

Células-tronco mesenquimais humanas e biomateriais como estratégia para terapia regenerativa cutânea: uma revisão integrativa

Human mesenchymal stem cells and biomaterials as a strategy for cutaneous regenerative therapy: an integrative review

Luana Garcia¹, Daiany de Souza Dobuchak², João César Zielak^{1,2}, Moira Pedroso Leão²

¹Programa de pós-graduação em Biotecnologia Industrial, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil; ²Centro de Processamento Celular, Curitiba Biotech, Curitiba, PR, Brasil.

Garcia, L.*
lluanagarcia@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-3187-5881>.

Dobuchak, D. de S.
daianys.bio@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3734-9893>.

Zielak, J. C.
jzielak2@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3393-3491>.

Leão, M. P.
moirapedroso@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3724-911X>.

* Autora correspondente: Rua Rio de Janeiro, 336 (Apartamento 31) – Águas Belas, São José dos Pinhais – PR, 83010-540.

Resumo: A cicatrização de feridas cutâneas é um problema importante na medicina e uma questão relevante de saúde pública. A indústria farmacêutica ainda procura soluções terapêuticas eficazes que aumentem a previsibilidade e acelere o processo de reparação tecidual. As células-tronco mesenquimais (CTMs) são introduzidas como notáveis por suas propriedades cicatrizantes e segurança em terapias celulares, sendo aplicadas para o tratamento das condições de degradação cutânea. Para aprimorar essa eficácia, a engenharia tecidual utiliza os biomateriais como uma abordagem promissora de suporte celular que contribui para a adesão e proliferação dessas células. Diante disso, nesta revisão integrativa foi investigada a efetividade da combinação das CTMs com diferentes tipos de biomateriais, consolidando evidências sobre a interação entre esses componentes e seu impacto no tratamento de feridas. A seleção dos estudos primários foi realizada em seis bases de dados científicas, empregando descritores que combinaram termos principais e secundários. A sistematização da busca incluiu a avaliação de títulos, resumos e a leitura na íntegra de 24 publicações, aplicando critérios de inclusão previamente definidos. A amostra final foi composta por 7 pesquisas. A síntese dos dados e análise qualitativa foram realizadas descritivamente. Dos resultados dos estudos, a maioria indexada há menos de 5 anos, revela-se uma tendência crescente sobre o tema. Foram registradas pesquisas originárias de vários países, origens celulares e características dos biomateriais utilizados, indicando uma diversidade nas abordagens. Apesar disso, os desfechos foram similares, demonstrando que a integração pretendida não apenas melhora a regeneração epitelial, mas promove um ambiente favorável à migração celular. Contudo, os autores ressaltam a necessidade de aprofundamento para elucidar os efeitos tardios e otimizar o uso de terapias avançadas neste campo, consolidando evidências sobre a interação entre as CTMs e os biomateriais e sua capacidade de oferecer uma solução eficaz e acessível para o manejo e tratamento de feridas de difícil cicatrização.

Palavras-Chave: Biomaterial, Célula-Tronco Mesenquimal, Medicina Regenerativa.

Abstract: Wound healing is a significant medical issue and a relevant public health concern. The pharmaceutical industry continues to seek effective therapeutic solutions that increase predictability and accelerate tissue repair processes. Mesenchymal stem cells (MSCs) are recognized for their healing properties and safety in cell therapies and are being applied to treat skin degradation conditions. To enhance this efficacy, tissue engineering uses biomaterials as a promising approach for cellular support, contributing to cell adhesion and proliferation. In this context, this integrative review investigates the effectiveness of combining MSCs with different biomaterials, consolidating evidence on the interaction between these components and their impact on skin treatment. Primary studies were selected across six scientific databases, employing descriptors that combined primary and secondary terms. The search systematization included evaluating titles, abstracts, and the complete reading of 24 publications, applying pre-defined inclusion criteria. The sample comprised seven studies. Data synthesis and qualitative analysis were conducted descriptively. The results of the studies, most indexed within the past 5 years, reveal a growing trend on the topic. Research from various countries, cellular origins, and biomaterials characteristics were recorded, indicating the diversity in approaches. Despite this, the outcomes were similar, demonstrating that the intended integration improves epithelial regeneration and fosters an environment favorable to cell migration. However, the authors highlight the need for further research to clarify the long-term effects and optimize the use of advanced therapies in this field, consolidating evidence on the interaction between MSCs and biomaterials and their ability to provide an effective and accessible solution for the management and treatment of hard-to-heal wounds.

