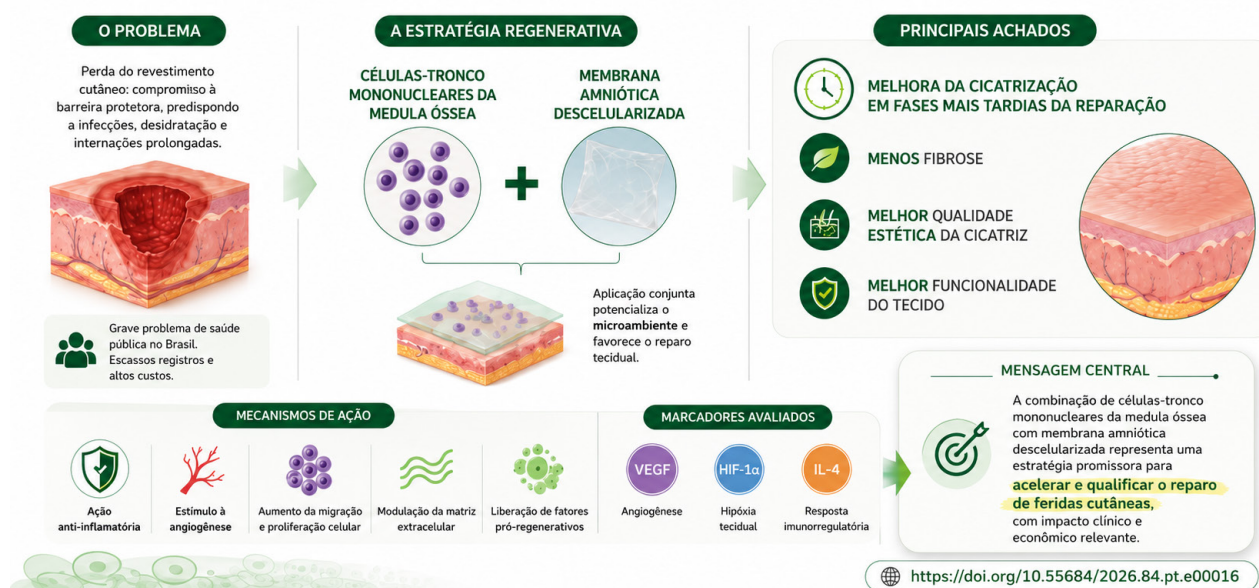


Como acelerar a reparação de feridas cutâneas? Evidências com células-tronco e membrana amniótica

Milka Lie Takejima¹, Luiz César Guarita Souza², Aline Luri Takejima², Luiz Martins Collaço¹, Fernanda Marcondes Ribas¹, Cássio Zini¹, Elnèmarie Burden³, Fernando Issamu Tabushi¹

ARTIGO DE REVISÃO

COMO ACELERAR A REPARAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS? EVIDÊNCIAS COM CÉLULAS-TRONCO E MEMBRANA AMNIÓTICA



Afilição dos autores:

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

²Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

³Stellenbosch University, Stellenbosch, Western Cape, South África

Contribuição dos autores

Milka Lie Takejima – Conceituação, Análise formal, validação
Luiz César Guarita Souza - Supervisão, Administração do projeto
Luiz Martins Collaço - Análise formal, Redação (revisão e edição)
Fernanda Marcondes Ribas - Análise formal, Redação (esboço original)
Cássio Zini - Redação (esboço original)
Elnèmarie Burden - Redação (revisão e edição)
Fernando Issamu Tabushi – Supervisão, Administração do projeto

Correspondência

Milka Lie Takejima
Email: mtakejima@yahoo.com.br

Mensagem Central

A pele desempenha papel fundamental como barreira biológica, atuando na proteção do organismo contra agentes físicos, químicos e microbiológicos do meio externo. Nesse contexto, abordagens fundamentadas na engenharia de tecidos têm sido amplamente investigadas, especialmente aquelas que combinam o emprego de células-tronco e biomateriais, como a membrana amniótica

Perspectiva

Pesquisas futuras devem concentrar-se na caracterização detalhada dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes, bem como na avaliação da efetividade sustentada e da segurança dessa abordagem em modelos experimentais de maior complexidade, especialmente na presença de comorbidades que interferem na dinâmica do reparo tecidual.

Conflito de interesse: Nenhum

Recebido em: 19/03/2026

Data de publicação: 22/05/2026

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Aceito em: 07/04/2026

Editor Associado: Selma Maria Bezerra Jerônimo

Como citar este artigo

Takejima ML, Souza LCG, Takejima AL, Collaço LM, Ribas FM, Zini C, Burden E, Tabushi FI. Como acelerar a reparação de feridas cutâneas? Evidências com células-tronco e membrana amniótica. BioSCIENCE. 2026;84:e00016. <https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00016>

RESUMO

Introdução: A pele desempenha papel fundamental como barreira biológica, atuando na proteção do organismo contra agentes físicos, químicos e microbiológicos do meio externo. Nesse contexto, abordagens fundamentadas na engenharia de tecidos têm sido amplamente investigadas, especialmente aquelas que combinam o emprego de células-tronco e biomateriais, como a membrana amniótica.

Objetivo: Esta revisão teve como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura acerca dos efeitos da aplicação de células-tronco mononucleares derivadas da medula óssea, isoladamente ou em associação à membrana amniótica descelularizada.

Método: Revisão integrativa conduzida com rigor metodológico, reunindo evidências para a prática clínica. Foi realizada nas bases de dados PubMed e Medline, utilizando o operador booleano "AND" para associar descritores relevantes.

Resultado: Foram incluídos 97 artigos que continham relação com os descritores referidos.

Conclusão: Os achados demonstram que as células-tronco mononucleares associadas à membrana amniótica melhoram a cicatrização em fases mais tardias da reparação, podendo gerar menos fibrose, melhor qualidade estética e funcional da cicatriz.

PALAVRAS-CHAVE: Cicatrização de feridas. Células-tronco mononucleares. Membrana amniótica. Medicina regenerativa.

INTRODUÇÃO

A pele é complexo órgão que desempenha múltiplas funções, como proteção, regulação da temperatura, percepção sensorial, excreção e síntese de vitamina D e melanina.¹ Diversas situações clínicas, dentre as quais queimaduras, traumatismos, infecções, doenças autoimunes, resultam na perda do revestimento cutâneo, predispondo a infecções, aumento das perdas insensíveis de água e hipotermia, gerando internações prolongadas com alto custo e até morte.² No Brasil, as feridas constituem grave problema de saúde pública, devido ao grande número de doentes com alterações na integridade da pele, embora sejam escassos os registros desses atendimentos.³

A cicatrização da pele é processo dinâmico que envolve uma série de eventos coordenados com múltiplos níveis de complexidade e que visa restaurar a integridade tecidual local, resultando em cicatriz como produto final.⁴ Diversas pesquisas vêm sendo desenvolvidas buscando novas estratégias terapêuticas para lesões cutâneas extensas,^{5,6} com o objetivo de melhorar a qualidade da cicatrização e diminuir o tempo de tratamento, fatores que interferem não apenas na qualidade de vida dos pacientes, mas também nos custos.

