

# A complexidade cicatricial em queimaduras e a possibilidade da terapia com células-tronco derivadas do tecido adiposo: revisão

*The complexity of burn healing and the possibility of adipose tissue-derived stem cell therapy: review*

*La complejidad de la cicatrización de las quemaduras y la posibilidad de la terapia con células madre derivadas del tejido adiposo: revisión*

Claudio Luciano Franck, Jurandir Marcondes Ribas-Filho, Alexandra Cristina Senegaglia, Ruth Maria Graf, Lidiane Maria Boldrini Leite

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar as especificidades do processo cicatricial em queimaduras e identificar se as células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTDA) podem se tornar aliadas em sua reparação. **Método:** Realizou-se uma revisão da literatura com consultas a Biblioteca Virtual de Saúde, Google Acadêmico, PubMed, *Scientific Electronic Library Online*, *Mendeley catalog of academic literature*, artigos e bibliografia especializada em cicatrização, queimaduras, células-tronco derivadas do tecido adiposo publicados entre 2012 e 2016. **Resultados:** As queimaduras se diferenciam de outras lesões pela intensidade da inflamação sistêmica e pela sobreposição das fases cicatriciais desorganizando-as. As CTDA são encontradas no estroma vascular do tecido adiposo e podem ser obtidas por lipoaspiração. Estas células podem interferir nas fases cicatriciais pela secreção de citocinas de crescimento, substâncias imunomoduladoras e anti-inflamatórias, assim como pela capacidade de diferenciação celular e *homing*. **Conclusão:** As queimaduras ocorrem na população mundial de forma preocupante, com características de morbidade e mortalidade. Os problemas sistêmicos e locais da reparação tecidual parecem ser atenuados pelas CTDA, sua abundante disponibilidade para o cultivo celular e suas habilidades as apontam como aliadas na recuperação das queimaduras.

**DESCRITORES:** Cicatrização. Queimaduras. Células-Tronco Adultas. Tecido Adiposo.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the distinctions of the healing process in burns and identify how the adipose-tissue derived stem cells (ATSC) may become allies in this repair process. **Methods:** Review of the literature was carried out with consultations at Virtual Health Library, Google Scholar, PubMed, Scientific Electronic Library Online and Mendeley catalog of academic literature and specialized bibliography in healing, burns and ATSC published between 2012 and 2016. **Results:** Burns differentiate themselves from other lesions by the intensity of systemic inflammation and by the overlapping of the healing wound phases disorganizing them. The ATSC are found in the vascular stroma of adipose tissue and can be obtained by liposuction. These cells can interfere in the healing wound phases by the secretion of growth cytokines, immunomodulatory and anti-inflammatory substances and the ability of cell differentiation and *homing*. **Conclusion:** Burns occur in the world population in a worrisome way with characteristics of morbimortality. The problems of tissue repair seem to be attenuated by ATSC, their abundant availability for cell culture and their abilities point them as promising allies in healing of burn wound.

**KEYWORDS:** Wound Healing. Burns. Adult Stem Cells. Adipose Tissue.

## RESUMEN

**Objetivo:** Verificar las especificidades del proceso cicatricial en quemaduras y identificar si las células-tronco derivadas del tejido adiposo (CTDA) pueden tornarse aliadas en su reparación. **Método:** Se realizó una revisión del literatura con consultas en Biblioteca Virtual de Salud, Google Académico, PubMed, Scientific Electronic Library online online, *Mendeley catalog of academic literature*, artículos y bibliografía especializada, quemaduras, CTDA, publicados entre 2012 y 2016. **Resultados:** Las quemaduras se diferencian de otras lesiones por la intensidad de la inflamación sistémica y por la sobreposición de las fases cicatriciales desorganizándolas. Las CTDA son encontradas en el estroma vascular del tejido adiposo y pueden ser obtenidas por lipoaspiración. Estas células pueden interferir en las fases cicatriciales por secreción de citoquinas del crecimiento, sustancias inmunomoduladoras, anti inflamatorias y por la capacidad de diferenciación celular e *homing*. **Conclusión:** Las quemaduras ocurren en la población mundial de forma preocupante con características de morbimortalidad. Los problemas de la reparación tecidual parecen ser atenuados por las CTDA, su abundante disponibilidad para el cultivo celular y sus habilidades las apuntan como aliadas en la recuperación de las quemaduras.