Keywords: Biomaterial, Mesenchymal Stem Cell, Regenerative Medicine.

INTRODUÇÃO

Feridas crônicas são descritas como qualquer interrupção na continuidade de um tecido corpóreo que não consegue alcançar a integridade anatômica e funcional dentro de um período de três meses, ou que não obteve um resultado anatômico e funcional duradouro, mesmo após o processo de reparação (Gois et al., 2021; Järbrink et al., 2016). Estima-se que esse tipo de lesões afete cerca de 5% da população adulta no mundo ocidental (Gois et al., 2021; Oliveira et al., 2019). Projeções indicam um aumento significativo desses números nas próximas décadas, devido ao crescimento da expectativa de vida e, em consequência, da população idosa. Isso ocorre pois o fechamento total de feridas está negativamente associado à idade (Järbrink et al., 2016).

No Brasil, os registros estatísticos para feridas crônicas ainda são incipientes. No entanto, um estudo realizado por Vieira e Araújo (2018) demonstrou uma prevalência muito superior àquela observada em países como Alemanha e Irlanda, onde as taxas de prevalência de feridas crônicas são de 1,04% e 3,7%, respectivamente. Os resultados obtidos nessa pesquisa foram de 11,8%, dos quais 5% correspondem a lesões por pressão, 3,2% a úlceras diabéticas e 2,9% a úlceras vasculogênicas.

Relata-se que essa discrepância pode ser causada pelas melhores condições de diagnóstico e tratamento disponíveis, que promovem uma cicatrização mais rápida em países desenvolvidos. Em países subdesenvolvidos, como o Brasil, essa situação assume proporções ainda mais graves, resultando na piora significativa da qualidade de vida do paciente e em índices recorrentes de internações hospitalares prolongadas, que levam a um elevado custo para o sistema de saúde. Isso provém também de constantes cuidados domiciliares, tratamentos complexos e uso de terapias adjuvantes (Gois et al., 2021; Oliveira et al., 2019).

Na indústria farmacêutica, ainda se busca uma solução terapêutica eficaz que aumente a previsibilidade e acelere a cicatrização de feridas. Em decorrência dessa carência, a engenharia tecidual surge como uma abordagem promissora para desenvolver tecidos funcionais *in vitro* destinados ao reparo ou à substituição de tecidos comprometidos ou

perdidos em razão de condições degenerativas, lesões e patologias (Chaudhari et al., 2016; Dehkordi et al., 2019). Isto posto, os tecidos regenerados a partir de células-tronco mesenquimais (CTMs) associadas a biomateriais ou *scaffolds*, como matrizes de suporte, têm ganhado maior visibilidade (Herskovitz et al., 2016; Sharma et al., 2019).

A cicatrização de lesões cutâneas representa um problema de saúde pública e um desafio significativo na medicina regenerativa, devido à complexidade dos processos envolvidos, como a inflamação, angiogênese e reepitelização, além da susceptibilidade local a possíveis infecções e traumas (Reinke & Sorg, 2012). Destacam-se os casos em que a manutenção do curativo protetor sobre a região lesionada é custosa (Chaudhari et al., 2016; Souza, 2003).

A aplicação de métodos convencionais de tratamento de feridas crônicas, como o enxerto cutâneo autógeno ou alogênico, pode oferecer riscos ao paciente que se submete à anestesia e cirurgia. Além disso, também é inerente à sua aplicação: a dificuldade de compatibilidade estética entre a cor e textura do tecido do doador e receptor, a redução da sensibilidade do local receptor, a baixa qualidade da taxa de aderência e também a longevidade do tratamento. Todos esses fatores estão combinados aos cuidados prolongados com a região (Dai et al., 2019).

Alguns estudos relacionaram o uso de CTMs à melhora do quadro clínico de pacientes com ferimentos de pele. De acordo com a literatura, além de auxiliarem na modulação da resposta inflamatória, as CTMs também promovem a proliferação celular por meio da secreção de diversos fatores parácrinos, estimulando a angiogênese e recrutando macrófagos, células essenciais na remoção de detritos celulares e no combate a infecções (Chaudhari et al., 2016; Murphy et al., 2013).

O estudo realizado por Han et al. (2019) aborda diferentes fontes de CTMs: medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical. E evidenciam a habilidade de diferenciação dessas células em diferentes linhagens celulares e observam sua interação com o microambiente, promovendo a regeneração cutânea a partir das propriedades imunomoduladoras.