Estudos com células-tronco (CT) em feridas agudas ou crônicas demonstram aceleração no processo cicatricial, decorrente do impacto benéfico que elas trazem para todas as fases da cicatrização (inflamatória, proliferativa e remodelamento).⁷ Observa-se aumento na migração epitelial, na angiogênese e na taxa de cicatrização, além da formação de cicatriz menos evidente.^{8,9} As possibilidades terapêuticas oferecidas por técnicas de isolamento e expansão de CT com potencialidade para regenerar e restaurar a função de órgãos e tecidos lesados representam etapa importante para a área da saúde.⁴

Já a membrana amniótica (MA) é um tecido biocompatível e suas propriedades mecânicas como estabilidade, flexibilidade e permeabilidade, fazem dela potencial scaffold, que melhora o crescimento, adesão e migração celular.¹⁰ Ela atua na promoção da reepitelização, com ações anti-inflamatória, antifibrótica e antiangiogênica. As propriedades físicas,

particularmente a sua fina espessura, suavidade e transparência também favorecem a sua utilização.¹¹

Assim, estudos recentes em engenharia de tecidos vêm buscando a associação de diferentes tipos celulares a biomateriais, acelerando o processo de reparo através da diminuição do tempo necessário para que as células ocupem a matriz implantada.^{12,13} Neste contexto, tem-se demonstrado que o uso da MA associadas com CT pode acelerar e melhorar a qualidade da regeneração tecidual.^{14,15}

Assim, o objetivo desta revisão foi atualizar o que a literatura tem pesquisado quanto ao efeito da terapia com CT mononuclear associada ou não à MA descelularizada no processo de cicatrização de feridas cutâneas quanto às respostas imuno-histoquímicas no 28º dia pós-operatório dos seguintes marcadores: Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Fator Induzido por Hipóxia (HIF-1 α) e Interleucina 4 (IL-4)

MÉTODOS

Revisão integrativa feita colhendo informações para leitura e análise a partir de pesquisa online em plataformas virtuais. Inicialmente foi realizada busca por descritores DECs relacionados ao tema, utilizando os seguintes termos: "Cicatrização de feridas, células-tronco mononucleares, membrana amniótica, medicina regenerativa" com busca AND ou OR, considerando-se o título e/ou resumo. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema. Foi realizada a leitura na íntegra dos textos incluindo-se 97 artigos nesta revisão

DISCUSSÃO

Cicatrização

Quando a pele sofre injúria, o processo de cicatrização inicia uma série de eventos dinâmicos que desencadeiam a interação coordenada de células sanguíneas, proteínas, proteases, fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular.¹⁶ Os objetivos dessa reparação envolvem o fechamento adequado e rápido da ferida, a melhora imediata da dor e o

desenvolvimento de cicatriz esteticamente aceitável.¹⁷ Alguns fatores internos ou externos como diabetes melito tipo 2, radioterapia e infecções podem causar atraso ou prejuízo na cicatrização.¹⁸

O processo de cicatrização é complexo processo multicelular¹⁹ que pode ser dividido em três fases que se sobrepõem: inflamatória, proliferativa e de remodelação.¹⁶

Fase inflamatória

Logo após ocorrer a lesão, inicia-se a coagulação e a hemostasia que reduzem a perda sanguínea. Isso protege o sistema vascular e mantém a função dos órgãos vitais apesar da injúria. Há rápida vasoconstrição através da contração das células musculares lisas na camada muscular circular dos vasos lesionados. Esta constrição é forte o suficiente para interromper o sangramento em arteriola de 0,5 cm de diâmetro. Associado à hemostasia, a cascata de coagulação é ativada pelas vias intrínseca e extrínseca, propiciando agregação plaquetária e formação de coágulos.²⁰

Assim que a perda sanguínea é reduzida, a prioridade é a remoção do tecido morto e a prevenção de infecções. Nos primeiros cinco dias, os neutrófilos alcançam região rica em fibrina e realizam a fagocitose e a secreção de proteases. No decorrer desse processo, os neutrófilos destroem as bactérias locais e degradam os tecidos desvitalizados. No terceiro dia da injúria, os macrófagos penetram a área de lesão e auxiliam na fagocitose de patógenos e debridamento de tecidos. Além disso, os macrófagos também secretam grande quantidade de fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, que são moléculas importantes na próxima etapa da cicatrização.²¹ O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) promove os fibroblastos e a angiogênese; o fator de transformação do crescimento β (TGF- β) estimula os queratinócitos e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) que também é produzido pelos macrófagos, inicia a produção do tecido de granulação na transição para a fase seguinte da cicatrização.¹⁶ Os mastócitos também estão ativos e liberam grânulos com enzimas, histaminas e outras aminas ativas. Esses mediadores são importantes para acionar os sinais característicos de inflamação no local da ferida: rubor, calor, dor e edema.²²

Os linfócitos produzem linfocinas como o fator de inibição da migração (MIF), interleucina-2 (IL-2), fator de ativação de macrófago (MAF) e fatores quimiotáticos. Eles ampliam a etapa inicial da cicatrização através da estimulação de macrófagos, células endoteliais e fibroblastos.²³

Fase proliferativa

A fase proliferativa é marcada pela epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno.¹⁶

Na epitelização os queratinócitos das bordas da ferida e anexos da derme formam barreira que impede invasão bacteriana e perda contínua de fluidos. A epitelização é mediada por fatores de crescimento epidérmico, fatores de crescimento de fibroblastos e fator

de transformação de crescimento beta.²⁴ A epitelização ocorre dentro de horas após a injúria.¹⁶ As células epiteliais migram para cima seguindo a epitelização padrão e a epiderme é restaurada em 2 a 3 dias, caso a membrana basal permaneça intacta. Se essa membrana for danificada, então as células epiteliais das bordas da pele começam a proliferar e enviar projeções para restabelecer a barreira de proteção.²⁵

A neovascularização é fundamental para fornecer os nutrientes e para manter o tecido de granulação. As moléculas responsáveis pela angiogênese incluem o fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento transformador beta, angiogenina, angiotropina, angiopoetina-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e trombospondina.¹⁶ O TNF- α promove a angiogênese e é caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares.²⁶

A angiogênese é processo complexo que envolve a migração e proliferação de células endoteliais, criação capilar e remodelação neovascular.²⁷

Vários outros fatores de crescimento também provaram estimular a angiogênese, incluindo o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator de crescimento transformador alfa (TGF- α) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).²⁷ O VEGF atua também na linfogênese durante a cicatrização tecidual. Os vasos linfáticos drenam a linfa do espaço intersticial, permitindo a chegada das células de resposta imune. A redução no desenvolvimento dos linfáticos pode promover a perpetuação do edema e a demora na remoção de detritos e células inflamatórias.²⁸

