



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de
feridas complexas – revisão sistemática**

Felipe Sampaio Rosa Ribeiro

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Ribeiro, Felipe Sampaio Rosa

R484 Eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas – revisão sistemática / Felipe Sampaio Rosa Ribeiro. Salvador: FSR, Ribeiro, 2014.

VII., 31 fls. :il.

Orientador: Prof. Dr. José Válber Lima Meneses.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Feridas complexas. 2. Úlceras crônicas. 3. Células-tronco. I. Meneses, José Válber Lima II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 602.9



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas – revisão sistemática

Felipe Sampaio Rosa Ribeiro

Professor orientador: **José Valber Lima Meneses**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas – revisão sistemática*, de **Felipe Sampaio Rosa Ribeiro**.

Professor orientador: **José Valber Lima Meneses**

COMISSÃO REVISORA:

- **José Valber Lima Meneses** (Presidente), Professor Adjunto IV do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Gildásio de Cerqueira Daltro**, Professor Associado IV do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Vera Lúcia Rodrigues Lobo**, Professora Associada I do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Valter dos Anjos Almeida**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgP) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Tem mais chã nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.” Cora Coralina

Aos Meus Pais, **Maria Izabel e Paulo Roberto**

EQUIPE

- Felipe Sampaio Rosa Ribeiro, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: felipe.rosa.rib@gmail.com;
- José Valber Lima Meneses, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **José Valber Lima Meneses**, pela disponibilidade, apoio e ensinamentos acadêmicos fundamentais para a construção desse trabalho.
- ◆ Aos professores Gildásio de Cerqueira Daltro e Vera Lúcia Rodrigues Lobo, e ao Doutorando Valter dos Anjos Almeida pela disponibilidade e por todas as sugestões que tornaram esse trabalho mais consistente academicamente.
- ◆ À amiga Estefane Gaspar por todo o companheirismo, suporte emocional e amparo acadêmico.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	1
ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	11
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSSÃO	24
VII. CONCLUSÕES	27
VII. SUMMARY	28
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS

QUADROS

QUADRO 1. Estratégia de busca	11
QUADRO 2. Artigos incluídos para revisão sistemática	14
QUADRO 3. Eficácia da utilização das células-tronco	16
QUADRO 4. Caracterização das células-tronco utilizadas	17
QUADRO 5. Tempo de cicatrização	18
QUADRO 6. Número de vezes que o procedimento foi realizado	19

FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma seleção de artigos	13
FIGURA 2. Paciente do estudo de Falanga et al.	20
FIGURA 3. Pacientes do estudo de Lu et al.	21
FIGURA 4. Paciente do estudo Marino et al.	22

I. RESUMO

EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE FERIDAS COMPLEXAS – REVISÃO SISTEMÁTICA **Introdução:** As feridas complexas são caracterizadas por apresentar estagnação em uma das fases de cicatrização por um período de seis semanas ou mais. Apresentam alta incidência e prevalência, representando oneroso custo para o Sistema de Saúde, além de consequências sociais para os portadores. No atual panorama, as feridas complexas encontram-se não responsivas satisfatoriamente aos modelos terapêuticos em curso, a utilização de células-tronco tem ganhado evidência no meio científico e torna-se uma promessa terapêutica a ser utilizada na cicatrização dessas feridas. **Objetivos:** Avaliar a eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas. **Metodologia:** Na revisão sistemática foram utilizadas as bases de dados MEDLINE via PubMed, SCIELO e LILACS, e selecionados os descritores referente à utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas e suas principais etiologias. Os filtros escolhidos foram: língua inglesa e portuguesa, estudos somente em seres humanos e trabalhos publicados nos últimos dez anos. **Resultados:** Dos 421 estudos obtidos, foram selecionados 7 artigos para compor a revisão sistemática após utilização dos critérios de elegibilidade. Em todos os trabalhos analisados foi evidenciada a correlação positiva entre o uso de células-tronco e melhor evolução no padrão de cicatrização das feridas complexas. **Conclusão:** A utilização de células-tronco mostrou correlação positiva com a melhora do padrão de cicatrização e a diminuição do tempo de cura total das feridas complexas em estudos experimentais. A elucidação do comportamento dessas células a médio e longo prazo é necessária para que as células-tronco possam se consolidar como método terapêutico das feridas complexas.

Palavras-chaves: 1. Feridas complexas; 2. Úlceras crônicas; 3. Células-tronco

II. OBJETIVOS

II.1 Principal:

Revisar, analisar e avaliar as evidências encontradas na literatura a respeito da eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas.

II.2 Secundário:

Identificar as principais limitações existentes no emprego de células-tronco como medida terapêutica aplicada às feridas complexas.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os eventos da cicatrização apresentam uma dinâmica complexa com interdependência entre seus fatores, como os celulares, os químicos e os oriundos da matriz extracelular, estando sujeitos a elementos internos e externos à estrutura biológica do corpo humano. Interferências nessa dinâmica particular podem resultar em um processo de cicatrização estagnada e não funcional, caracterizando a cicatrização crônica ou complexa. Atualmente, o conceito de ferida crônica está cada vez mais em desuso em função do surgimento de uma nova nomenclatura adotada pelos meios médico e acadêmico, sendo agora denominadas de feridas complexas ou complicadas. Estas são assim classificadas quando permanecem estagnadas em qualquer uma das fases de cicatrização por um período superior a seis semanas (1).

A incidência e prevalência de feridas complexas são extremamente elevadas, só nos Estados Unidos possuem 5-7.000.000 novos casos por ano, sendo que cerca de 50% dessas feridas não respondem satisfatoriamente aos tratamentos atuais (2). Esse panorama se traduz em um oneroso custo para o Sistema de Saúde, além de consequências sociais sobre os portadores, que em muitas situações desenvolvem sequelas que resultam na interrupção de suas atividades laboral e cotidiana. Embora não existam muitas pesquisas sobre o tema no Brasil, alguns trabalhos apontam os impactos sociais, econômicos e psíquicos relacionados à cronificação de lesões, em especial úlceras crônicas dos pés e pernas, identificadas como a segunda maior causa de afastamento do trabalho no Brasil (3).

Os tecidos apresentam uma capacidade regenerativa dependente de diversas variáveis como a especificidade do tecido envolvido, o tipo e magnitude da lesão, a presença de infecção, os cuidados como curativos e medidas antissépticas, dentre outros (4). A reconstrução tecidual pode ocorrer através do processo de regeneração, no qual a arquitetura preexistente do tecido é mantida, como ocorre no desenvolvimento embrionário, ou através do reparo tecidual que se constitui por eventos biológicos com finalidade de restaurar a função e a estrutura do tecido, porém com modificação em seus componentes primários, resultando na formação da cicatriz (5).