Em vista disso, a associação de biomaterial com as CTMs pretende oferecer melhores condições e otimização do

processo de reparo tecidual, a fim de reduzir a morbidade provocada por lesões crônicas de pele (Marin et al., 2020; Patel & Gohil, 2012). Entre os tipos de biomateriais disponíveis, destacam-se: a celulose bacteriana, a membrana amniótica e a fibrina rica em plaquetas ou PRF (Cherng et al., 2021; Palaniappan et al., 2023). Esses compostos apresentam benefícios como não-toxicidade, biocompatibilidade, propriedades físicas, morfológicas e mecânicas moldáveis, permeabilidade e resistência às superfícies úmidas, além de biodegradabilidade.

No trabalho desenvolvido por Hoang & Ma (2021), atribui-se ao biomaterial o direcionamento da diferenciação celular, um papel crucial na organização e funcionalidade do reparo. A escolha do microambiente ideal é capaz de melhorar a viabilidade celular e a estrutura tridimensional dos tecidos. Além disso, saber promover a diferenciação celular adequada permite criar melhores modelos de reparo e abrir novas possibilidades para a medicina personalizada.

A abordagem em questão visa a entrega eficiente de conteúdo celular aos tecidos danificados, com o objetivo de aprimorar o processo de cicatrização de lesões cutâneas por meio da modulação da inflamação local, garantindo a infiltração seletiva de células e a regulação da replicação de fatores de crescimento, citocinas e/ou enzimas, ao mesmo tempo em que reduz o risco de infecções e desidratação, promovendo a atração de componentes da matriz extracelular (Cherng et al., 2021; Marin et al., 2020; Palaniappan et al., 2023).

Cavalcanti et al. (2017) demonstram em estudo randomizado e controlado, 25 úlceras venosas crônicas em membros inferiores tratadas com o uso combinado de CTMs e celulose bacteriana, reduzindo a dor e estimulando a regeneração sem efeitos citotóxicos. Nenhum paciente apresentou infecções ou reações adversas.

A versatilidade dos biomateriais oferece uma ampla gama de possibilidades para sua utilização apesar de ainda não se conhecer com exatidão todos os fatores envolvidos no controle da autorrenovação e diferenciação celulares (Barry & Murphy, 2004; Kern et al., 2006; Yarak & Okamoto, 2010).

Assim, busca-se informações sobre como os biomateriais podem influenciar os mecanismos celulares. Diante disto, o objetivo desta revisão integrativa foi investigar a eficácia

da combinação das CTMs a biomateriais na cicatrização de feridas crônicas. Para tal, foram analisados diferentes estudos com fonte celulares e biomateriais distintos, em diferentes metodologias. Buscou-se dados sobre a interação entre os componentes de produtos de terapia avançada, e sobre o impacto na aplicação em feridas de pele, como também prováveis limitações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Neste estudo foi utilizada a metodologia da revisão integrativa, que proporciona a síntese do conhecimento e a aplicação prática de resultados relevantes obtidos de estudos sobre um tema em específico (Souza et al., 2010). A busca sistemática foi realizada nas bases de dados da pesquisa científica, enfatizando as terapias baseadas em CTMs e sua integração com biomateriais, como abordagem potencialmente inovadora para o desenvolvimento de novos produtos.

Após a identificação do tema, foi definido o problema que norteia os passos subsequentes. Para a melhor construção deste estudo, utilizou-se a formulação PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho) para estruturar a questão, sendo: P = pacientes com lesões cutâneas crônicas; I = aplicação de biomateriais celularizados; C = CTMs e biomateriais isolados; e O = melhora no reparo tecidual. A partir dessa estratégia, formulou-se a seguinte pergunta: “Quais são as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de CTMs associadas aos biomateriais em pacientes com feridas cutâneas crônicas?”