**PALABRAS CLAVE:** Cicatrización de Heridas. Quemaduras. Células Madre Adultas. Tejido Adiposo.

## INTRODUÇÃO

A pele protege o organismo constantemente de agressões por agentes externos, que são capazes de causar injúrias cutâneas e romper esta barreira de proteção. Após o insulto, imediatamente se inicia uma sequência de eventos moleculares por mediações bioquímicas, que tem como objetivo restaurá-la de modo que seja preservada a homeostasia tecidual, com consequente sobrevivência<sup>1</sup>.

Os avanços da Medicina em recuperar pacientes graves trouxeram como benefício o aumento do número de sobreviventes acometidos por queimaduras graves, porém, com isso, os problemas psicossociais decorrentes das desfigurações estéticas e funcionais se tornaram frequentes. A engenharia tecidual tem por objetivo otimizar a reconfiguração estética e funcional da pele, podendo se utilizar de uma das linhagens de células-tronco adultas. A criação de um microambiente que propicie a regeneração tecidual semelhante à arquitetura normal e a ausência de área de pele doadora em grandes queimados são problemas que precisam ser solucionados<sup>2</sup>.

A estimativa de que, a cada ano, 11 milhões de pessoas no mundo sofram queimaduras estabelece a relevância dos estudos que almejam melhorias na terapêutica de recuperação destas injúrias, tanto em sua fase inicial como na gestão de suas complicações crônicas. As queimaduras determinam prejuízos na pele e em tecidos subjacentes, que por consequência de desajustes bioquímicos atrasam e desorganizam o processo de cicatrização e causam sequelas funcionais e estéticas. A principal forma de tratamento das queimaduras que acometem a espessura total da pele são os enxertos cirúrgicos, que possuem a função de proteger e melhorar a aparência; todavia, não são isentos de complicações como infecções e deformidades, além disso, em queimaduras extensas, pode não haver área cutânea doadora suficiente<sup>3</sup>.

Dentre as lesões traumáticas, as queimaduras são a quarta causa mais frequente e suas lesões podem causar danos devastadores. Para piorar a situação, 90% das queimaduras ocorrem em países pobres, com infraestrutura precária, onde há maior dificuldade para se implementar medidas preventivas. A incidência de queimaduras em países de subdesenvolvidos é de 1,3 por 100.000 habitantes, enquanto nos países desenvolvidos cai para 0,14 por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos e na Europa, as queimaduras representam menos de 1% das tentativas de suicídio; em contrapartida, no Nepal, cerca de 30% das internações por queimaduras são para ferimentos intencionais, dos quais 90% são tentativas de suicídio com expectativa de mortalidade três vezes maior do que as queimaduras acidentais. A permanência hospitalar tem uma relação de 1 dia para cada por cento comprometido pelas queimaduras, em vítimas de até 70% da superfície corpórea.

Dentre os custos de uma queimadura estão a perda de propriedade, a fatalidade, as sequelas das lesões, o dano ambiental e cultural, além do custo em saúde propriamente dito. Em 2013, nos Estados Unidos, país em que a estatística de queimaduras é baixa, houve uma perda de 50.000 anos de vida potencial por mortes causadas por queimaduras<sup>4</sup>.

Difícilmente, durante a vida, uma pessoa não será vítima de uma queimadura. Certamente, a sensação desagradável deste instante e seus consequentes jamais será esquecida. Lancinante, a dor imediata sinaliza o desencadear de processos exacerbados, que prejudicam a lógica bioquímica da reparação tecidual. A pele desfalece, o corpo inflama, e se muito dela queimar, aflige a vida com seus específicos mecanismos letais.

Como se diferencia o complexo processo de cicatrização em queimaduras e como as células-tronco derivadas do tecido adiposo podem ser tornar aliadas neste processo de cura?

## MÉTODO

O presente trabalho é uma revisão da literatura, de caráter narrativo e investigativo, que buscou demonstrar como se diferencia o processo cicatricial em queimaduras e a compreender a capacidade de interferência neste processo com a utilização de células-tronco derivadas do tecido adiposo.