A cicatrização de feridas é um processo complexo e coordenado de eventos em cascata que envolve fatores celulares, mediadores químicos e matriz extracelular, com a finalidade de reparo do tecido (1). Singer e Clark dividiram o reparo em três fases: inflamação, formação de tecido de granulação com deposição de matriz extracelular, e remodelação (4). Para uma melhor

compreensão, utilizou-se o recurso didático de separar os eventos da cicatrização nessas três fases, porém elas podem ocorrer simultaneamente com sobreposição dos seus processos individuais (5).

A primeira fase, denominada inflamatória, tem como objetivo o tamponamento da lesão por meio da ativação e agregação plaquetária e estruturação de um ambiente atrativo e propício para a atuação das células imunológicas com função de defesa, em especial os neutrófilos e macrófagos. Esta fase se caracteriza pelo aumento da permeabilidade vascular, migração de células para o leito da ferida, seguida de ativação dessas células migrantes, secreção de citocinas e fatores de crescimento (4,5).

A segunda fase é a fibroblástica e tem como destaque a atuação dos macrófagos que agem como ativadores dos fibroblastos. Estes possuem origem de células mesenquimais indiferenciadas do tecido conjuntivo e tem como função primária a produção de colágeno. Os eventos ocorridos nessa fase têm como objetivo a produção do tecido de granulação que é composto por fibroblastos, macrófagos, vasos neoformados sustentados por uma matriz frouxa de fibronectina, ácido hialurônico e colágenos tipo I e II. Nessa etapa também ocorre o início do processo de reepitelização, que consiste na migração dos queratinócitos localizados na camada basal da epiderme residual ou na profundidade de apêndices dérmicos para recobrir a ferida (4,5).

A terceira e última fase é a de remodelamento e ocorre mediante modificações que resultam em maior deposição de colágeno e o desaparecimento de outras células através do mecanismo de apoptose. O processo de remodelamento é caracterizado por etapas sucessivas de produção, digestão e reorientação das fibrilas de colágeno. Ao fim dessa etapa, tem-se a diminuição da população de fibroblasto, redução da densa rede capilar e um aumento progressivo da resistência da ferida (4,5).

As feridas complexas apresentam uma dinâmica celular e metabólica diferenciada. Essa condição traz distinções bem particulares, como pode ser observado a seguir (1):

- Presença de corpos estranhos, isquemia e trauma físico repetido;
- Desequilíbrio entre as metaloproteinases (MMPs) e os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs);
- Inibição de células endoteliais, fibroblastos e queratinócitos;
- Falha do controle que resulta em um aumento da atividade proteolítica;
- Inibição do processo de apoptose, o que gera células senescentes e não responsivas aos fatores de crescimento.

Um aspecto comum na maioria das feridas complexas é a manutenção de um estado inflamatório persistente resultante de um ambiente onde os macrófagos apresentam atividade desregulada, com aumento da liberação de citocinas inflamatórias e redução de fatores de crescimento locais, contribuindo dessa maneira para o estabelecimento de um fenótipo inflamatório na ferida (6).

Tem-se demonstrado um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na análise do líquido de feridas complexas quando comparado com o líquido de feridas agudas (5). Alguns estudos apontam a relevância do TNF- α e a dinâmica celular atípica encontrada nessas feridas, demonstrando a existência de uma relação inversa entre os níveis de TNF- α e fatores de crescimento primordiais como o fator de crescimento epidermal (EGF) e o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) (7), assim como sua relação com a produção MMPs e TIMPs, apresentando influência na produção e decomposição do colágeno na etapa de remodelamento da cicatriz (5). Uma das principais causas da estagnação do processo de cicatrização é a infecção. As bactérias e suas endotoxinas estimulam a fagocitose e liberação de colagenase, interferem na epitelização, contração e deposição do colágeno, promovendo assim um prolongamento da fase inflamatória (5).

A patogênese das feridas complexas apresenta diversos fatores que estão diretamente relacionados com a sua etiologia e fatores sistêmicos como idade, comorbidades e hábitos de vida do indivíduo. Na úlcera crônica venosa, por exemplo, tem-se como fatores principais a produção de radicais livres por má perfusão, inflamação acentuada e alta atividade das MMPs. Já na patogênese da úlcera de pressão, os elementos primários estão relacionados com a área exposta, fricção, cisalhamento e umidade (7).

As anormalidades celulares e moleculares apresentadas podem vir a resultar em falha ou atraso no mecanismo de cicatrização com conseqüente cronificação desse processo, pois decorrem em um estado de inflamação alterado, angiogênese insuficiente, inexistência de reepitelização, síntese inadequada de colágeno, falha na diferenciação de células mesenquimais e sua migração para o local da ferida (7).

As tentativas humanas de intervir no processo de cicatrização datam da Antiguidade e os primeiros registros remontam os manuscritos egípcios datados em 3000-2500 a.C. Durante o transcorrer do processo histórico, a dinâmica do manejo das feridas foi sendo influenciado, sofrendo alterações e quebra de tratamentos bem estabelecidos, como o abandono do curativo seco e

impermeável para outras opções que permitiam pequenas trocas entre o leito da ferida e a atmosfera, que culminaram nas técnicas e materiais específicos disponíveis atualmente (3).

Na atualidade, a ferida complexa é um dos maiores estímulos para a continuidade na evolução dos processos de intervenção em cicatriz. As feridas complicadas não apresentam resoluções satisfatórias diante dos tratamentos em curso, o que torna esse tema uma constante no meio científico. Imerso a essa perspectiva, a utilização terapêutica de células-tronco ganha força e destaque nos ambientes acadêmico e científico.

As células-tronco são células que pertencem a uma linhagem biologicamente indiferenciada e possuem capacidade de auto renovação e diferenciação em diversos tipos celulares. Alguns tipos de células-tronco tem sido considerados em experimentos na prática clínica. As células-tronco embrionárias (ESC) tem o maior potencial regenerativo, podendo diferenciar-se em linhagens de todas as três camadas germinativas embrionárias (8). A utilização dessa modalidade de terapia celular encontra obstáculos políticos e éticos relevantes, além de recentes preocupações com a aquisição de resíduos imunogênicos não humanos de ácido siálico, em consequência à cultura em células de camundongos (5).