Estratégia de Busca

A seleção dos artigos foi efetuada em bases de dados que publicam de forma multidisciplinar, como Google Acadêmico, Lilacs, PubMed, Scopus, SciELO Brasil e Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior do Ministério da Educação (Capes/MEC). O

levantamento literário ocorreu entre os meses de fevereiro e abril, do ano de 2024.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando descritores combinados, obtidos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (*Medical Subject Headings*), para identificar palavras-chave adequadas à pesquisa em ambos os idiomas, optando por: biomaterial, células-tronco mesenquimais e medicina regenerativa, associadas aos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Primeiramente, realizou-se uma busca simples pela combinação “células-tronco multipotentes” *OR* “células-tronco mesenquimais” *OR* “mesenchymal stem cells” *AND* “biomaterial” *OR* “material biocompatível”. Em seguida, efetuou-se uma busca avançada nas bases de dados com termos adicionais como “células-tronco da Geleia de Wharton” *OR* “Wharton’s Jelly Cells” *AND* “tecido suporte” *OR* “scaffolds” *AND* “medicina regenerativa” *OR* “regenerative medicine” *OR* “engenharia tecidual” *OR* “tissue engineering”, abrangendo o cruzamento de termos nas combinações.

Critérios de Inclusão

A fim de garantir a qualidade na produção textual, foram incluídos nessa busca apenas: (a) artigos originais completos; (b) publicados desde 2013 em periódicos indexados; (c) que envolvessem o uso de CTMs originárias do cordão umbilical, do tecido adiposo e da medula óssea; e (d) que enfatizassem sua associação a biomateriais de origem biológica, tais como: a membrana de celulose bacteriana, a membrana amniótica e a fibrina rica em plaquetas (PRF).

Critérios de Exclusão

Os artigos que não se enquadraram nos requisitos de inclusão citados foram excluídos do estudo. Também foram removidas pesquisas que: (a) fossem revisões sistemáticas, teses, dissertações, editoriais e similares; (b) estivessem duplicadas nas bases de dados; e/ou (c) não estivessem em inglês ou português.

RESULTADOS

Análise e Tratamento dos Dados

Na primeira busca de artigos relacionados à temática abordada, foram contabilizadas 9.620 publicações, sendo: Google Acadêmico (n = 1.480), Lilacs (n = 436), PubMed (n = 2.173), Scopus (n = 624), SciELO Brasil (n = 3) e Capes/MEC (n = 4.904).

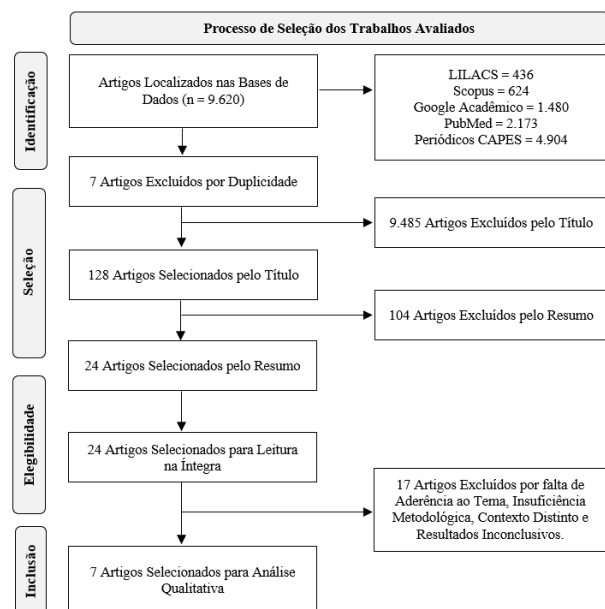
A pré-seleção dos artigos foi realizada por meio da leitura preliminar de títulos e resumos. Após o refinamento da busca, foram selecionados 24 estudos para leitura na íntegra e inclusão na revisão, levando em consideração aspectos como temática, objetivos e metodologias aplicadas, amostras trabalhadas e resultados obtidos na pesquisa.

Em seguida, a leitura completa de cada pesquisa foi efetuada para extração de informações e a formulação de categorias, na tentativa de identificar semelhanças e diferenças entre os estudos, utilizando-se como recurso o Microsoft Excel e o *software* Atlas TI (Versão 9).

Subsequente à análise metodológica, a amostra desta revisão passou a ser constituída por 7 artigos. Por fim, os dados e os resultados coletados foram discutidos acompanhados de uma síntese da literatura e avaliação qualitativa dos estudos. O processo de seleção dos estudos primários está detalhado na Figura 1.