A etapa final da proliferação é a elaboração de tecido de granulação da matriz extracelular (MEC) e o depósito de colágeno. Fibroblastos dos tecidos vizinhos migram para o local da ferida, se tornam ativos e iniciam a síntese de colágeno. Fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF) são os principais sinais para os fibroblastos e são provenientes das plaquetas e macrófagos. Ocorre a contração da ferida através da transformação dos fibroblastos em miofibroblastos. Matriz provisória composta de colágeno tipo III, glicosaminoglicanos e fibronectina é sintetizada pelos fibroblastos em resposta ao PDGF.²⁵

Fase de remodelação

A última fase da cicatrização é caracterizada pela transição de tecido de granulação para formação de tecido cicatricial.¹⁶ Esta etapa pode durar 1 a 2 anos ou mais.²² Inicialmente, o colágeno produzido é mais delgado que o da pele ilesa e é depositado paralelamente a ela. Ao longo do tempo, esse colágeno inicial é reabsorvido e são depositadas fibras mais densas e organizadas nas linhas de tensão da pele. Entretanto, mesmo após um ano de maturação, o colágeno da cicatriz nunca voltará a se organizar como na pele ilesa. A força tênsil da ferida também não retornará totalmente, atingindo 30% nas primeiras três semanas e aos três meses (ou mais) a aproximadamente 80% da força da pele sã.²⁵

O depósito de colágeno é feito inicialmente de modo altamente desordenado, mas ao longo do tempo a nova matriz de colágeno se torna mais organizada. O tecido conectivo subjacente se contrai e aproxima as margens da ferida. Vários fatores, principalmente PDGF, TGF- β e FGFs promovem esse processo. Finalmente, ocorre a diminuição da densidade dos fibroblastos e macrófagos por apoptose. A taxa de crescimento de capilares e de fluxo sanguíneo para a área é reduzida, assim como a atividade metabólica, resultando em ferida cicatrizada.²²

Marcadores imuno-histoquímicos

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

O VEGF é um dos fatores de sinalização de crescimento mais importantes na vasculogênese e angiogênese.²⁹ Ele se liga aos receptores Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2) que estão localizados na superfície endotelial de vasos sanguíneos em desenvolvimento e maduros.³¹

Três a cinco dias após a lesão do tecido, novos capilares tornam-se visíveis no leito da ferida como tecido de granulação, que atua como matriz para a proliferação de vasos sanguíneos, migração de fibroblastos e novo colágeno.³⁰ Posteriormente, ocorre a formação do tubo capilar, seguida da anastomose dos brotos capilares e finalmente, a formação de nova membrana basal.³¹

A progressão para a fase de remodelação resulta em diminuição significativa nas necessidades metabólicas do novo tecido. Nesta fase, há diminuição nas moléculas angiogênicas e aumento nas moléculas angiostáticas, promovendo regressão vascular. O mecanismo exato para a regressão dos vasos não é bem compreendido, mas pode estar associada à regulação positiva de CXCL10 (IP-10) e a secreção de CXCL11 (IP-9, ITAC). A neovasculatura regride para densidade vascular semelhante ao pré-ferimento.³²

Estudos recentes indicaram efeitos extra-angiogênicos relacionados ao VEGF na reparação de tecidos, contribuindo para a produção de tecido cicatricial. Johnson et al 33 mostraram que os níveis de VEGF se correlacionam com a quantidade de tecido cicatricial produzida, em modelos murinos de cicatrização de feridas fetais e adultas. Os pesquisadores relataram também que o VEGF pode afetar diretamente variedade de células não endoteliais conhecidas por desempenhar papel importante na resposta de cicatrização de feridas, incluindo queratinócitos e macrófagos. MOGILI et al 34 encontraram aumento nos níveis séricos de VEGF, bem como aumentos no mRNA e proteína do VEGF no quelóide vs. tecido normal. WILGUS et al 35 referem em estudo que os mecanismos para formação de cicatrizes induzidas por VEGF em feridas fetais, incluem aumento no número de fibroblastos ou presença aumentada de miofibroblastos, um tipo de célula conhecida por se correlacionar com cicatrizes em feridas fetais. O estudo demonstrou também que injeções com anticorpos anti-VEGF resultaram em redução de quase 75% na largura da cicatriz em comparação com controle.

Fator induzido por hipóxia (HIF)

A hipóxia relativa é essencial na cicatrização de feridas, uma vez que desempenha papel fundamental

na regulação de todos os processos críticos envolvidos na reparação tecidual. Fator induzido por hipóxia (HIF) é agente de transcrição crítico que regula as respostas adaptativas à hipóxia.³⁶

Ao nível molecular, os produtos-alvo transcricionais HIF-1 demonstraram regular o processo de sobrevivência, migração e proliferação de células endoteliais (VEGF, ANGPT-1, ANGPT-2, ANGPT-4, FGF-2, PIGF, PDGF-B, RGC-32), migração e proliferação de células musculares lisas vasculares (FGF-2, EGF, PDGF, trombospondina) e mobilização de células angiogênicas circulantes para a periferia (SFD-1/CXCR4).³⁷

A regulação da angiogênese pelo HIF-1 é crítica para reintegração da entrega de oxigênio e nutrientes ao local de cura e melhora da sobrevivência celular. Sem ativação do HIF-1, a ruptura vascular contínua pode levar à cessação do fluxo sanguíneo, isquemia, hipóxia e necrose tecidual. Além disso, o HIF-1 também regula transcricionalmente a expressão de muitos genes do reparo de feridas como proteínas metabólicas, proteínas de adesão, fatores de crescimento solúveis e componentes MEC (colágeno tipo 1 e fibronectina). Por essas razões, o HIF-1 α é geralmente visto como regulador positivo da cicatrização de feridas e regulador potencial da fibrose tecidual.³⁸

Interleucina 4 (IL-4)

A inflamação excessiva é sinônimo de falha no reparo tecidual e o controle dela é um dos primeiros passos essenciais para passar da contenção inicial para a construção da matriz provisória. IL-4 tem sido tradicionalmente associada às suas propriedades anti-inflamatórias e também por ser um dos meios mais importantes pelos quais a imunidade tipo 2 contribui para o reparo dos tecidos.³⁹ IL-4 é produzida principalmente pelo T-helper 2 (Th2) e outras células imunes. Ela ativa os linfócitos endógenos e promove a polarização dos macrófagos M2, ambos cruciais para o reparo do tecido, desempenhando papel crítico na regulação das respostas imunes. Pesquisas recentes revelaram conexão importante entre a função imunológica e a regeneração tecidual.⁴⁰

Segundo Kucukcelebi et al 41, a IL-4 tem mostrado ter vários efeitos in vitro e in vivo que podem ser úteis no processo de reparação de feridas, incluindo estimulação de monócitos para produzir fatores estimuladores de granulócitos e macrófagos; ativação de neutrófilos, melhora da proliferação de fibroblastos e aumento da síntese e secreção das proteínas da MEC pelos fibroblastos. Nguyen et al 42 mostraram que a IL-4 é um agente pro-fibrótico essencial com papel importante na mediação da síntese de MEC para manter a integridade do tecido. Enquanto IL-4 promove a produção de colágeno para manter os processos fisiológicos normais, sua desregulação pode resultar em cicatrização anormal de feridas e doença fibrótica.