O levantamento da literatura foi realizado pela busca de artigos que retratassem mecanismos do processo cicatricial, queimaduras e utilização de células-tronco adultas. Foram incluídos trabalhos publicados no período de 2012 até 2016, tanto artigos internacionais como nacionais. Foram realizadas consultas na Biblioteca Virtual de Saúde, Google Acadêmico, PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Mendeley, entre artigos de revisão e trabalhos experimentais. Os artigos foram selecionados com base nos seguintes descritores: cicatrização, queimaduras, células-tronco derivadas do tecido adiposo. A coleta de informações ocorreu entre fevereiro de 2016 e fevereiro de 2017. Foram encontrados 88 artigos, dos quais foram selecionados 20 para a composição do presente trabalho.

## RESULTADOS

### Queimaduras e a Cicatrização

O agente externo responsável pela violação cutânea traumática define a presença de uma lesão com características próprias. O manejo destas lesões se faz delineado por nuances específicas, principalmente quando se trata de queimaduras. Recomenda-se revestir as áreas queimadas e manejá-las com terapias tópicas e sistêmicas, o que é distinto de qualquer outra lesão traumática. Além desta diferença terapêutica, em queimaduras extensas há perda de grande quantidade de plasma, que leva ao choque, diferentemente de outras lesões em que o choque decorre de perda sanguínea. Outra característica das queimaduras é o comprometimento do sistema imunológico, pois embora no início as lesões, em sua maioria, não sejam contaminadas, a principal causa de a morte se relaciona a sepse por infecção das lesões<sup>5</sup>.

Entre os desafios da reparação de queimaduras, o atraso e a desorganização da proliferação celular e da revascularização são relevantes, assim como a seletividade da apoptose. Em todas as fases da cicatrização se requer ativação precoce de células fagocíticas

distantes, células endoteliais locais e fatores estimulantes, que preparam o ambiente para a neovascularização, fagocitose dos tecidos danificados, estímulo mitótico e preenchimento por colágeno.

O dano estrutural e a resposta inflamatória exacerbada que ocorre em queimaduras geram uma perturbação na formação dos capilares e um impedimento da chegada das células necessárias para a recuperação. Este processo determina a perda de fluidos, aumento do risco de infecção e sequelas agudas e subagudas<sup>3</sup>.

Queimaduras são lesões cutâneas causadas pela energia térmica da transferência de calor, que provocam, como consequência, a desnaturação proteica das células. Há possibilidade de comprometimento sistêmico dos órgãos em queimaduras profundas e que atingem mais do que 20% da superfície corpórea.

Estas queimaduras podem ser acompanhadas por inflamação sistêmica, alterações da permeabilidade vascular, choque, anemia, infecções, desnutrição e dor intensa. Nesses casos, o tratamento se faz com balneoterapia, cobertura das lesões com curativos, desbridamentos, enxertos e múltiplas anestésias. A gravidade das queimaduras pode ser estimada pela profundidade, que é a parcela do comprometimento tecidual entre a epiderme até ossos, e pela extensão, que é mensurada habitualmente pela regra do nove, em que cada região do corpo recebe uma graduação percentual múltipla de nove<sup>6</sup>.

As queimaduras se diferenciam de outras lesões pela intensidade da inflamação sistêmica, enquanto a cicatrização se faz pelas três fases se sobrepondo com o auxílio das células do sistema imunológico, endotelial e do estroma. Como não há sangramento, parece que a fase inflamatória se inicia por extravasamento de fluidos, vasodilatação e pela chegada dos neutrófilos e monócitos, que por meio de quimiocinas sustentam o recrutamento de macrófagos. Nesta fase, além da proteção contra infecções, ocorre a degradação dos tecidos necróticos e se ativam sinalizações reparatórias.

A fase proliferativa se inicia sobrepondo a inflamatória com citocinas e fatores de crescimento estimulando a ativação dos fibroblastos e queratinócitos, que migram sobre a queimadura auxiliando o fechamento e a recuperação vascular. A fase de remodelação também inicia se sobrepondo à proliferativa com deposição e reformulação contínua do colágeno e da elastina, enquanto a queimadura se contrai devido à transformação de fibroblastos em miofibroblastos. Esta conversão determina a flexibilidade pelo equilíbrio entre a contração e reepitelização, além disso, a apoptose dos queratinócitos e das células inflamatórias são essenciais para o término do processo cicatricial e seu aspecto estético<sup>7</sup>.