Em relação à distribuição temporal, a maioria das publicações (Cherng et al., 2021; Palaniappan et al., 2023; Sumarta et al., 2021; Wang, 2023) ocorreu em um período posterior a 2020, totalizando quatro artigos. Os demais trabalhos (Sabapathy et al., 2014; Silva et al., 2018; Souza, 2014) foram anteriores a este ano. Os artigos abrangem diferentes periódicos, tanto nacionais (Silva et al., 2018; Souza, 2014) quanto internacionais (Cherng et al., 2021; Palaniappan et al., 2023; Sabapathy et al., 2014; Sumarta et al., 2021; Wang, 2023), e foram realizados em países como Brasil (Silva et al., 2018; Souza, 2014), China (Cherng et al., 2021; Wang, 2023), Índia (Palaniappan et al., 2023; Sabapathy et al., 2014) e Indonésia (Sumarta et al., 2021). Todos os artigos foram divulgados em inglês e são meramente de caráter experimental.

Figura 1
Fluxograma da Sistematização e Critérios de Busca, Adaptado de Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA).



Os estudos foram publicados nas seguintes revistas: *ACS Omega*; *Frontiers in Surgery*; Revista Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada (PBOCI); *PeerJ*; *Pharmaceutics*; *PLoS One* e *Transplantation Proceedings*. De um modo geral, os trabalhos foram feitos em parceria, com uma média de oito autores por publicação e envolvendo o apoio de mais de uma instituição.

Caracterização dos Artigos

A caracterização e a síntese dos estudos selecionados ocorreu por meio da organização de informações de identificação, que estão consolidadas e apresentadas no Quadro 1. Os dados extraídos referem-se aos anos de publicação, ao país de origem do primeiro autor, ao periódico de publicação, ao título da pesquisa, à origem celular e ao tipo de biomaterial.

Quadro 1
Apresentação dos Artigos Selecionados para a Análise Qualitativa.

N.º	Ano	País	Periódico de Publicação	Título da Pesquisa	Origem Celular	Biomaterial
11	2014	Brasil	Transplantation Proceedings	Regeneration of Skin Tissue Promoted by Mesenchymal Stem Cells Seeded in Nanostructured Membrane	Tecido Adiposo	Membrana de Celulose Bacteriana
22	2014	Índia	PLoS One	Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Plasticity Augments Scar-Free Skin Wound Healing with Hair Growth	Cordão Umbilical	Membrana Amniótica
33	2018	Brasil	PeerJ	Behavior and Biocompatibility of Rabbit Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Bacterial Cellulose Membrane	Medula Óssea	Membrana de Celulose Bacteriana
44	2020	Indonésia	Revista Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada (PBOCI)	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Over Platelet Rich Fibrin Scaffold for Mandibular Cartilage Defects Regenerative Medicine	Cordão Umbilical	Fibrina Rica em Plaquetas (PRF)
55	2021	China	Pharmaceutics	Bacterial Cellulose as a Potential Bio-Scaffold for Effective Re-Epithelialization Therapy	Tecido Adiposo	Membrana de Celulose Bacteriana
66	2023	Índia	ACS Omega	Combining Mesenchymal Stem Cells Derived from Wharton's Jelly and Amniotic Biomaterial Scaffolds for Cell Delivery	Cordão Umbilical	Membrana Amniótica
77	2023	China	Frontiers in Surgery	Bacterial Cellulose Membrane Combined with BMSCs Promotes Wound Healing by Activating the Notch Signaling Pathway	Medula Óssea	Membrana de Celulose Bacteriana

Legenda: Souza (2014¹), Sabapathy et al. (2014²), Silva et al. (2018³), Sumarta et al. (2021⁴), Chergn et al. (2021⁵), Palaniappan et al. (2023⁶) e Wang (2023⁷).

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, de acordo com as informações fornecidas por cada estudo. Para melhor compreensão da ordem cronológica das pesquisas e otimização da introdução do tema e discussão dos artigos, estruturou-se os seguintes tópicos: CTMs e a Cicatrização de Feridas Cutâneas; Caracterização dos Biomateriais Biológicos; Fontes Originárias de CTMs; Testes de Caracterização e Diferenciação *In Vitro*; Preparo do Curativo Bioativo para Feridas e, quando presente, a Avaliação *In Vivo* em Modelo de Defeito Cutâneo.

CTMs e a Cicatrização de Feridas Cutâneas

As CTMs são um tema de destaque crescente em razão do seu notável potencial de renovação e diferenciação celular. A associação das células com biomateriais oferece uma alternativa promissora para a entrega celular e a sua manutenção no local transplantado, expandindo as aplicações na área da medicina regenerativa.