As células-tronco adultas podem ser encontradas em alguns reservatórios no corpo humano, como no fígado, na medula óssea e até mesmo em áreas específicas do cérebro. Referente a essas células, os estudos se concentram em uma população que demonstrou maior potencial em diferenciação, as células-tronco mesenquimais (MSC). Estas podem ser isoladas a partir de tecidos desenvolvidos como gordura, pele e medula óssea e são consideradas multipotentes por sua diferenciação estar limitada à linhagem de células a que pertencem. A facilidade de ser isolada e o seu potencial para uso em transplante autólogo, tornou essa categoria celular interessante para uso em ensaios clínicos (8)

Dentro da dinâmica celular existente nas feridas complexas, as MSCs agem nas três fases da cicatrização, viabilizando o suporte para o funcionamento fisiológico saudável no processo de reparo (3). Descobriu-se recentemente que as MSCs atuam de forma a diminuir reações inflamatórias, imunológicas e a apoptose. Sua propriedade imunomoduladora é dinâmica de modo que quando o nível de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 torna-se prejudicial para o tecido, as MSCs atuam regulando negativamente o nível desses mediadores e também estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 4 (IL-4) e a interleucina 10 (IL-10) (9).

As MSCs expressam uma diversidade de fatores, incluindo fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) e a adrenomedulina que promovem a proliferação de células endoteliais, a estabilidade vascular e o desenvolvimento de uma rede vascular funcional e duradoura (10).

A regulação e proliferação dos fibroblastos também sofrem influência das MSCs, assim como a transição ordenada da produção e organização de matriz extracelular com a finalidade de minimizar a formação de cicatriz. Esses eventos ocorrem mediante a secreção de citocinas e fatores de crescimento (fator de crescimento hepático (HGF), MMP-9 e IL-10) que possuem propriedades antifibróticas. (9,10).

Alguns estudos têm relacionado ação antimicrobiana às MSCs, corroborando sua relevância no tratamento das feridas complexas, uma vez que a infecção é uma das etiologias mais prevalentes dessa comorbidade. Essa atividade é mediada por dois mecanismos: direto, por meio de fatores antimicrobianos como LL-37, e indireto, via secreção de fatores imunomoduladores que regulam positivamente a morte bacteriana e o processo fagocitário das células imunes (2).

A terapia celular com células-tronco em feridas complexas tem adquirido espaço em virtude das descobertas científicas e do seu potencial terapêutico, já sendo utilizadas em ensaios clínicos e atualmente tem sido consideradas o futuro para a resolução do problema de cronificação de feridas. Esta terapia pode ser usada para vários tipos de defeitos de pele, incluindo trauma, feridas por queimaduras, úlcera de perna, locais doadores que possuem pouca espessura de pele e excisão de tumores da pele. Outro grande benefício que essa terapêutica poderá trazer será sua utilização nos pacientes idosos, nos quais o uso da técnica de enxertos e retalhos tem restrições por envolver procedimentos cirúrgicos de médio e grande porte (11).

Ainda há muito a ser esclarecido sobre os mecanismos de ação por trás dos efeitos terapêuticos das células-tronco. Compreender e analisar os fatores relacionados à sobrevivência e o controle da proliferação das células transplantadas e sua integração com o microambiente do sítio receptor são algumas das elucidações necessárias para que a sua utilização como meio terapêutico possa ser consolidado (8).

A atual conjuntura evidencia a necessidade de uma contínua pesquisa e aprimoramento na utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas. Desse modo, o presente trabalho tem por objetivo analisar como as células-tronco têm sido utilizadas como método terapêutico

aplicado às feridas complexas, verificando sua eficácia e expondo as principais dificuldades encontradas nesse processo, contribuindo assim para uma melhor compreensão desse cenário.

IV. METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática sem metanálise.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios para inclusão dos artigos foram os seguintes:

- Estudos publicados nos últimos dez anos (2003-2013);
- Estudos escritos nos idiomas inglês ou português;
- Publicações que avaliem a utilização de células-tronco como tratamento, isolado ou associado, das feridas complexas;
- Estudos que avaliem feridas complexas relacionadas com as suas principais etiologias: úlceras crônicas, diabetes mellitus, radioterapia, trauma e osteomielite.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios para a exclusão dos artigos foram os seguintes:

- Estudos não originais (revisões sistemáticas com ou sem metanálise, revisões não sistemáticas de literatura e relatos de caso);
- Estudos que não se adequem aos critérios de inclusão supracitados.

BASES DE DADOS

Os dados foram coletados nas bases de dados: MEDLINE via PubMed através do site www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/, SCIELO através do site www.scielo.org/php/index.php e LILACS através do site <http://lilacs.bvsalud.org/>.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A definição dos descritores foi norteada pelos critérios de elegibilidade supracitados. Em todas as bases de dados pesquisadas foi utilizada a mesma estratégia de busca, que foi dividida em duas maneiras de investigação através da associação dos descritores com os operadores booleanos AND e OR.

A primeira estratégia de busca visou à averiguação da ligação entre feridas complexas e seus sinônimos com tratamentos que utilizassem células-tronco. O argumento de busca utilizado foi o seguinte: “complex wounds” OR “chronic wounds” OR “complicated wounds” AND “treatment with stem cells”. Foram utilizados os seguintes filtros: artigos publicados nos últimos dez anos, estudos somente em humanos e artigos escritos em inglês ou português (Quadro 1).

A segunda estratégia de busca visou à pesquisa das principais etiologias de feridas complexas, previamente estabelecidas baseada na revisão da literatura, que resultou em um dos critérios de inclusão. O argumento de busca utilizado foi o seguinte: “*chronic ulcers*” OR “*pressure ulcers*” OR “*diabetic ulcer*” OR “*wounds by osteomyelitis*” OR “*ulcers by osteomyelitis*” OR “*wounds by radiotherapy*” OR “*ulcers by radiotherapy*” AND “*treatment with stem cells*”. Foram aplicados os seguintes filtros: artigos publicados nos últimos dez anos, estudos somente em humanos e artigos escritos em inglês ou português (Quadro 1).

Nas bases de dados LILACS e SCIELO, além das estratégias acima citadas, também foram usadas suas respectivas traduções para a língua portuguesa. A primeira estratégia de busca, após tradução, foi: “feridas complexas” OR “feridas crônicas” OR “feridas complicadas” AND “tratamento com células-tronco”. A segunda estratégia de busca, após tradução, foi: “úlceras crônicas” OR “úlceras de pressão” OR “úlceras diabéticas” OR “feridas por osteomielite” OR “úlceras por osteomielite” OR “feridas por radioterapia” OR “úlceras por radioterapia” AND “tratamento com células-tronco”. Os filtros foram versados da mesma maneira supracitados (Quadro 1).