As queimaduras são frequentemente classificadas pela profundidade tecidual acometida do primeiro ao quarto grau, porém este sistema foi substituído por outro que remete à possibilidade de intervenção cirúrgica em que se denominam as lesões como superficial, espessura parcial superficial, espessura parcial profunda, espessura total e quarto grau.

- Na queimadura superficial se lesiona apenas a epiderme, que se apresenta seca, vermelha e fica branca quando pressionada, dolorosa e se cura em três a seis dias;

- A queimadura de espessura parcial superficial se caracteriza por bolhas, eritema, umidade, empalidece à pressão, dolorosa em exposição ao ar e temperatura e se cura em sete a 21 dias;
- A queimadura de espessura parcial profunda se caracteriza por bolhas que podem estar rotas, úmidas ou serosa, coloração entre o branco e o vermelho, não empalidece à pressão, perceptível apenas à pressão com cura em mais de 21 dias, com necessidade habitual de intervenção cirúrgica;
- A queimadura de espessura total da pele se caracteriza pela coloração branca cerosa até preto, seca, inelástica, sem branqueamento à pressão, sensibilidade somente com pressão profunda e o processo de cura é raro sem intervenção cirúrgica;
- A queimadura de quarto grau se estende até a fáscia muscular, osso e articulações, sensibilidade à pressão profunda e nunca se cura se não receber tratamento cirúrgico<sup>8</sup>. Caracteristicamente em queimaduras, forma-se, na região central da lesão, a denominada zona de coagulação, que sofre necrose pela falta de oxigenação que impede a rapidez do processo cicatricial, a qual deve ser removida. Em torno da zona de coagulação, localiza-se uma área tecidual com perfusão diminuída, denominada zona de estase, onde há um aumento da permeabilidade capilar e reação inflamatória exacerbada que distingue as queimaduras de outras lesões, pela persistência e progressão da vasodilatação e do edema, além da possibilidade de que podem evoluir como áreas estendidas de necrose com aumento do tamanho da lesão inicial. Por último, a zona de hiperemia que circunda a zona de estase, caracterizada por vasodilatação, inflamação e viabilidade tecidual, exatamente por onde se inicia o processo cicatricial<sup>9</sup>.

### Queimaduras e as Células-Tronco Derivadas do Tecido Adiposo

A recuperação da integralidade da saúde em decorrência de queimaduras depende da cicatrização completa das áreas acometidas. Apesar dos avanços, os resultados continuam insatisfatórios e determinar o momento correto para a utilização das terapias adjuvantes permanece sem uma elucidação consistente. Os conhecimentos adquiridos apontam para as qualidades das células-tronco como a principal expectativa de mudanças neste indesejável patamar de cura.

O tempo prolongado para cicatrização completa das queimaduras é um problema frequente e as características de autorrenovação, diferenciação em diversas linhagens de células com baixa imunogenicidade, além da produção de substâncias parácrinas sinalizadoras são capazes de beneficiar o processo distintamente em cada uma das fases cicatriciais pela interferência na mobilização celular, na angiogênese e na regeneração tecidual, substituindo a fibrose.

A células-tronco exógenas melhoram o processo cicatricial, por sua ação reconstrutora de tecidos ou pela secreção de substâncias, que dependem da fonte de células e de sua administração. O esclarecimento de metodologias seguras e a comprovação de sua eficácia terapêutica podem ampliar sua utilização no cotidiano da Medicina<sup>10</sup>.

A meta de aplicação das células-tronco em queimaduras visa melhorias na qualidade da cicatrização, com fechamento precoce da lesão pela aceleração do processo cicatricial e prevenção das contrações e formações cicatriciais, preferencialmente com regeneração da pele com seus apêndices; além disso, a atenuação da resposta inflamatória sistêmica nas queimaduras extensas pode auxiliar na redução das infecções. Alguns desafios permanecem a ser definidos como: a melhor fonte tecidual doadora, método de processamento, modo da aplicação clínica e sua funcionalidade<sup>11</sup>.