Neste contexto, os artigos selecionados também tinham como objetivo compreender e fundamentar os mecanismos envolvidos nessa nova estratégia de suporte e entrega celular para feridas de cicatrização complexa.

Caracterização dos Biomateriais

Dentre os estudos publicados, destacou-se a utilização de três variedades de *scaffolds*. O item com o maior número de aplicações (57,14%) foi a membrana de celulose bacteriana (MCB), seguida pela membrana amniótica (MA), com 28,57%, e pela fibrina rica em plaquetas (PRF), com 14,29%.

Das MCBs, três foram fermentadas e produzidas por *Acetobacter xylinum*, e uma pelo cultivo de *Gluconacetobacter xylinus*. Os desenvolvimentos ocorreram em parceria com empresas como a *NanoMed Biotech* (Wang, 2023) e *The Far Eastern Group* (Cherng et al., 2021), ambas localizadas na China; além do Departamento de Farmácia da Universidade de Sorocaba (UNISO) (Silva et al., 2018) e o Laboratório BioPol do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR) (Souza, 2014), ambos situados no Brasil. Todas

as membranas apresentavam fina espessura, preparadas para serem inoculadas com CTMs.

As MAs foram obtidas pela doação consentida de placentas humanas em cesarianas. Em laboratório, os materiais isolados foram apropriadamente dissecados, com o âmnio separado das demais estruturas e limpos para eliminar resquícios de sangue e muco. Em sequência, foram descelularizados e esterilizados. Esse processo visa empregar a estrutura extracelular do tecido para potenciais aplicações médicas, como regeneração de tecidos ou enxertos cutâneos.

A pesquisa de Sumarta et al. (2021) utilizou o PRF obtido após punção venosa da cauda de rato *Wistar* devidamente anestesiado. O sangue foi coletado sem a adição de anticoagulante e centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos, resultando na separação do material em três níveis, sendo o intermediário de interesse para os pesquisadores.

Fontes Originárias de CTMs

Palaniappan et al. (2023), Sabapathy et al. (2014) e Sumarta et al. (2021) isolaram e proliferaram células oriundas do cordão umbilical, especificamente da Geleia de Wharton (CTMs-GW). As amostras foram obtidas de parturientes saudáveis, submetidas a cesarianas. Após os respectivos protocolos de cultivo primário e expansão celular, as células foram cultivadas até atingirem um volume suficiente para caracterização e testes *in vitro* de diferenciação multilinhagem.

As pesquisas realizadas por Cherng et al. (2021) e Souza (2014) utilizaram células originárias de tecido adiposo (CTMs-TA), adquiridas por meio de lipoaspiração de tecido humano; enquanto Wang (2023) e Silva et al. (2018) trabalharam com células da medula óssea (CTMs-MO), derivadas do aspirado medular de camundongos Balb/c (Cyagen, EUA) e coelhos, respectivamente.

Testes de Caracterização e Diferenciação *In Vitro*

Para confirmar o tipo celular cultivado nos experimentos, os autores Palaniappan et al. (2023), Souza (2014) e Sumarta

et al. (2021) realizaram a caracterização celular por meio da citometria de fluxo, para análise dos marcadores específicos de superfície. Observou-se a expressão dos marcadores CD45-, CD73+, CD90+ e CD105+, confirmando a origem mesenquimal dessas células.

Como teste confirmatório para identificação de CTMs, procedeu-se à análise de diferenciação multilinhagem. Sob condições *in vitro*, as células cultivadas foram induzidas à especialização adipogênica, condrogênica e osteogênica para confirmação da sua capacidade em originar tecidos de linhagem mesodérmica.

Souza (2014) registrou a tentativa de diferenciação celular de CTMs-TA em adipócitos e osteócitos, obtendo resultados satisfatórios. Os demais autores (Palaniappan et al., 2023; Sabapathy et al., 2014; Silva et al., 2018) realizaram análises de diferenciação adipogênicas, condrogênicas e osteogênicas, confirmando a capacidade das CTMs-GW e CTMs-MO em formar estes determinados tecidos.

A pesquisa de Sumarta et al. (2021) conseguiu confirmar a especialização de CTMs-GW em condrócitos, com base na evidência da expressão de marcadores e fatores de transcrição associados à proliferação celular, como Ki67, FGF18 e Sox9.