Engenharia tecidual

A engenharia de tecidos compreende estratégias terapêuticas com materiais que estimulam a adesão e proliferação celular e tecidual. Ela também atua em

produtos associados às células e moléculas bioativas ou processos biofísicos que promovem a proliferação e diferenciação de células no material.⁴³

A medicina regenerativa utiliza a engenharia tecidual visando desenvolver substitutos biológicos para tratar pacientes com alterações na integridade da pele. Através da utilização de células-tronco do próprio corpo e fatores de crescimento, surge uma alternativa terapêutica capaz de reparar esses tecidos danificados.⁴⁴

A combinação de diferentes tipos celulares a biomateriais pode auxiliar o processo de reparo, através da diminuição do tempo necessário para que as células do paciente ocupem a matriz implantada.^{12,13} Alguns estudos têm demonstrado que o uso de matrizes, como a membrana amniótica, associadas à CT acelera e melhora a qualidade da regeneração tecidual.^{14,15}

Células-tronco

A terapia com células-tronco (CT) tem demonstrado ser importante artifício na regeneração tecidual devido à sua capacidade de diferenciação e autorrenovação. As CTs podem originar múltiplas linhagens celulares e possuem baixa imunogenicidade, característica que as favorece para o autoenxerto; além disso, exercem efeito imunorregulador, o que traz nova esperança para o tratamento de diversas doenças.⁴⁵

Classificação

As CTs podem ser classificadas quanto à sua plasticidade celular, podendo ser totipotentes, pluripotentes e multipotentes.⁴⁶ As totipotentes podem originar qualquer tipo celular do corpo, inclusive todo o sistema nervoso central e periférico.⁴⁷ Correspondem às células do embrião recém-formado e têm potencial para originar até mesmo as células do folheto extra-embriônico que formarão a placenta.⁴⁸ As multipotentes são um pouco mais diferenciadas, presentes no indivíduo adulto, com capacidade de originar apenas limitado número de tipos teciduais.⁴⁶ Já as pluripotentes podem se diferenciar em todos os tecidos e células dos três folhetos germinativos (endoderma, mesoderma e ectoderma), menos gametas e os anexos embrionários, sendo essas as CTs embrionárias.^{49,50}

Quanto ao local de origem, as CTs são divididas em dois grandes grupos: as embrionárias, provenientes da massa celular interna do blastocisto embrionário; e adultas, advindas principalmente do sangue de cordão umbilical, da medula óssea e do sangue periférico. Pesquisas indicam que também existem CTs residentes, que são para tecidos ou órgãos específicos em todo o organismo adulto.^{51,52} e que contribuem para a homeostase tecidual.

Estudos têm sugerido que as CTs adultas ou somáticas não estariam restritas à produção de células específicas para o tecido do qual se originam, e seriam capazes de exibir espectro maior de diferenciação, caracterizando a plasticidade das CTs somáticas.⁵³ Essas células adultas desenvolvem-se a partir do ectoderma (células epidérmicas, neurônios, células pigmentares), mesoderma (células músculo cardíaco, músculo estriado, músculo liso, tubulares do rim, sanguíneas, tecido

adiposo), endoderma (células pancreáticas, tireoideanas e pulmonares) e células germinativas.⁵⁴

As CTs da medula óssea são pluripotentes e podem sofrer dois processos de diferenciação: as células mononucleares, que são indiferenciadas, e as multinucleares. A partir das células mononucleares a linhagem hematopoietica originará as células do sangue (linfócitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células vermelhas e plaquetas) e a mesenquimal, que poderá originar células musculares, hepatócitos, osteócitos, tecido adiposo, condrócitos e estroma.⁵⁵

Estudos têm indicado que as CTs adultas presentes nos próprios tecidos são reservatórios de células reparativas, sendo mobilizadas e diferenciadas em resposta à sinais de feridas ou doenças, contribuindo, portanto, para o processo de regeneração de diversos tecidos, como a pele.^{56,57}

Assim, é possível encontrar CTs adultas tanto na pele como em outros diversos órgãos. Segundo Rehen et al.⁵⁸, elas estão presentes na camada mais profunda da pele, a hipoderme, onde ocorre o seu amadurecimento com posterior migração para as demais camadas, dando origem as células da epiderme e anexos cutâneos. Alonso et al.⁵⁹ citam que a localização das CTs na pele é na camada basal da epiderme, membrana rica em matriz extracelular e fatores de crescimento. Alonso et al.⁵⁹ relataram que, geralmente, a proliferação e diferenciação de CTs adultas epidermais podem reparar pequenas injúrias na pele; entretanto, o baixo número destas células não permite o reparo de lesões maiores, podendo acarretar na formação de cicatrizes.

Propriedades biológicas

Em relação à funcionalidade das CT, a manutenção da integridade da pele ocorre por intermédio daquelas epidermais, mais rápidas, porém menos potentes. Pequenos reparos podem ser realizados pelas CT do bulbo, que podem se diferenciar em diversos tipos de tecido. No caso de lesões extensas, as adultas presentes na medula óssea poderiam ser recrutadas; porém, é preciso tempo maior para que consigam se deslocar do sítio de origem para a ferida, através da circulação. Esse tempo pode ser reduzido com o emprego da terapia celular, através do isolamento de grande número de células de sítios doadores, que podem ser cultivadas se necessário e então, devolvidas ao paciente.⁵⁷

As principais fontes de extração das CTs são a medula óssea e o tecido adiposo. Outras fontes de coleta vêm sendo estudadas como, por exemplo, os folículos pilosos como alternativa promissora para obtenção de CT.⁶⁰

A medula óssea é uma das mais estudadas fontes de CT adultas, fornecendo as hematopoieticas e de origem mesenquimal (MSC). Dentre as mesenquimais, as de origem medular estão entre as mais bem descritas na literatura e se originam do estroma de sustentação da medula. Essas células já foram diferenciadas em adipócitos in vitro, hepatócitos, osteoblastos, células endoteliais, condrócitos, miócitos cardíacos, células neurais, miócitos esqueléticos, miofibroblastos e em células tubulares renais.⁶¹

Estudos mostram que existem pelos menos duas

vias pelas quais as CTs auxiliam a cicatrização: por sinalização parácrina e por diferenciação. A primeira mostra que elas têm a propriedade de secretar vários fatores de crescimento e citocinas que são importantes para o reparo ou regeneração tecidual. Quando migram para a ferida, são ativadas ao entrarem em contato com o meio de substâncias pró-inflamatórias. A ativação das CTs poderia potencializar a ação como pequenos "biorreatores" no microambiente da ferida e secretar fatores de crescimento e citocinas. CTs mesenquimais também facilitam a revascularização pela ação parácrina secretando FGF e VEGF-A, os quais promovem a proliferação, migração e diferenciação das células endoteliais dos vasos. Além disso, as MSCs facilitam a revascularização por meio da diferenciação em pericitos (células do endotélio vascular).²²