As células-tronco são indiferenciadas e podem se dividir sem limites, e nestas divisões podem permanecer indiferenciadas, ou originar uma das aproximadas 200 modalidades celulares de especialização. Quanto à plasticidade, dividem-se em três: células-tronco totipotentes podem formar todos os tipos de tecido, além dos anexos embrionários, que são as primeiras 32 células formadas em até 72 horas após a fecundação, ou seja, o zigoto propriamente dito; células pluripotentes, que são as células-tronco embrionárias capazes de se diferenciarem em células do endoderma, mesoderma e do ectoderma; células multipotentes, que são as células-tronco adultas divididas hematopoiéticas, mesenquimais (MSC) e neurais, as quais se diferenciam em tecidos de sua origem com função de homeostase, regeneração e substituição<sup>12</sup>.

A necessidade de um biomaterial seguro, que pode se diferenciar em múltiplas linhagens de células adultas e com capacidade de produzir citocinas de fatores de crescimento, aponta para o tecido adiposo, que é fonte das células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTDA), como excelente participante da medicina regenerativa com terapia celular. Considera-se como suas principais vantagens a abundância, controle da diferenciação, facilidade de obtenção, possibilidade de transplante alogênico ou autólogo com segurança para o hospedeiro e a produção protocolada<sup>13</sup>.

As CTDA possuem antígenos de superfície semelhantes às células-tronco derivadas da medula óssea (CTMO), crescem e aderem ao plástico em culturas teciduais, porém não são iguais, apenas possuem características semelhantes. Não é possível identificar apenas com um antígeno marcador, mas constatou-se que as CTDA expressam CD29, CD49, CD73, CD90, CD105, mas devem ser negativas para o marcador endotelial CD31 e para o marcador hematopoiético CD45, enquanto que o CD34 pode ser negativo em algumas subpopulações ou até pode perder a expressão proteica ao serem cultivadas em plástico. Após o cultivo, pode-se utilizar as CTDA tanto em transplante autólogo como alogênico porque se constatou que estas células não estimulam reação linfocitária mista, além de suprimirem a resposta dos linfócitos T citotóxicos<sup>14</sup>.

As CTDA demonstram relevância na engenharia tecidual e em condições que necessitem mediação imune. As CTDA podem ser encontradas na rede microvascular e nas paredes capilares do tecido adiposo e possuem a capacidade de se diferenciar em tecido adiposo, músculo, cartilagem e células endoteliais. Verificou-se a capacidade imunomoduladora das CTDA por não expressarem a proteína de reconhecimento imunológico HLA-DR (antígeno leucocitário

humano-D relacionada), que é um MHC II (complexo principal de histocompatibilidade) do receptor da superfície celular codificada pelo complexo antígeno leucocitário humano no cromossoma 6, ou seja, estas células podem não ser reconhecidas como antígenos pelo sistema imunológico<sup>15</sup>.

As CTDA possuem capacidade de imunomodulação porque medeiam a secreção de interleucina-10 (IL-10) pelas células da imunidade, embora não a produzam. As IL-10 são uma das principais moléculas produzidas pelas células T reguladoras (Tregs). A utilização das CTDA em conjunto com as Tregs pode inibir a alorreatividade, indicando que as CTDA aumentam a produção de IL-10 pelas Tregs. Apenas a CTDA, mas não as Tregs, diminuem a citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e as duas em conjunto diminuem o interferon gama (IFN- $\gamma$ ), mas aumentam a interleucina-6 (IL-6), demonstrando sua dualidade na imunomodulação. Todavia, a IL-6 induz as Tregs, o que indiretamente também produz efeito imunossupressor<sup>16</sup>.

As CTDA contribuem para a cicatrização pela diferenciação em células envolvidas no processo cicatricial e pela secreção de fatores de crescimento como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblástico básico (FGF- $\beta$ ), fator de crescimento de queratinócitos, fator de crescimento de plaquetas, fator I de crescimento de insulina-like.

No transplante local, mesmo sem percorrer pela corrente sanguínea, as CTDA se incorporam às paredes capilares, expressam fenótipo endotelial, melhoram a trama vascular e recrutam células endoteliais, assim como podem aumentar o tecido de granulação e adquirir o fenótipo dos fibroblastos. As CTDA podem moderar a cicatrização em queimaduras pelas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, assim como podem reduzir o tamanho, melhorar a cor e a maleabilidade da cicatriz<sup>17</sup>.

Após queimaduras extensas, verificou-se na corrente sanguínea a presença de células com fenótipo semelhante ao das CTMO, aumento das citocinas angiogênicas e das células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea com relação direta à extensão da superfície atingida, o que levou à conclusão de que as MSC interferem no processo de cura das queimaduras.