QUADRO 1. Estratégia de busca

ESTRATÉGIA DE BUSCA 1	
PRIMEIRA COLUNA	SEGUNDA COLUNA
“Complex wounds” OR “Chronic wounds” OR “Complicated wounds”	AND “Treatment with stem cells”
ESTRATÉGIA DE BUSCA 2	
PRIMEIRA COLUNA	SEGUNDA COLUNA
“Chronic ulcer” OR “Pressure ulcer” OR “Diabetic foot ulcer” OR “Diabetic ulcer” OR “Wounds by osteomyelitis” OR “Ulcers by osteomyelitis” “Wounds by radiotherapy” OR “Ulcers by radiotherapy”	AND “treatment with stem cells”
ESTRATÉGIA DE BUSCA 3 (REFERENTE TRADUÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA 1)	
PRIMEIRA COLUNA	SEGUNDA COLUNA
“Feridas complexas” OR “ Feridas crônicas “ OR “Feridas complicadas”	AND “Tratamento com células-tronco”
ESRATÉGIA DE BUSCA 4 (REFERENTE TRADUÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA 2)	
PRIMEIRA COLUNA	SEGUNDA COLUNA
“Úlceras crônicas” OR “Úlceras de pressão” OR “Úlceras diabéticas” OR “Feridas por osteomielite” OR “Úlceras por osteomielite” OR “Feridas por radioterapia” OR “Úlceras por radioterapia”	AND “Tratamento com células-tronco”

SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A análise da elegibilidade dos artigos foi feita pelo autor da monografia.

COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada pelo autor da monografia.

DADOS ANALISADOS

As informações retiradas e analisadas de cada estudo foram as seguintes: (1) tipo de célula-tronco utilizada e sua quantificação (porcentagem); (2) número de vezes que o procedimento foi feito; (3) outros procedimentos associados (curativos, enxertos, desbridamento, curativos com pressão negativa, dentre outros); (4) medida da ferida; (5) tempo de fechamento da ferida/cicatrização; (6) biópsia do leito da ferida; (7) fotografias que evidenciam o desenvolvimento do estudo; (8) tempo de internamento e alta hospitalar.

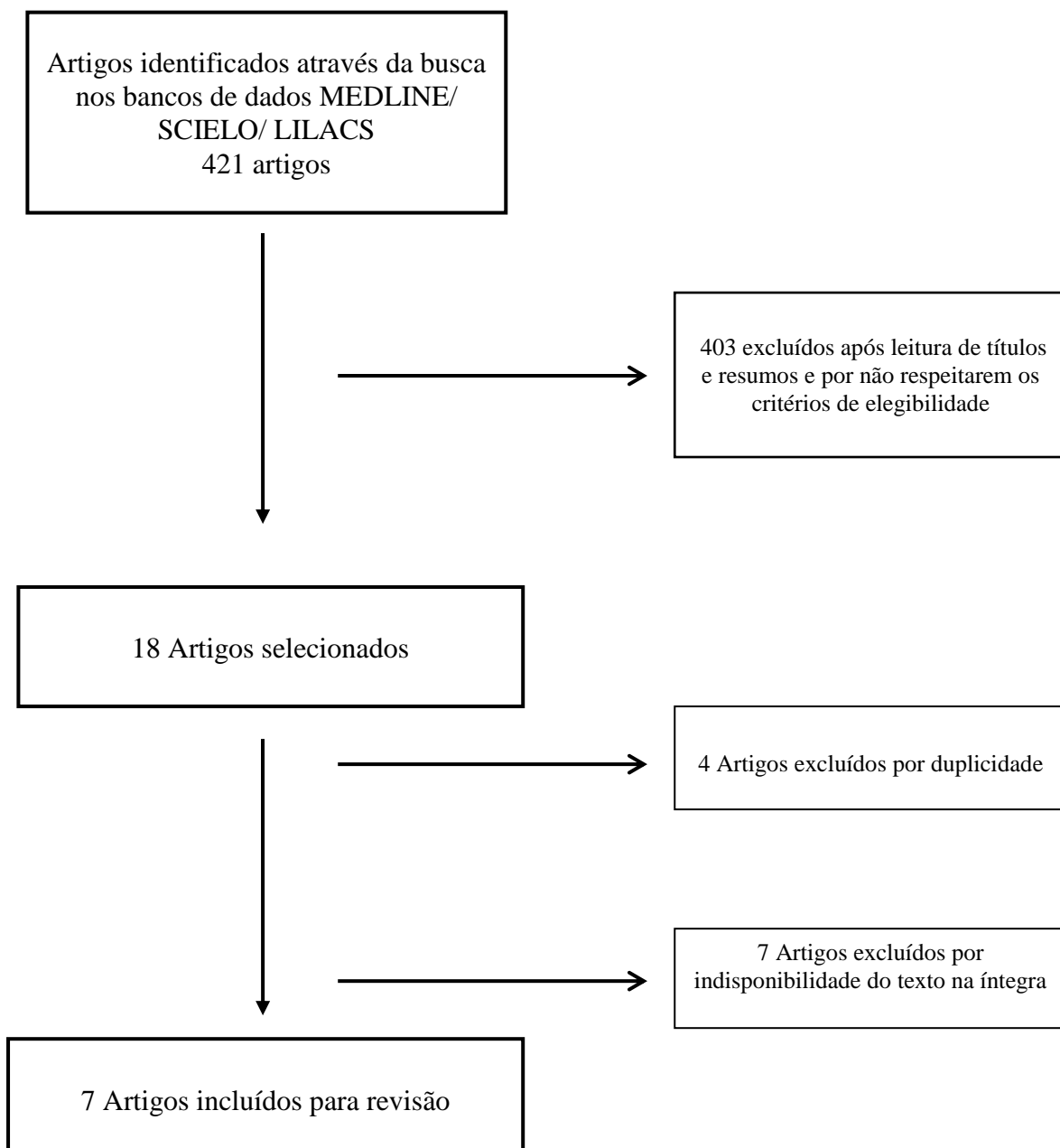
ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão sistemática, esse projeto não necessita de análise prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme o estabelecido na Resolução CNS-MS nº196 de 1996.

V. RESULTADOS

As buscas realizadas nas plataformas SCIELO e LILACS, bases de dados que abrangem principalmente a América Latina e o Brasil, não obtiveram resultados. A busca na base de dados MEDLINE via PubMed resultou em 421 artigos, que após prévia leitura de títulos e resumos e a aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionados 7 artigos para serem analisados por essa revisão sistemática (Figura 1).

FIGURA 1. Fluxograma seleção de artigos.