A segunda via de ação das CTs está relacionada com a plasticidade e a capacidade que essas células possuem de se diferenciarem em vários tipos celulares e de integrar aos tecidos. Assim, elas auxiliariam a cicatrização de lesões pela diferenciação em múltiplas células que residem na pele (queratinócitos, pericitos e células endoteliais).^{9,62,63} Entretanto, a parcela de contribuição de cada um desses mecanismos de atuação das CTs ainda não é totalmente conhecida, sendo ainda elemento de estudos.⁶⁴

Utilização da CT em feridas agudas ou crônicas, resulta em aceleração no processo cicatricial, decorrente do impacto benéfico que elas trazem para todas as fases da cicatrização (inflamatória, proliferativa e remodelamento).⁷

Na fase inflamatória, as CTs coordenam os efeitos das células inflamatórias e diminuem os efeitos deletérios das citocinas inflamatórias, como o TNF e o IFN- γ .²² Assim, o processo inflamatório da ferida ativa as CTs para iniciarem as suas funções imunomodulatórias, incluindo aumento da ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2) e a ativação da expressão da prostaglandina E2 (PGE2), as quais têm múltiplos efeitos fibroreguladores na lesão.⁸ Além disso, as CTs auxiliam na eliminação de infecções por meio da secreção direta de fatores antimicrobianos e estimulam a fagocitose por células imunes.²²

A capacidade das CTs de promover a transição da fase inflamatória para a proliferativa é de extrema importância para o tratamento de feridas crônicas onde altos níveis de inflamação impedem a cura.²²

Por último, regulam a remodelação da ferida cicatrizada, promovendo a deposição organizada da matriz extracelular (MEC). Diversos mecanismos estão envolvidos na cicatrização de feridas mediadas pelas CTs, incluindo atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas, imunomoduladoras e reparadoras de tecidos.²²

As vias usuais de aplicação de CT-mesenquimais (MSCs) na cicatrização de feridas são a intravenosa e a local, sendo esta a mais indicada.^{62,63,65} Phalanga et al.⁶⁶ relatam ser fundamental que as CTs permaneçam em contato com o leito da ferida e se mantenham viáveis no ambiente para que sejam efetivas. Os métodos de aplicação local de células incluem: injeção ao redor da ferida, spray tópico de fibrina e a incorporação a um scaffold,^{67,68} isto é, matrizes que são estruturas que

mantém as células aderidas ao sítio alvo.⁶⁹ Quando as CTs são aplicadas, diretamente na lesão ou na sua periferia, elas se aderem e se diferenciam em vários tipos de células cutâneas (queratinócitos, células endoteliais e pericitos) potencializando o processo de cicatrização.⁶⁴

Estudos sugerem que as CTs injetadas sozinhas junto ao defeito não respondem de maneira satisfatória. Uma estratégia seria a combinação de células com alguns componentes, conhecidos como matriz ou scaffold.⁷⁰ Deste modo, o desenvolvimento de estratégias em engenharia de tecidos, associando as CTs às matrizes, como a membrana amniótica, se tornam promissoras para se atingir melhores resultados.

Membrana amniótica

A membrana amniótica (MA) possui um gama de propriedades específicas e importantes para engenharia de tecidos, como redução da inflamação e formação de cicatrizes, capacidade de proliferação e diferenciação celular e a presença de fatores de crescimento, colágeno, fibronectina, laminina e proteoglicanos em sua matriz extracelular.⁷¹

Estrutura

MA é estrutura lisa, resistente, translúcida, flexível e delgada com espessura de 0,02 a 0,05 mm.⁷² É constituída por três camadas microscopicamente distintas: a epitelial, a basal e a camada mesenquimal.⁷³

A camada epitelial, adjacente ao líquido amniótico e à cavidade amniótica, é constituída por uma monocamada de células epiteliais cuboides, rica em citocinas imunomoduladoras e fatores de crescimento epitelial. Ele se une através de interdigitações à segunda camada - membrana basal - que é fina e resistente, formada basicamente por fibras reticulares, colágeno e laminina.⁷⁴

A membrana basal é a responsável pela tensão e pela resistência elástica que permite a MA distender durante o período gestacional e resistir aos intensos movimentos do embrião/feto.⁷⁵

A camada externa da membrana amniótica, conhecida como mesenquimal ou estromal, pode ser subdividida em três folheto avasculares: compacto, fibroblástico e esponjoso. Folheto compacto forma o principal esqueleto fibroso da MA, enquanto o fibroblástico é rico em tecido hialurônico fetal, que suprime a proliferação celular por alterar a regulação de TGF- β e diminui a fibrose por inibir a proliferação e diferenciação dos miofibroblastos.^{76,77} Já o folheto esponjoso, rico em mucina, é o mais externo da MA e o mais próximo ao córion. Apresenta elevada abundância de proteoglicanos, de glicoproteínas e de colágeno, particularmente o tipo 3.^{75,78}

Propriedades biológicas

A membrana amniótica auxilia no processo de epitelização por facilitar a adesão e migração das células epiteliais basais, além de prevenir a apoptose e restaurar o fenótipo epitelial. Ela diminui os processos inflamatório, angiogênico e cicatricial e possui ação antimicrobiana.^{76,79-81}

Devido à integridade estrutural, transparência e elasticidade da membrana basal, a MA torna-se

produto ideal para o crescimento de células estaminais, por aumentar a vida celular e prevenir a apoptose das células epiteliais, facilitando a reepitelização.^{77,82}

MA apresenta vários fatores de crescimento, o que torna favorável sua utilização como curativo biológico, principalmente devido ao KGF, FGF, PDGF, EGF e VEGF. Destes, o FGF estimula a síntese e o depósito de proteínas da MEC. Ela também apresenta alguns componentes presentes também na MEC, como colágenos tipos 1-7, elastina, laminina e fibronectina. Os fatores de crescimento e os componentes de MEC conferem à MA, características de reepitelização, redução da fibrose, inibição da dor, da infecção e da inflamação.⁸³

Característica única da MA é a de não induzir a rejeição imune, pois não expressa os antígenos de histocompatibilidade HLA-A, B ou DR 5. O seu uso tem abrangido diversas áreas da medicina, como no tratamento de queimaduras, prevenção de adesão de tecidos em procedimentos cirúrgicos da cabeça, vagina, abdome, entre outros.⁸⁴

MA possui funções metabólicas como o transporte de água e de materiais solúveis, produção de fatores bioativos como peptídeos vasoativos, fatores de crescimento e citocinas.^{75,85} Ela possui propriedade estrutural fundamental na aplicação clínica, de apoio como substrato à organização celular epitelial, atuando como suporte biológico.⁸⁶ Além disso, diminui a contração da cicatriz em sua fase de maturação e deixa a área final com características macroscópicas mais semelhantes à da pele local.⁸⁷

A propriedade anti-inflamatória da MA está relacionada às elevadas quantidades de ácido hialurônico presentes na membrana basal, que se ligam ao inibidor alfa da tripsina, formando complexo ativo.⁸⁸ Já as atividades antiangiogênicas podem estar associadas com as grandes quantidades de proteínas extracelulares como o colágeno tipo 4 e 7, as laminina 1 e 5, a fibronectina, a angiostatina e a endostatina⁸², que estão envolvidas no processo da neovascularização.