A utilização das MSC em bordas de queimaduras pode otimizar a cicatrização e diminuir o processo inflamatório com redução das interleucina-1 (IL-1) e IL-6 com aumento da IL-10 e do VEGF. Nas células-tronco transfectadas demonstrou-se a capacidade antibacteriana com B2-defencina e a melhoria da reepitelização com fator de crescimento dos hepatócitos. O transplante de CTDA, em lesões térmicas, pode determinar melhorias na cicatrização, diminuição da necrose e da intensidade de dor<sup>18</sup>.

A capacidade das CTDA acelerarem a reepitelização se faz por estimulação parácrina de fatores de crescimento pelas células hospedeiras. CTDA isoladas a partir de escarificações de regiões queimadas, que habitualmente seriam descartadas, foram capazes de gerar camadas vascularizadas. Desenvolveu-se um substituto de pele se utilizando das CTDA e queratinócitos, o qual se estruturou de forma estratificada com epiderme, derme e hipoderme<sup>7</sup>.

A contribuição das MSC na fase inflamatória decorre da diminuição da inflamação e da atividade microbiana pela secreção de IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória das células T e dos macrófagos, pelo decréscimo do fator de TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , que são agentes pró-inflamatórios, e pelo aumento do peptídeo antimicrobiano LL-37, que ocorre após a liberação celular da proteína catelicidina hCAP18 pela clivagem do aminoácido 37.

Na fase proliferativa desenvolve-se a neovascularização e o recrutamento celular de queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos, determinadas pela secreção do VEGF, pela diferenciação em células endoteliais e pela produção de FGF- $\beta$ , fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento de queratinócitos (KGF).

Na fase de remodelação a regulação dos depósitos de colágenos e atenuação da formação cicatricial se dá pela produção de fator de crescimento de hepatócitos (HGF), pela modulação do fator transformação do crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), reduzindo a proliferação celular e pela cossecreção de HGF e VEGF, promovendo o balanço entre o TGF- $\beta$ 1 e o TGF- $\beta$ 3 envolvidas no controle da proliferação, na diferenciação e na movimentação de células dérmicas e epidérmicas na cicatrização. Apesar da dificuldade da configuração translacional dos estudos em ratos para a terapêutica clínica, os estudos experimentais apontam que a utilização de CTDA exógenas determina alterações distintas na cascata de eventos de cada fase cicatricial<sup>10</sup>.

## DISCUSSÃO

As CTDA podem ser isoladas após coleta por lipoaspiração em maior quantidade e com menos desconforto que as CTMO. Este aspirado, ao ser submetido à lavagem extensiva e remoção dos glóbulos vermelhos com quebra enzimática da matriz extracelular, resulta em um agrupamento celular denominado fração vascular do estroma (SVF), que contém as MSC, células endoteliais, pré-adipócitos, fibroblastos, leucócitos e células-tronco hematopoiéticas.

As MSC podem ser isoladas por se aderirem ao plástico e se expandirem em meio de cultura com potencialidade para a utilização em queimaduras pela melhora da cicatrização e pela facilitação da regeneração da pele. A definição da fonte, da quantidade, das condições das culturas, matrizes adequadas e plataformas para aumentar a eficiência da distribuição celular permitirão seu uso clínico com protocolos de segurança<sup>11</sup>.

A terapêutica com CTDA se mostra como uma alternativa consistente para otimizar o processo de cicatrização, e isto já reflete em euforia em meios de comunicação. Neste ponto insere-se a relevância das pesquisas experimentais e clínicas em buscar qualidade e segurança na previsibilidade do transplante e no controle da reprodutibilidade celular, para que se possa estabelecer se no futuro existirão doadores saudáveis, que se submeterão ao procedimento de lipoaspiração, como se faz nos dias atuais para obtenção de derivados do sangue<sup>13</sup>.

Mesmo com o avanço do conhecimento científico e tecnológico da área médica, não surgiram novidades terapêuticas consis-

tentes para a substituição de pele, portanto, o autoenxerto permanece como a principal solução. As queimaduras que atingem extensas áreas da superfície corpórea são dramáticas, pois nesta situação não há disponibilidade suficiente de pele para recobrir as áreas lesionadas.