A busca na base de dados MEDLINE foi efetuada por meio de duas estratégias distintas como já foi demonstrado e pode ser verificada no Quadro 1. A estratégia de busca de número 1 resultou em 256 artigos que após leitura de títulos e resumos e avaliação utilizando os critérios de elegibilidade foram selecionados 7 artigos, 2 desses artigos não se encontram disponíveis na íntegra. Na estratégia de busca de número 2 foram encontrados 165 artigos, que após leitura prévia de títulos e resumos e análise via critérios de elegibilidade foram selecionados 11 artigos, 5 artigos estavam indisponíveis na íntegra e 4 trabalhos apresentaram-se duplicados referentes à busca utilizando a estratégia de número 1.

QUADRO 2. Artigos incluídos para revisão sistemática

Nº	ARTIGOS INCLUÍDOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA	ANO	PAÍS
1	Autologous bone marrow–derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds (12)	2007	Estados Unidos
2	Treatment of non-healing wounds with autologous bone marrow cells, platelets, fibrin glue and collagen matrix (13)	2011	Irã
3	Treatment of pressure ulcers with autologous bone marrow nuclear cells in patients with spinal cord injury (14)	2011	Espanha
4	Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients (15)	2012	Alemanha
5	Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: A double-blind, randomized, controlled trial (16)	2011	China
6	Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells (17)	2009	Índia
7	Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease (18)	2013	Itália

A análise dos artigos selecionados para essa revisão sistemática (Quadro 2) revela a atualidade da temática da utilização de células-tronco como medida terapêutica para feridas complexas, ainda que a busca tenha objetivado estudos dos últimos dez anos, 6 dos 7 artigos incluídos nessa revisão são referentes aos últimos cinco anos. Quanto aos países de origem dos estudos, não é possível identificar uma região de concentração de produção desse tipo de estudo, os artigos selecionados encontram-se geograficamente dispersos, estando divididos principalmente entre a Europa e a Ásia.

V.1. Eficácia da utilização de células-tronco

A análise dos estudos incluídos quanto à eficácia da utilização de células-tronco no tratamento de feridas complexas demonstrou que tal terapêutica apresenta resultados bastante favoráveis e otimistas quanto à melhora na evolução da ferida. Todos os 7 estudos analisados apresentaram correlação positiva entre o uso de células-tronco e melhor evolução no padrão de cicatrização dessas feridas. Quando observado o desfecho cicatrização total das feridas (Quadro 3), os resultados são bastante destoantes, variando desde a não obtenção desse desfecho ocorrido no trabalho de *Dash et al.* até o alcance da cicatrização total em 100% dos pacientes avaliados no estudo de *Lu et al.* (16,17).

QUADRO 3. Eficácia da utilização das células-tronco

ESTUDOS	TOTAL PACIENTES AVALIADOS	% CICATRIZAÇÃO TOTAL DA FERIDA
<i>Falanga et al. (2007)¹²</i>	6	16,66%
<i>Ravari et al. (2011)¹³</i>	8	37,5%
<i>Sarasúa et al. (2011)¹⁴</i>	22	86,36%
<i>Kirana et al. (2012)¹⁵</i>	22	81,81%
<i>Lu et al. (2011)¹⁶</i>	37	100%
<i>Dash et al. (2009)¹⁷</i>	24	0%
<i>Marino et al (2013)¹⁸</i>	10	60%

No estudo de *Dash et al.* não foi evidenciado o desfecho cicatrização total da ferida, entretanto, esse estudo demonstrou uma redução média de 71% da área da ferida comparado com uma redução média de 23% no grupo controle (17).

V.2. Caracterização das células-tronco utilizadas

Entre os sete estudos analisados, seis utilizaram células-tronco derivadas da medula óssea (Quadro 4). Dois tipos celulares provenientes da medula óssea foram descritos nos estudos, células mononucleares da medula óssea (CMMO) e células-tronco mesenquimais oriundas da medula óssea (CTMMO). Apenas um estudo, *Marino et al.*, aplicou células-tronco provenientes do tecido adiposo (CTTA). Os trabalhos apresentaram uma alta viabilidade nas preparações celulares, exibindo uma

viabilidade celular maior que 70%. Apenas no trabalho de *Marino et al.* não foram encontrados dados referentes a essa característica (18).

A densidade celular das infusões preparadas e aplicadas nas feridas foi superior a 10^6 células/cm² em quatro estudos. Um estudo, Lu et al., expôs uma densidade de 4.000 células/cm² e no estudo de *Marino et al.* a densidade exibida foi de 2×10^5 células/cm². O estudo de *Ravari et al.* não apresentou dados referentes a essa característica (13,18).

QUADRO 4. Caracterização das células-tronco utilizadas

ESTUDO	TIPO DE CÉLULA	DENSIDADE (células/cm ²)	VIABILIDADE (%)
<i>Falanga et al. (2007)</i> ¹²	CTMMO	$> 10^6$	95
<i>Ravari et al. (2011)</i> ¹³	CMMO	–	95
<i>Sarasúa et al. (2011)</i> ¹⁴	CMMO	$>60 \times 10^6$	95
<i>Kirana et al. (2012)</i> ¹⁵	CMMO	$>30 \times 10^6$	> 75
<i>Lu et al. (2011)</i> ¹⁶	CTMMO/CMMO	4×10^3	70 – 80
<i>Dash et al. (2009)</i> ¹⁷	CTMMO	$> 10^6$	90
<i>Marino et al. (2013)</i> ¹⁸	CTTA	2×10^5	–

CTMMO = Célula-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea

CMMO = Células mononucleares da medula óssea

CTTA = Células-tronco derivadas do tecido adiposo

O estudo de *Kirana et al.*(15) avaliou a utilização de CTMMO e CMMO no tratamento de úlceras crônicas relacionadas à Diabetes, estabelecendo uma comparação entre os dois tipos celulares. Nele foi verificado que a taxa de cura no grupo que utilizou CTMMO se manteve maior, desde a segunda semana após o início da terapêutica, quando comparado ao grupo que usou CMMO. A taxa de cura atingiu 100% no grupo CTMMO quatro semanas mais cedo que no grupo CMMO (15).

V.3. Tamanho da ferida e tempo de cicatrização

Ao analisar os trabalhos quanto a perspectiva do tamanho da ferida antes do início do tratamento com terapia celular e sua evolução até o desfecho, ou não, de cicatrização total, vê-se que apenas três estudos apresentaram dados referentes a medida da ferida antes do início da terapia e durante o acompanhamento da pesquisa. Outros dois trabalhos apresentaram medidas somente referente a antes do início do tratamento, não havendo dados que informem a evolução durante o

desenvolvimento do estudo. Dois trabalhos, *Sarasúa et al.* e *Marino et al.* não exibiram dados sobre medida das feridas (14,18).