MA adere à superfície das feridas e queimaduras e evita a formação de espaço que permita que a secreção serosa acumule, reduzindo a infiltração bacteriana. Essa função de barreira natural dela e também à sua capacidade de expressão de inúmeras moléculas - tal como a cistatina - proporciona ações antimicrobianas e antivirais a este tecido.^{81,89,90}

A dor do paciente durante o tratamento de feridas é fator importante e o uso da MA reduz esse sintoma por aderir à superfície da ferida, cobrindo as terminações nervosas, reduzindo a contaminação bacteriana e diminuindo a inflamação local.^{80,91} O seu efeito antifibrótico pode estar associado à ação inibitória deste tecido na expressão TGF- β , responsável por ativar os fibroblastos que participam do processo de cicatrização.⁹²

Descelularização da membrana amniótica

Parte importante na utilização da MA é o seu preparo, que é feito através da descelularização; não ocorre alteração na resistência e a elasticidade do tecido, nem nas propriedades de barreira como a ação

antimicrobiana e antiviral. Durante esse processo, a membrana basal permanece intacta dada à presença de colágeno, fibronectina e laminina. MA descelularizada promove melhor proliferação e diferenciação celular, adequada integridade estrutural e, também, um padrão mais uniforme de crescimento celular quando comparada à MA não-descelularizada.⁹³ Wilshaw et al.⁹⁴ compararam o uso da MA humana acelular com o uso da in natura. O estudo demonstrou que a membrana amniótica descelularizada foi capaz de suportar adesão, viabilidade e proliferação de fibroblastos e queratinócitos, concluindo que a membrana acelular possui potencial para tratar diversas condições, como úlceras do pé diabético, defeitos da córnea e queimaduras graves.⁹⁵

Por suas características, é possível que a MA possa ser utilizada como bio-scaffold macromolecular, podendo substituir curativos comuns.⁹⁶ Ela age reduzindo o tempo de cicatrização e/ou complicações de ferimentos extensos, atuando de forma a permitir reparo mais fisiológico da ferida, com melhores resultados estéticos e funcionais na aparência final da cicatriz. Além disso, seu baixo custo, por ser material de descarte, a torna vantajosa pela disponibilidade e facilidade de aceitação de doação pelas gestantes.⁹⁷

CONCLUSÃO

Dentre as estratégias terapêuticas investigadas, a utilização de CTs mononucleares em associação com MA tem demonstrado impacto mais evidente nas etapas avançadas do reparo tecidual, com indícios de remodelamento mais organizado, menor deposição fibrótica e resultados cicatriciais superiores do ponto de vista estético e funcional. Entretanto, ainda é imprescindível aprofundar a compreensão dos processos biológicos envolvidos nessa interação celular e matricial ao longo de todas as fases da cicatrização cutânea. Pesquisas futuras devem concentrar-se na caracterização detalhada dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes, bem como na avaliação da efetividade sustentada e da segurança dessa abordagem em modelos experimentais de maior complexidade, especialmente na presença de comorbidades que interferem na dinâmica do reparo tecidual.

REFERÊNCIAS

1. Bringel FA. Avaliação morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atômicos [tese]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-10082011-182943/publico/TESE.pdf>
2. Ferreira MC, Paggiaro AO, Isaac C, Neto NT, Santos GB. Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. Rev Bras Cir Plast. 2011;26(4):696-702. <https://doi.org/10.1590/S1983-51752011000400028>
3. Ministério da Saúde (BR). Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [acesso em julho 2024]. Disponível em: www.brasil.gov.br/saude/
4. Méléga JC, et al. Cirurgia plástica: os princípios e a atualidade. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. ISBN-10f 8527716488
5. Hu Y, Liang D, Li X, Liu HH, Zhang X, Zheng M, Dill D, Shi X, Qiao Y, Yeomans D, Carvalho B, Angst MS, Clark JD, Peltz G. The role of interleukin-1 in wound biology. Part II: In vivo and human translational studies. Anesth Analg. 2010 Dec;111(6):1534-42. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f691eb>

6. Karimi H, Soudmand A, Orouji Z, Taghiabadi E, Mousavi SJ. Burn wound healing with injection of adipose-derived stem cells: a mouse model study. *Ann Burns Fire Disasters*. 2014 Mar 31;27(1):44-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249847/>
7. Hocking AM. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cutaneous Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012 Aug;1(4):166-171. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0294>
8. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2012 May 31;3(3):20. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2> PMID: 22668751
9. Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2014 May-Jun;22(3):313-25. <https://doi.org/10.1111/wrr.12173>
10. Gonçalves NC, Sant'Anna LB. Potencial da membrana amniótica humana na medicina regenerativa. In: *Anais do I Congresso Brasileiro de Saúde Pública On-line: Uma abordagem Multiprofissional. Rev Multidiscip Saude*. 2021;2(4). <https://doi.org/10.51161/rem/s/2856>.
11. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *J Pharmacol Sci*. 2007 Nov;105(3):215-28. <https://doi.org/10.1254/jphs.cr0070034>
12. Cheng AY, García AJ. Engineering the matrix microenvironment for cell delivery and engraftment for tissue repair. *Curr Opin Biotechnol*. 2013 Oct;24(5):864-71. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.04.005>
13. Kamel RA, Ong JF, Eriksson E, Junker JP, Caterson EJ. Tissue engineering of skin. *J Am Coll Surg*. 2013 Sep;217(3):533-55. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.027>
14. Kim JW, Lee JH, Lyoo YS, Jung DI, Park HM. The effects of topical mesenchymal stem cell transplantation in canine experimental cutaneous wounds. *Vet Dermatol*. 2013 Apr;24(2):242-e53. <https://doi.org/10.1111/vde.12011>
15. Fitriani N, Wilar G, Narsa AC, Mohammed AFA, Wathoni N. Application of Amniotic Membrane in Skin Regeneration. *Pharmaceutics*. 2023; 15(3):748. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030748>
16. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: an updated review. *Plast Surg Int*. 2013;2013:146764. <https://doi.org/10.1155/2013/146764>
17. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015 Mar;48:651-62. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.068>
18. 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. <https://doi.org/10.5455/dmm.20150120123357>
19. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Apr 1;4(4):225-234. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0581>
20. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009 Sep-Oct;37(5):1528-42. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
21. Profyris C, Tziotziou C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):1-10; quiz 11-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.05.055>
22. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, Leroux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Feb;1(2):142-9. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0018>
23. Oliveira IVP, Dias RVC. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Vet Bras*. 2012;6(4):267-71. <https://doi.org/10.21708/avb.2012.6.4.2959>
24. Jones CM, Rothmel AT, Mackay DR. Evidence-Based Medicine: Wound Management. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Jul;140(1):201e-216e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003486>
25. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):1e-S-32e-S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>
26. Campos ACL, Borges-Branco A, Groth AK. Cicatrização de feridas. *Arq Bras Cir Dig*. 2007;20(1):51-8. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202007000100010>
27. Inda AM, Andriani LB, García MN, García AL, Fernández Blanco A, Furnus CC, Galletti SM, Prat GD, Errecalde AL. Evaluation of angiogenesis with the expression of VEGF and CD34 in human non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007 Sep;26(3):375-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987799/>
28. Maruyama K, Asai J, Ii M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol*. 2007 Apr;170(4):1178-91. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060018>
29. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Mar 29;10(1):111. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>
30. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000 Dec;5(1):40-6. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00014.x>
31. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009 May 15;153(2):347-58. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.023>
32. Bodnar RJ. Chemokine Regulation of Angiogenesis During Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Nov 1;4(11):641-650. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0594>
33. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 Oct 1;3(10):647-661. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0517>
34. Mogli NS, Krishnaswamy VR, Jayaraman M, Rajaram R, Venkatraman A, Korrapati PS. Altered angiogenic balance in keloids: a key to therapeutic intervention. *Transl Res*. 2012 Mar;159(3):182-9. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.10.002>
35. Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Cutaneous Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019 Dec 1;8(12):671-678. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0796>
36. Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, Catrina AI, Grünler J, Lindberg S, Pereira T, Ylä-Herttuala S, Poellinger L, Brismar K, Catrina SB. Stabilization of HIF-1alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 9;105(49):19426-31. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805230105>
37. Ruthenborg RJ, Ban JJ, Wazir A, Takeda N, Kim JW. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. *Mol Cells*. 2014 Sep;37(9):637-43. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0150>
38. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 May 1;3(5):390-399. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0520>
39. Allen JE. IL-4 and IL-13: Regulators and Effectors of Wound Repair. *Annu Rev Immunol*. 2023 Apr 26;41:229-254. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101921-041206>
40. Pan K, Li Q, Guo Z, Li Z. Healing action of Interleukin-4 (IL-4) in acute and chronic inflammatory conditions: Mechanisms and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2025 Jan;265:108760. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108760>
41. Kucukcelebi A, Harries RHC, Hennessey PJ, Phillips LG, Broemeling LD, Listengarten D, et al. In vivo characterization of interleukin-4 as a potential wound healing agent. *Wound Repair Regen*. 1995;3(1):110-6. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1995.30110.x>
42. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res*. 2020 Mar;312(2):81-92. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01972-3>
43. Murphy CM, O'Brien FJ, Little DG, Schindeler A. Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad. *Eur Cell Mater*. 2013 Sep 20;26:120-32. <https://doi.org/10.22203/ecm.v026a09>
44. Park BS, Jang KA, Sung JH, Park JS, Kwon YH, Kim KJ, Kim WS. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol Surg*. 2008 Oct;34(10):1323-6. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x>
45. Zhu X, Shi W, Tai W, Liu F. The comparison of biological characteristics and multilineage differentiation of bone marrow and adipose derived Mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res*. 2012 Nov;350(2):277-87. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1453-1>
46. Souza VF, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2003;2(2):251-6. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-855806>
47. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000 Feb 25;287(5457):1433-8. <https://doi.org/10.1126/science.287.5457.1433>

48. Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest*. 2000 Jun;105(11):1489-91. <https://doi.org/10.1172/JCI10256>
49. Eckfeldt CE, Mendenhall EM, Verfaillie CM. The molecular repertoire of the 'almighty' stem cell. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005 Sep;6(9):726-37. <https://doi.org/10.1038/nrm1713>
50. Feyen DAM, Gaetani R, Doevendans PA, Sluijter JPG. Stem cell-based therapy: Improving myocardial cell delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Nov 15;106(Pt A):104-115. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.023>
51. Amorim B, Valim VS, Lemos NE, Moraes Júnior L, Silva AMP, Silva MAL, et al. Células-tronco mesenquimais: caracterização, cultivo, propriedades imunológicas e aplicações clínicas. *Rev HCPA*. 2012;32(1):71-81. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/143750>
52. Meirelles LS, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*. 2006 Jun 1;119(Pt 11):2204-13. <https://doi.org/10.1242/jcs.02932>
53. ZAGO MA, COVAS DT. Pesquisas com células-tronco: aspectos científicos, éticos e sociais. Seminário. Instituto Fernando Henrique Cardoso, p.1-20, 2004. Disponível em: <https://fundacaofhc.org.br/files/apresentacoes/1936.pdf>
54. Gomes RS. Perspectivas do uso de células-tronco em Cirurgia Plástica. *Rev Bras Cir Plast*. 2011;26(1):166-72. <https://doi.org/10.1590/S1983-51752011000100002>
55. Guarita-Souza LC, Carvalho KAT, Rebelatto C, Senegaglia A, Hansen P, Furuta M, et al. A comparação entre o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(3):270-8. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382005000300007>
56. Kataoka K, Medina RJ, Kageyama T, Miyazaki M, Yoshino T, Makino T, Huh NH. Participation of adult mouse bone marrow cells in reconstitution of skin. *Am J Pathol*. 2003 Oct;163(4):1227-31. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63482-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63482-7)
57. Verstappen J, Katsaras C, Torensma R, Von den Hoff JW. A functional model for adult stem cells in epithelial tissues. *Wound Repair Regen*. 2009 May-Jun;17(3):296-305. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00497.x>
58. Rehen S, Paulsen B. Células-tronco: o que são? para que servem? Rio de Janeiro: Vieira & Lent; 2011
59. Alonso I, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30;100 Suppl 1(Suppl 1):11830-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1734203100>
60. Wang Y, Liu ZY, Zhao Q, Sun TZ, Ma K, Fu XB. Future application of hair follicle stem cells: capable in differentiation into sweat gland cells. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(18):3545-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034106/>
61. Tutihasi RMC. Interferência de células-tronco derivadas de tecido adiposo na atividade de produtos finais de glicação avançada em fibroblastos de pacientes diabéticos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. <https://doi.org/10.11606/T.5.2016.tde-22012016-112145>
62. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008 Feb 15;180(4):2581-7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2581>
63. McFarlin K, Gao X, Liu YB, Dulchavsky DS, Kwon D, Arbab AS, Bansal M, Li Y, Chopp M, Dulchavsky SA, Gautam SC. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells accelerate wound healing in the rat. *Wound Repair Regen*. 2006 Jul-Aug;14(4):471-8. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00153.x>
64. Brower J, Blumberg S, Carroll E, Pastar I, Brem H, Chen W. Mesenchymal stem cell therapy and delivery systems in nonhealing wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2011 Nov;24(11):524-32. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000407648.89961.a6>
65. Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007 Oct;25(10):2648-59. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0226>
66. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, Shrayder D, Carson P. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng*. 2007 Jun;13(6):1299-312. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.0278>
67. Hanson SE, Bentz ML, Hematti P. Mesenchymal stem cell therapy for nonhealing cutaneous wounds. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):510-516. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c722bb>
68. Beheregaray WK, Gianotti GC, Oliveira F, Terraciano P, Bianchi S, Vidor S, et al. Células-tronco mesenquimais aplicadas nas fases inflamatória e proliferativa da cicatrização de feridas cutâneas. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2017;69(6):1481-90. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9461>
69. Leibacher J, Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Jan 11;7:7. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0271-2>
70. Moseley TA, Zhu M, Hedrick MH. Adipose-derived stem and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep;118(3 Suppl):121S-128S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234609.74811.2e>
71. Alves PCS, Sant'Anna LB. Potencial da membrana amniótica humana na odontologia. In: *Anais do XXENIC - Encontro de Iniciação Científica*. São José dos Campos: UNIVAP; 2016. Disponível em: https://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/RE_0646_0324_01.pdf
72. Binte Atique F, Ahmed KT, Asaduzzaman SM, Hasan KN. Effects of gamma irradiation on bacterial microflora associated with human amniotic membrane. *Biomed Res Int*. 2013;2013:586561. <https://doi.org/10.1155/2013/586561>
73. Kirsner RS, Sabolinski ML, Parsons NB, Skornicki M, Marston WA. Comparative effectiveness of a bioengineered living cellular construct vs. a dehydrated human amniotic membrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair Regen*. 2015 Sep;23(5):737-44. <https://doi.org/10.1111/wrr.12332>
74. Niknejad H, Paeini-Vayghan G, Tehrani FA, Khayat-Khoei M, Peirovi H. Side dependent effects of the human amnion on angiogenesis. *Placenta*. 2013 Apr;34(4):340-5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.02.001>
75. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2008 Apr 29;15:88-99. <https://doi.org/10.22203/ecm.v015a07>
76. Malhotra C, Jain AK. Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant*. 2014 Jun 24;4(2):111-21. <https://doi.org/10.5500/wjt.v4.i2.111>
77. Sangwan VS, Burman S, Tejwani S, Mahesh SP, Murthy R. Amniotic membrane transplantation: a review of current indications in the management of ophthalmic disorders. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;55(4):251-60. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.33036>
78. Baradaran-Rafii A, Aghayan HR, Arjmand B, Javadi MA. Amniotic membrane transplantation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2008;2(1):58-75. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/26588006_Amniotic_Membrane_Transplantation
79. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol*. 1999 Apr;83(4):399-402. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.4.399>
80. Colcho G, Graham WP 3rd, Greene AE, Matheson DW, Lynch D. Human amniotic membrane as a physiologic wound dressing. *Arch Surg*. 1974 Sep;109(3):370-3. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1974.01360030022006>
81. Talmi YP, Sigler L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta*. 1991 May-Jun;12(3):285-8. [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(91\)90010-d](https://doi.org/10.1016/0143-4004(91)90010-d)
82. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004 Jan-Feb;49(1):51-77. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.10.004>
83. Riau AK, Beuerman RW, Lim LS, Mehta JS. Preservation, sterilization and de-epithelialization of human amniotic membrane for use in ocular surface reconstruction. *Biomaterials*. 2010 Jan;31(2):216-25. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.034>
84. Alencar ACS, Neto VF, Gonzalez GMM, Gonzalez LMM, Fonseca GSGB, Bento AAC, et al. Amniotic membrane: alternative transplantation therapy. *Res Soc Dev*. 2022;11(12):e284111226279. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i12.26279>
85. Hanumanthappa MB, Gopinathan S, Guruprasad Rai D. Amniotic membrane dressing versus conventional dressing in lower limb varicose ulcer: a prospective comparative study. *Int J Biol Med Res*. 2012;3(2):1616-20. Disponível em: <https://www.biomedscidirect.com/578/amniotic-membrane-dressing-versus-conventional-dressing-in-lower-limb-varicose-ulcer-a-prospective-comparative-study>
86. Ferenczy PAVH, Souza LB. Comparação dos meios de preparação e preservação de membrana amniótica humana para uso no tratamento de doenças da superfície ocular. *Rev Bras Oftalmol*. 2020;79(1):64-70. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20200016>