Comprovou-se que as CTDA podem se transdiferenciar em células não mesenquimais, como os queratinócitos-like, quando estimuladas pelo EGF na presença de cálcio, além de ordenar uma epiderme estratificada tridimensional quando depositadas sobre uma matriz dérmica descelularizada. Esta versatilidade, associada à sua abundância no tecido adiposo e a facilidade em obtê-las, apontam as CTDA como uma possibilidade terapêutica a ser considerada para substituição de perdas cutâneas maciças<sup>14</sup>.

Os adipócitos maduros constituem 90% do tecido adiposo tecido adiposo, e o restante forma o SVF com CDTA, fibroblastos, células endoteliais, pré-adipócitos, células vasculares com musculatura lisa, linfócitos, monócitos, macrófagos residentes. As CTDA são obtidas em uma proporção de 1:100 a 1:1500 células, o que é superior à medula óssea em 500 vezes, e a cada 1g de tecido adiposo apreende-se cerca de 5000 CTDA. As CTDA possuem origem mesodérmica e podem se diferenciar em linhagens osteogênica, condrogênica, adipogênica, cardiomiogênica, miogênica e neurogênica, mas também se diferenciam em linhagens ectodérmicas como hepatócitos, pancreáticas, endoteliais, neurais e epiteliais<sup>13</sup>.

Os complexos processos envolvidos na cura de queimaduras são motivos de estudo para se obter melhorias em relação ao tempo e à qualidade da cicatriz. A terapia com MSC é o ouro da ciência a ser desvendado e as pesquisas se mostram promissoras em relação às cicatrizações, e especialmente em queimaduras podem promover benefícios de qualidade, tempo e diminuição da intensidade da inflamação<sup>18</sup>.

As CTMO e as CTDA mostram capacidade de integração e adaptação ao tecido danificado, mas além desta atividade local podem apresentar eficácia terapêutica em órgãos distantes. As MSC existentes na medula óssea migram e se encaminham pela circulação até a microcirculação dos tecidos lesionados orientadas por sinais quimiotáticos, mecanismo denominado de *homing*, e de forma similar este fenômeno também ocorre com as MSC administradas pela via venosa. A proteína quimiotática de monócitos -1 (MCP-1), a proteína inflamatória de macrófagos-1 alfa (MIP-1 $\alpha$ ), a interleucina-8 (IL-8), o fator derivado do estroma-1 (SDF-1) são quimiocinas *homing* que atraem as MSC<sup>19</sup>.

As CTDA promovem alívio alérgico, a redução da inflamação, cicatrizes menores com textura suave e coloração adequada, angiogênese exuberante e retorno funcional precoce. As CTDA podem melhorar os resultados por promover alterações evolutivas na fase de remodelação, pela diminuição da apoptose e aumento da fibroplasia. As pesquisas em humanos parecem demonstrar resultados positivos, mas serão necessários trabalhos maiores, prospectivos e randomizados, que ampliem o conhecimento, detalhem o método de utilização e mostrem o controle das cicatrizes para encorajar a utilização desta terapia emergente<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

O processo cicatricial da queimadura se diferencia de outras lesões pelo dano tecidual fundamental que prejudica a ordenação da cascata de eventos para que haja a reparação do tecido. A queimadura desvitaliza tecidos subjacentes, compromete o suprimento sanguíneo com perda de plasma, inflamação intensa, déficit imunológico, propensão a sepses, além da falta de tecido doador para execução de enxertias. Assim, as células-tronco derivadas do tecido adiposo, por sua disponibilidade, potencial de diferenciação celular, mecanismo *homing*, efeito de imunomodulação, ação anti-inflamatória e pela secreção de substâncias que estimulam a reparação tecidual em queimaduras, podem ser eficientes aliadas nestes complexos processos de recuperação da homeostase e da vida.

## PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

Avaliação da diferença entre processos cicatriciais comuns em relação à reparação cicatricial em queimaduras e a possibilidade da terapêutica adjuvante com células-tronco derivadas do tecido adiposo.