A dissemelhança permanece quando se observam os dados referentes ao tempo de cicatrização das feridas (Quadro 5). O estudo de *Ravari et al.* acompanhou os pacientes submetidos à terapia celular por apenas 4 semanas, nesse período três pacientes do estudo alcançaram a cicatrização completa, considerando esse tempo como o tempo médio de cicatrização. O trabalho de *Dash et al.* apresentou 12 semanas de acompanhamento, porém, não obteve o desfecho de cicatrização total em seus pacientes e *Marino et al.* não apresentou dados referentes ao tempo de cicatrização em seu trabalho (13,17,18).

QUADRO 5. Tempo de cicatrização

ESTUDO	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO (semanas)
<i>Falanga et al. (2007)</i> ¹²	16 – 20
<i>Ravari et al. (2011)</i> ¹³	4
<i>Sarasúa et al. (2011)</i> ¹⁴	3
<i>Kirana et al. (2012)</i> ¹⁵	45,1 ± 7.4
<i>Lu et al. (2011)</i> ¹⁶	CTMMO: 4 - 8 CMMO: 8-12
<i>Dash et al. (2009)</i> ¹⁷	–
<i>Marino et al. (2013)</i> ¹⁸	–

CTMMO = Célula-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea

CMMO = Células mononucleares da medula óssea

V.4. Procedimento de infusão celular

A análise da caracterização do procedimento de infusão celular nas feridas foi efetuado através da observação do número de vezes que o procedimento foi desempenhado e a realização ou não de outros procedimentos que auxiliassem na cicatrização das feridas (Quadro 6). Cinco dos sete estudos fizeram apenas uma infusão celular nas feridas. No estudo de *Sarasúa et al.*, 5 pacientes dos 22 que pertenciam ao estudo precisaram de uma segunda infusão celular. O trabalho de *Falanga et al.* não apresentou uma padronização dessa característica, os pacientes foram submetidos ao procedimento de infusão celular até três vezes, dependendo da evolução do padrão de cicatrização (12,14).

QUADRO 6. Número de vezes que o procedimento foi realizado

ESTUDO	Nº DE VEZES QUE PROCEDIMENTO FOI REALIZADO
<i>Falanga et al. (2007)</i> ¹²	Até 3
<i>Ravari et al. (2011)</i> ¹³	1
<i>Sarasúa et al. (2011)</i> ¹⁴	Até 2
<i>Kirana et al. (2012)</i> ¹⁵	1
<i>Lu et al. (2011)</i> ¹⁶	1
<i>Dash et al. (2009)</i> ¹⁷	1
<i>Marino et al. (2013)</i> ¹⁸	1

Em todos os estudos foi observada a realização de outros procedimentos que interferiram na cicatrização da ferida, efetuado antes, juntamente ou após a infusão celular. Dentre esses procedimentos encontram-se medidas básicas de antissepsia como lavagem com soro fisiológico, desbridamentos, curativos e uso de antibióticos, suturas, uso de câmara hiperbárica e até o desenvolvimento de um spray de fibrina que ajudasse na propagação das células-tronco. Esse spray foi desenvolvido e aplicado no trabalho de *Falanga et al.*, e se constitui em um composto de fibrinogênio e trombina humana que tem por objetivo a criação de um ambiente que fixe as células-tronco no leito da ferida e viabilize sua movimentação. No estudo de *Ravari et al.*, foram utilizadas plaquetas, cola de fibrina e matriz de colágeno juntamente com as células mononucleares da medula óssea (12,13).

V.5. Biópsia do leito da ferida

Apenas um trabalho, *Dash et al.*, apresentou estudo histológico do leito da ferida, antes do início da terapia celular e depois no acompanhamento desses pacientes, realizado no terceiro e oitavo dia após o tratamento, especificamente. A biópsia de antes do início do tratamento apresentou tecido fibrótico e escassez de células inflamatórias, já na biópsia do terceiro dia foram percebidas numerosas células inflamatórias, principalmente polimorfonucleares e uma nova rede capilar em desenvolvimento. No oitavo dia após tratamento, a biópsia já revelou células dérmicas, principalmente fibroblastos, e inflamatórias maduras e imaturas. Observou-se a presença de células hematopoiéticas imaturas na derme, comprovando sua origem proveniente da medula óssea (17).

No estudo de *Falanga et al.* foi exposto o resultado de uma única biópsia do leito da ferida de um paciente com úlceras bilaterais por diabetes que foi realizada após o tratamento. A análise da biópsia apresentou pouca ou nenhuma sobreposição entre CD45 e CD29 na imunocoloração, as

células dérmicas eram fusiformes, padrão que também foi encontrado quando a lâmina foi imunocorada com anticorpos marcadores específicos de fibroblastos (12). Os outros trabalhos não apresentaram dados referentes ao estudo histológico do leito das feridas.

V.6. Tempo de internamento e alta hospitalar

Os trabalhos foram bastante distintos quanto ao acompanhamento após a cirurgia, em alguns a assistência ocorreu totalmente em ambiente hospitalar, em outros, o paciente retornava ao seu ambiente doméstico precocemente e o acompanhamento era realizado através de visitas aos hospitais em períodos específicos para a avaliação da evolução da ferida. Apenas um estudo, *Sarasúa et al.*, exibiu dados referentes a essa característica, apresentando um tempo médio de internação após realização da terapia celular de 43 dias (14).

V. 7. Análise das fotografias

Todos os 7 artigos incluídos nessa revisão sistemática apresentaram registro fotográfico das feridas complexas antes do início do tratamento com células-tronco e depois, durante o acompanhamento clínico, demonstrando dessa forma a evolução dessas feridas.

FIGURA 2. Paciente do estudo de *Falanga et al.*



Na Figura 2 pode-se observar a evolução da cicatrização até a cura total de uma ferida complexa tratada com células-tronco, infundidas sob a forma de spray de fibrina. (A) Ferida crônica em tornozelo antes do tratamento. (B) Terceira aplicação de células-tronco através do spray de fibrina. (C) Três meses após o tratamento, a ferida está praticamente curada, seu leito encontra-se totalmente preenchido, a superfície apresenta pequena área corroída. (D) Ferida totalmente cicatrizada 6 meses após o tratamento.

FIGURA 3. Pacientes do estudo de *Lu et al.*



A Figura 3 demonstra a evolução da cicatrização de três pacientes do estudo de *Lu et al.* que comparou a eficácia de dois tipos celulares provenientes da medula óssea. (A) Úlcera crônica um dia antes do início do tratamento. (B) 24 semanas após tratamento sem terapia celular, destinada ao grupo controle. (C) Úlcera crônica em seio do pé um dia antes do início do tratamento. (D) Cicatrização total em 3 semanas após utilização de CMMO. (E). Duas úlceras crônicas em pé

esquerdo um dia antes do início do estudo. (F) Úlceras cicatrizadas 2 semanas após tratamento com CTMMO.