87. Del Campo Z, Gris O. Aplicaciones de la membrana amniótica en patología ocular. *Ann Ophthalmol*. 2002;10(3):128-141. Disponível em: <https://www.annalsofophthalmologia.com/articulos/a859/of-10-3-002.pdf>
88. Tseng SC, Espana EM, Kawakita T, Di Pascuale MA, Li W, He H, Liu TS, Cho TH, Gao YY, Yeh LK, Liu CY. How does amniotic membrane work? *Ocul Surf*. 2004 Jul;2(3):177-87. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70059-9](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70059-9)
89. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res*. 2012 Aug;349(2):447-58. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1424-6>
90. Ferrig AS, Marsh KM, Pilikian TR, Connell A, Hemphill C, Paidy S, et al. Human amniotic membrane promotes antimicrobial microenvironment in a device-related infection. *J Biomed Sci Eng*. 2016;9(2):122-6. <https://doi.org/10.4236/jbise.2016.92008>
91. Ravishanker R, Bath AS, Roy R. "Amnion bank"—the use of long term glycerol preserved amniotic membranes in the management of superficial and superficial partial thickness burns. *Burns*. 2003;29(4):369-74. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(02\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(02)00304-2)
92. Takejima AL, Francisco JC, Simeoni RB, de Noronha L, Garbers LAFM, Foltz KM, Junior PABM, Souza IC, Pinho RA, Carvalho KAT, Guarita-Souza LC. Role of mononuclear stem cells and decellularized amniotic membrane in the treatment of skin wounds in rats. *Tissue Barriers*. 2022 Apr 3;10(2):1982364. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.1982364>
93. Koizumi N, Fullwood NJ, Bairaktaris G, Inatomi T, Kinoshita S, Quantock AJ. Cultivation of corneal epithelial cells on intact and denuded human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug;41(9):2506-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937561/>
94. Wilshaw SP, Kearney J, Fisher J, Ingham E. Biocompatibility and potential of acellular human amniotic membrane to support the attachment and proliferation of allogeneic cells. *Tissue Eng Part A*. 2008 Apr;14(4):463-72. <https://doi.org/10.1089/tea.2007.0145>
95. Longo B, Orth AFPS, Hubner JZ, Carreiro MM, Salles Junior GS. Uso da membrana amniótica humana acelular na cicatrização de queimaduras térmicas de terceiro grau em ratos. *Rev Med Paraná*. 2013;71(2):24-9. Disponível em: https://cms.amp.org.br/arquivos/artigosrevistasarquivos/artigo-1342-revista-medica-do-parana-71-edicao-02-2013_1689358900.pdf
96. Gonçalves NC, Ribeiro DP, Gouveia HCR, Pedrosa KZA, Silva NTC, Sant'Anna LB. Os benefícios do uso do enxerto da Membrana Amniótica Humana no âmbito de feridas cirúrgicas, ferimentos e lesões. *Rev Eletr Acervo Enferm*. 2023;23(2):e14027. <https://doi.org/10.25248/reaenf.e14027.2023>
97. Campelo MBD, Santos JAF, Maia Filho ALM, Ferreira DCL, Sant'Anna LB, Oliveira RA, Maia LF, Arisawa EÂL. Effects of the application of the amniotic membrane in the healing process of skin wounds in rats. *Acta Cir Bras*. 2018 Feb;33(2):144-155. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180020000006>