## REFERÊNCIAS

- Oliveira IVP, Dias RVC. Cicatrização de Feridas: Fases e Fatores de Influência Acta Vet Bras. 2012;6(4):267-71.
- van der Veen VC, Vlig M, van Milligen FJ, de Vries SI, Middelkoop E, Ulrich MM. Stem cells in burn eschar. Cell Transplant. 2012;21(5):933-42.
- Loder S, Peterson JR, Agarwal S, Eboda O, Brownley C, DeLaRosa S, et al. Wound healing after thermal injury is improved by fat and adipose-derived stem cell isografts. J Burn Care Res. 2015;36(1):70-6.
- Peck MD. Epidemiology of Burn Injuries Globally. UpToDate [acesso 2017 Ago 8]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-burn-injuries-globally>
- Tiwari VK. Burn wound: How it differs from other wounds? Indian J Plast Surg. 2012;45(2):364-73.
- Nascimento SB, Soares LSS, Areda CA, Saavedra PAE, Leal JV, Adorno J, et al. Perfil dos pacientes hospitalizados na unidade de queimados de um hospital de referência de Brasília. Rev Bras Queimaduras. 2015;14(3):211-7.
- Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. Crit Care. 2015;19:243.
- Rice PL, Orgill DP. Classification of burns. UpToDate [acesso 2017 Ago 8]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-burns>
- Rose LF, Chan RK. The Burn Wound Microenvironment. Adv Wound Care (New Rochelle). 2016;5(3):106-18.
- Cerqueira MT, Pirraco RP, Marques AP. Stem Cells in Skin Wound Healing: Are We There Yet? Adv Wound Care (New Rochelle). 2016;5(4):164-75.
- Huang L, Burd A. An update review of stem cell applications in burns and wound care. Indian J Plast Surg. 2012;45(2):229-36.
- Carvalho ACC, Goldenberg RCS. Células-tronco Mesenquimais: conceitos, métodos de obtenção e aplicação. São Paulo: Atheneu; 2012.
- Mehrabani D, Mehrabani G, Zare S, Manafi A. Adipose-Derived Stem Cells (ADSC) and Aesthetic Surgery: A Mini Review. World J Plast Surg. 2013;2(2):65-70.
- Chavez-Munoz C, Nguyen KT, Xu W, Hong SJ, Mustoe TA, Galiano RD. Transdifferentiation of adipose-derived stem cells into keratinocyte-like cells: engineering a stratified epidermis. PLoS One. 2013;8(12):e80587.
- Leto Barone AA, Khalifian S, Lee WP, Brandacher G. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells: fact or fiction? Biomed Res Int. 2013;2013:383685.
- Engela AU, Baan CC, Peeters AM, Weimar W, Hoogduijn MJ. Interaction between adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and regulatory T-cells. Cell Transplant. 2013;22(1):41-54.
- Uzun G, Yapici AK, Ilgaz Y. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells In Wound Healing: A Clinical Review. Dis Mol Med. 2014;2(4):57-64.
- Ghieh F, Jurjus R, Ibrahim A, Geagea AG, Daouk H, El Baba B, et al. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: A Review. Biomed Res Int. 2015;2015:684084.
- Eaton EB Jr, Varney TR. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome: innovative medical approaches in military medicine. Mil Med Res. 2015;2:2.
- Condé-Green A, Marano AA, Lee ES, Reisler T, Price LA, Milner SM, et al. Fat Grafting and Adipose-Derived Regenerative Cells in Burn Wound Healing and Scarring: A Systematic Review of the Literature. Plast Reconstr Surg. 2016;137(1):302-12.

## TITULAÇÃO DOS AUTORES

**Claudio Luciano Franck** - Medicina Intensiva, Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR), Curitiba, PR, Brasil.

**Jurandir Marcondes Ribas-Filho** - Medicina Intensiva, Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR), Curitiba, PR, Brasil.

**Alexandra Cristina Senegaglia** - Terapia Celular, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brasil.

**Ruth Maria Graf** - Cirurgia Plástica, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

**Lidiane Maria Boldrini Leite** - Terapia Celular, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brasil.

**Correspondência:** Claudio Luciano Franck

Av. Cândido de Abreu, 70/3504 - Centro Cívico - Curitiba, PR, Brasil - CEP: 80530-000 - E-mail: [claudiofranck@hotmail.com](mailto:claudiofranck@hotmail.com)

**Artigo recebido:** 1/5/2017 • **Artigo aceito:** 3/8/2017

**Local de realização do trabalho:** Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não haver.