs, é imperativo a realização de mais ensaios clínicos em humanos para avaliar sua segurança, eficácia e tolerabilidade (LOPES L, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos abordados nesta revisão integrativa ressaltam o potencial das estratégias de engenharia de tecidos com células-tronco na cicatrização eficaz de feridas crônicas. Foi possível constatar que tais terapias podem acelerar o processo de cicatrização, otimizar a regeneração da pele e reduzir complicações associadas a feridas crônicas, especialmente em UPDs. No entanto, é essencial reconhecer que, apesar dos avanços e resultados promissores, a aplicação prática destas estratégias ainda requer investimentos significativos em pesquisa e desenvolvimento. Futuras investigações devem focar em abordar desafios como a padronização dos protocolos, determinação da dosagem ideal de células e seleção da fonte celular mais apropriada. Vale ressaltar que este estudo apresentou limitações, como a delimitação temporal das

publicações analisadas e a não avaliação de seus vieses. Portanto, é necessário que pesquisas subsequentes se aprofundem nesta temática, buscando consolidar a engenharia de tecidos com células-tronco como uma solução viável e eficaz para o tratamento de feridas crônicas.

REFERÊNCIAS

1. BACHMANN S, et al. Interacting adipose-derived stem cells and microvascular endothelial cells provide a beneficial milieu for soft tissue healing. *Mol. Biol. Rep.* 2020; 47 (1): 111–122.
2. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
3. BRENNAN MB, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2017; 31: 556-561.
4. CAI Y, et al. Long-term follow-up and exploration of the mechanism of stromal vascular fraction gel in chronic wounds. *Stem Cell Res Ther.* 2023; 14 (1): 163.
5. CHEN L, et al. Telemedicine in chronic wound management: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth.* 2020; 8: e15574.
6. CHEN CF, et al. A Multifunctional Polyethylene Glycol/Triethoxysilane-Modified Polyurethane Foam Dressing with High Absorbency and Antiadhesion Properties Promotes Diabetic Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (15): 12506.
7. CORREIA EF, et al. Principais fatores de risco para amputação de membros inferiores em pacientes com pé diabético: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development.* 2022; 11 (8): e59511831599.
8. DARINSKAS A, et al. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med.* 2017; 15: 143.
9. DENG C, et al. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e11667.
10. DENG C, et al. Chronic wound treatment with high-density nanofat grafting combined with negative pressure wound therapy. *Int J Clin Exp Med.* 2019; 12: 1402–1411.
11. FALANGA V, et al. Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8 (1): 50.
12. FARIVAR BS, et al. Prospective study of cryopreserved placental tissue wound matrix in the management of chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019; 7: 228–233.
13. FRYKBERG RG, et al. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015; 4: 560–582.
14. GADELKARIM M, et al. Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing. *Biomed Pharmacother.* 2018; 107: 625-633.
15. GETHIN G, et al. Evidence for person-centred care in chronic wound care: a systematic review and recommendations for practice. *J Wound Care.* 2020; 29 (Sup9b): S1–S22.
16. GUAN Y, et al. Sustained oxygenation accelerates diabetic wound healing by promoting epithelialization and angiogenesis and decreasing inflammation. *Sci. Adv.* 2021; 7 (35): eabj0153.
17. HAO Z, et al. Review: Research progress of adipose-derived stem cells in the treatment of chronic wounds. *Front Chem.* 2023; 11: 1094693.
18. HASHEMI SS, et al. The healing effect of Wharton's jelly stem cells seeded on biological scaffold in chronic skin ulcers: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18: 1961-1967.
19. HASHEMI SS, et al. Effect of dermal fibroblasts and mesenchymal stem cells seeded on an amniotic membrane scaffold in skin regeneration: A case series. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20 (12): 4040-4047.
20. HSU LC, et al. The potential of the stem cells composite hydrogel wound dressings for promoting wound healing and skin regeneration: In vitro and in vivo evaluation. *J. Biomed. Mater Res. B Appl. Biomater.* 2019; 107 (2): 278–285.
21. KIM WS, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2007; 48: 15–24.

22. KWON DS, et al. Treatment with bone marrow-derived stromal cells accelerates wound healing in diabetic rats. *Int Wound J.* 2008; 5: 453-463.
23. LIM CY, et al. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72 (3): 221–232.
24. LONARDI R, et al. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF). *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 223.
25. LOPES L, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 188.
26. MARINO G, et al. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. *J Surg Res.* 2013; 185: 36-44.
27. MCHUGH ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica,* 2012; 22(3): 276-282.
28. NUNAN R, et al. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech.* 2014; 7: 1205-1213.
29. NUSSBAUM SR, et al. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value Health.* 2018; 21: 27–32.
30. OLSSON M, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019; 27: 114-125.
31. OLIVEIRA MF, et al. Feridas em membros inferiores em diabéticos e não diabéticos: estudo de sobrevivência. *Rev. Gaúcha Enferm.* 2019; 40: e20180016.
32. PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica. (1ª ed.): UFSM, NTE, 2018.
33. PROTZMAN NM, et al. Placental-Derived Biomaterials and Their Application to Wound Healing: A Review. *Bioengineering (Basel).* 2023; 10 (7): 829.
34. SCHMID RD, et al. Biotech in China 2021, at the beginning of the 14th five-year period ("145"). *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021; 105 (10): 3971-3985.
35. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo),* 2010; 8(1): 102-106.
36. STILLWELL S, et al. Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs,* 2010; 110(5): 41-47.
37. TROTTIER V, et al. IFATS collection: Using human adipose-derived stem/stromal cells for the production of new skin substitutes. *Stem Cells.* 2008; 26: 2713-2723.
38. TURNER NJ, et al. The use of biologic scaffolds in the treatment of chronic nonhealing wounds. *Adv Wound Care.* 2015; 4: 490–500.
39. YAO ZX, et al. New concept of chronic wound healing: advances in the research of wound management in palliative care. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36 (8): 754-757.
40. ZHANG W, et al. Stem cell-based drug delivery strategy for skin regeneration and wound healing: potential clinical applications. *Inflamm Regen.* 2023; 43 (1): 33.