FIGURA 4. Paciente do estudo *Marino et al.*



A Figura 4 exibe a evolução de um paciente que foi submetido ao tratamento com células-tronco derivadas do tecido adiposo. (A) Úlcera crônica de membro inferior antes do início do tratamento. (B) Úlcera durante o tratamento. (C) Úlcera após 60 dias do início do tratamento. (D) Úlcera 90 dias após o início do tratamento.

VI. DISCUSSÃO

As feridas complexas têm representado um oneroso custo aos sistemas públicos de saúde em função de seu complicado tratamento e a inabilidade do mesmo em trazer mudanças significativas no panorama epidemiológico dessa morbidade. Somado a isso, tem-se as possíveis consequências sociais que podem vir a acarretar a vida de seus portadores, muitas vezes impedindo a continuidade da atividade laboral desses indivíduos, gerando maiores gastos e demandas para o Estado (3).

Um número significativo de feridas, cerca de 50% de seu total, não alcança a cura completa quando submetidas aos tratamentos disponíveis no atual meio clínico, assinalando a necessidade substancial de abordagens terapêuticas mais inovadoras e que sejam economicamente viáveis e aplicáveis em grande escala. Em resposta a essa demanda, novos tratamentos como utilização de fatores de crescimento, tecidos desenvolvidos por bioengenharia, proteínas da matriz extracelular, curativos com aplicação de pressão negativa, uso de células-tronco e terapia com corrente elétrica se encontram bastante explorados no meio científico (19).

Dentre as novas opções terapêuticas, as células-tronco tem ganhado notoriedade no seu uso em pesquisas e ensaios clínicos por sua capacidade de auto renovação e diferenciação em diversos tipos celulares, características que as elencam como forte promessa no tratamento das feridas complexas (8). Esta revisão sistemática analisou sete estudos que utilizaram células-tronco como medida terapêutica de feridas complexas, a fim de averiguar sua eficácia. O maior obstáculo enfrentado no desenvolvimento desse trabalho foi a dificuldade em encontrar artigos originais disponíveis para leitura que abordassem o tema, em função do mesmo ser recente dentro do ambiente científico.

Todos os sete estudos observados exibiram correlação positiva entre o uso de células-tronco e melhorias na evolução e no padrão de cicatrização, porém quando pesquisada a eficácia de cicatrização total das feridas, os trabalhos mostraram-se bastante diversificados quanto aos seus resultados, oscilando desde o não alcance de cicatrização total (0%) no trabalho de *Dash et al.*, até a obtenção da cura de todas as feridas (100%) observada na pesquisa de *Lu et al.* (16,17).

Quando comparados a outras novas alternativas terapêuticas na literatura, os trabalhos de *Sarasúa et al.* e *Kirana et al.* exibem resultados próximos, 86,36% e 81,81% respectivamente, com a pesquisa de *Shan et al.* que utilizou concentrado de plaquetas homólogas, apresentando cicatrização total em 86% das feridas crônicas avaliadas (14,15,19).

Outros estudos que investigaram o uso de ondas de choque externo, *Moretti et al.*, e aplicação de corrente elétrica de alta voltagem e baixa pulsação, *Lee et al.*, expuseram 53,33% e 44% de cicatrização total das feridas, respectivamente. A análise permite inferir que a flutuação nos resultados é presente tanto nos estudos que envolvem células-tronco como em outros que pesquisam outras viabilidades terapêuticas para as feridas complexas (20,21).

As pesquisas ocorreram em sua grande maioria sem grandes intercorrências, o processo de infusão celular em si não apresentou dificuldades ou efeitos colaterais nos pacientes, as poucas complicações que foram verificadas estão relacionadas às doenças de base apresentadas pelos indivíduos analisados, retratadas principalmente pelo diabetes e doenças coronarianas. O maior obstáculo encontrado nos trabalhos foi a perda do número de uma amostra já pequena em função da desistência e não permanência em manter um *follow-up* dos pacientes.

Quanto à metodologia empregada, os trabalhos não mantiveram uma uniformidade. Quatro dos sete estudos não fizeram randomização de suas amostras para a criação de um grupo controle, evidenciando o caráter experimental em fases iniciais dessas pesquisas. Outro fator que corrobora tal fato é o pequeno tamanho das amostras analisadas, visto que o estudo que apresentou maior número de indivíduos estudados conta com 37 pacientes, sendo dessa maneira insuficiente para estabelecer significância estatística sob a população real.

Seis dos sete trabalhos observados fizeram uso de células-tronco oriundas da medula óssea, que demonstra conformidade com a literatura pois evidencia que a medula óssea é a fonte mais comum de células-tronco adultas tanto para terapias celulares como para transplante de células hematopoiéticas (22). A maior dissemelhança analisada é referente ao preparo dessas células, pois há falta de padronização em seu manuseio. Dentro do espectro de resultados obtidos é perceptível desde estudos que realizaram somente a separação das células mononucleares da linhagem de células hematopoiéticas, seguido de sua proliferação, a pesquisas que utilizaram citometria de fluxo para determinar marcadores específicos sob as células-tronco mesenquimais.

As pesquisas não trazem dados suficientes em relação ao tamanho das feridas e sua evolução. Apenas três estudos exibiram medidas antes do início do tratamento e no fim do período de acompanhamento, não sendo comum a aferição durante as visitas de retorno. Essa escassez de dados dificulta que o leitor faça um acompanhamento mais próximo sobre a magnitude dessas feridas e seu padrão de resposta à terapêutica celular em relação à variável tempo. Todos os estudos fizeram uso de células-tronco associado a outras medidas terapêuticas, alguns trabalhos, *Falanga et*

al. e *Ravari et al.*, combinaram a utilização dessas células com outras alternativas terapêuticas que ainda estão sendo investigadas como a aplicação de spray de fibrina e o emprego de elementos da matriz extracelular como plaquetas e colágeno (12,13). Essa metodologia combinada prejudicou a mensuração do papel individual que as células-tronco possuem no processo de cicatrização das feridas complexas, sendo necessário estudos mais elaborados, randomizados e com utilização de grupo controle para o esclarecimento desse ponto.

A realização de biópsia do leito da ferida não foi uma prática observada nos estudos, apenas dois a realizaram, *Dash et al.* e *Falanga et al.*, e em um número bem limitado de pacientes; e os seus achados mais significativos encontram-se a presença de células hematopoiéticas imaturas no interior da derme, evidenciando a proliferação de células da medula óssea naquele local e a apresentação de uma morfologia celular fenotípica mesenquimal, atestando a presença e o desenvolvimento de células-tronco mesenquimais no leito dessas feridas (12,17). A aplicação da biópsia forneceria mais subsídios para a compreensão do papel que as células-tronco desenvolvem dentro da complexa dinâmica celular existente na cicatrização das feridas complexas.

O desenvolvimento das pesquisas tem comprovado a atuação positiva do uso das células-tronco no padrão de cicatrização das feridas complexas, demonstrando a eficácia desse modelo terapêutico. Porém, a análise dos trabalhos constatou que é necessária maior padronização quanto à metodologia empregada, formação de grupos controles e maiores amostras a fim de que sejam mais representativas.

Para que o uso de células-tronco se torne consolidado no meio médico é necessário realizar estudos mais aprimorados e com estruturação metodológica que reflita uma amostra representativa, além de uma investigação mais duradoura que viabilize o esclarecimento a cerca da sobrevivência, proliferação e integração dessas células com o microambiente do sítio receptor a médio e longo prazo.

VII. CONCLUSÕES

1. A utilização de células-tronco mostrou correlação positiva com a melhora do padrão de cicatrização e a diminuição do tempo de cura total das feridas complexas em estudos experimentais;
2. É necessário elucidar a eficácia das células-tronco no tratamento de feridas complexas, por meio de desenhos metodológicos que revelem o comportamento dessas células a médio e longo prazo para que as células-tronco possam se consolidar como método terapêutico das feridas complexas;
3. As pesquisas analisadas apresentam caráter experimental, sem dados suficientes para estabelecer significância estatística sob a população real;
4. Os trabalhos apresentaram resultados bastante distintos quando analisada a eficácia através da obtenção do desfecho cicatrização completa das feridas complexas;
5. Os estudos não exibiram uniformidade referente à metodologia aplicada, a maioria não fez uso de randomização de suas amostras e criação de grupo controle, além de trabalhar com pequenas amostras;
6. A medula óssea é a fonte mais comum de células-tronco adulta para a realização de terapia celular e transplante de células hematopoiéticas.

VIII. SUMMARY

EFFECTIVENESS OF USE OF STEM CELLS IN COMPLEX WOUND CARE - A SYSTEMATIC REVIEW

Introduction: Complex wounds are characterized by stagnation in one stage of healing for a period of six weeks or more. They have high incidence and prevalence, increased economic burden for the Health System, and social consequences for patients. In the current scenario, complex wounds are not adequately responsive to current therapeutic models, the use of stem cells has gained evidence in science and becomes a therapeutic promise for use in healing these wounds. **Objective:** To assess the efficacy of stem cells utilization in the treatment of complex wounds. **Methodology:** In this systematic review were used databases MEDLINE via PubMed, SCIELO and LILACS, and it was selected descriptors referring to the use of stem cells in the treatment of complex wounds and their main causes. The chosen filters were: English and Portuguese, only studies in human beings and studies published in the last ten years. **Results:** Of the 421 studies obtained 7 articles were selected for the systematic review following the use of eligibility criteria. In all analyzed studies it was evidenced the positive correlation between the use of stem cells and better development in the pattern of healing of complex wounds. **Conclusion:** The use of stem cells was positively correlated with the improvement of the healing pattern and decrease the maturing time of complex wounds in experimental studies. The elucidation of the behavior of these cells in the medium and long term is required so that the stem cells can be consolidated as a therapeutic method of complex wounds.

Keywords: 1. Complex wounds; 2. Chronic ulcers; 3. Stem cells.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos V, Menoita E, Gomes C, Santos AS, Testas J. Cicatrização em feridas: a particularidade das feridas crônicas/estagnadas. *Journal of Aging and Innovation*. 2012;1(2):32–39.
2. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Miagkova AD, Leroux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Translational Medicine*. 2012;1:42–49.
3. Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: Conceitos atuais e recursos auxiliares. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2003;78(4):393–410.
4. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2005;41(1):27-51.
5. Leong M, Phillips LG. Cicatrização de feridas. In: Townsend Jr CM, Beauchamp D, Evers M, Mattox KL. *Sabiston-Tratado de Cirurgia: A base biológica da prática cirúrgica moderna*. 18ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2009. p. 182-205.
6. Ennis WJ, Sui A, Bartholomew A. Stem cells and healing: impact on inflammation. *Advances in Wound Care*. 2013;2(7):369–378.
7. Zou J-P, Huang S, Peng Y, Liu H-W, Cheng B, Fu X-B, et al. Mesenchymal stem cells/multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs): potential role in healing cutaneous chronic wounds. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2012;11(4):244-253.
8. Salibian AA, Widgerow AD, Abrouk M, Evans GRD. Stem cells in plastic surgery: a review of current clinical and translational applications. *Archives of Plastic Surgery*. 2013;40(6):666-675
9. Li H, Fu X. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cutaneous wound repair and regeneration. *Cell and Tissue Research*. 2012;348(3):371–377.
10. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells. *Stem Cells Translational Medicine*. 2012;1:44–50.

11. You H, Han S. Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29:311–319.
12. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Engineering*. 2007;13(6):1299–1312.
13. Ravari H, Hamidi-Almadari D, Salimifar M, Bonakdaran S, Parizadeh MR, Koliakos G. Treatment of non-healing wounds with autologous bone marrow cells, platelets, fibrin glue and collagen matrix. *Cytotherapy*. 2011;13(6):705–711.
14. Sarasúa JG, López SP, Viejo MA, Basterrechea MP, Rodríguez a F, Gutiérrez a F, et al. Treatment of pressure ulcers with autologous bone marrow nuclear cells in patients with spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2011;34(3):301–307.
15. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *The International Journal of Clinical Practice*. 2012;66(4):384–393.
16. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;92(1):26–36.
17. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity. *Rejuvenation Research*. 2009;12(5):359-366.
18. Marino G, Moraci M, Armenia E, Orabona C, Sergio R, De Sena G, et al. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Surgical Research*. 2013;185(1):36–44.
19. Shan G-Q, Zhang Y-N, Ma J, Li Y-H, Zuo D-M, Qiu J-L, et al. Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2013;12(1):22–29.
20. Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10:54-61.

21. Lee BY, Wendell K, Butler G. Ultra-low microcurrent therapy: a novel approach for treatment of chronic. *Advances in Therapy*. 2007;24(6):1202–1210.
22. Werber B, Martin E. A prospective study of 20 foot and ankle wounds treated with cryopreserved amniotic membrane and fluid allograft. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2013;52(5):615–621.