Preparo do Curativo Bioativo para Feridas

Após as caracterizações celulares, os pesquisadores (Cherng et al., 2021; Palaniappan et al., 2023; Sabapathy et al., 2014; Silva et al., 2018; Souza, 2014; Wang, 2023) prosseguiram com a inoculação das CTMs em uma densidade variável entre 5.0×10^4 e 1.6×10^6 de células por poço sobre as respectivas membranas biológicas em condições estéreis, utilizando o Meio de *Eagle* Modificado por *Dulbecco* (DMEM) de Baixa Glicose com L-Glutamina e Piruvato Sólido.

No estudo de Sumarta et al. (2021), um total de 2.0×10^6 CTMs-GW foi ressuspenso no PRF previamente preparado. Esse material foi disperso sobre os defeitos cirurgicamente criados nos modelos animais, com 1mm de diâmetro, e, posteriormente, as feridas foram suturadas completamente e monitoradas.

As placas para cultivo, contendo as células semeadas em *scaffolds*, foram incubadas por um tempo mínimo de 24 horas, a uma temperatura constante de 37°C (+/- 2°C), com 5% de CO₂ e 95% de ar saturado umidificado. As células também foram avaliadas quanto ao potencial de adesão e proliferação por diferentes métodos.

As análises de Souza (2014) foram baseadas em testes monitorados por meio do ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio, denominado como ensaio MTT, que indica indiretamente a viabilidade celular, por meio da atividade metabólica mitocondrial, quantificada pela absorbância em um espectrofotômetro. Como resultado, a pesquisa identificou uma taxa de adesão celular superior a 50% a partir do inóculo.

Palaniappan et al. (2023) também avaliaram a sobrevivência celular de CTMs-GW dispersas na MA utilizando um teste fluorescência, conhecido como K501-100 da *Biovision*[®], que permitiu a visualização fácil tanto de células vivas quanto de células mortas. Entre o primeiro e o sétimo dia, observou-se uma excelente e progressiva proliferação celular. Com base no ensaio realizado, constatou-se que 80% das células estavam igualmente dispersas e vivas sobre o *scaffold*, formando uma matriz que se estendia por toda a camada, ao mesmo tempo em que preservavam sua morfologia.

Para estudar a expansão das MSCs-BM e sua integração com o biomaterial, Silva et al. (2018) recorreram à análise por MEV (FEI Quanta FEG 250). Observou-se que, mesmo após ancoragem sutil às fibras dispostas na MCB, a morfologia celular foi mantida. Após 7 dias, formaram-se colônias com vários pontos de fixação, resultando em uma maior adesão ao biomaterial. Depois de 14 dias, as micrografias registradas indicaram que o citoplasma celular estava totalmente aderido à MCB.

Avaliação In Vivo em Modelo de Defeito Cutâneo

Os protocolos revisados indicaram que, para desenvolver as avaliações experimentais de tratamento de feridas, com CTMs associadas ao biomaterial, foi necessário a criação de

defeitos na região mandibular de ratos *Wistar* (Sumarta et al., 2021), na região cutânea dorsal dos demais modelos animais, incluindo camundongos *Black SCID* e *Balb/c* (Sabapathy et al., 2014; Wang, 2023) e, em ratos *Sprague-Dawley* (Cherng et al., 2021) e *Wistar* (Souza, 2014), por meio de procedimentos cirúrgicos.

Para a execução dos experimentos foram utilizados grupos controles obrigatórios. De modo predominante, houve a divisão em, no mínimo, três grupos: o primeiro constituído apenas por solução tampão de salina fosfatada, o segundo contendo as células injetadas e o terceiro formado pelos enxertos de células semeadas em biomaterial (Cherng et al., 2021; Sabapathy et al., 2014; Sumarta et al., 2021; Wang, 2023).

No experimento de Sumarta et al. (2021), as células difusas em PRF foram implantadas nos defeitos, que foram totalmente cobertos e suturados. Os resultados para a regeneração foram notáveis, constatando-se que o *scaffold* de CTMs-GW em PRF apresentou o maior valor médio de espessura do tecido.

As lesões induzidas no trabalho de Wang (2023) foram cobertas com um curativo asséptico e observadas nos dias 0, 7 e 14 após a operação. A taxa de cicatrização foi calculada e analisada pelo *software* de imagem. O efeito mais significativo foi observado nas feridas tratadas com o curativo de CTMs-MO, no *scaffold* de MCB.

No estudo de Sabapathy et al. (2014), as CTMs-GW foram semeadas em uma estrutura de MA anteriormente descelularizada, que foi suturada na superfície da ferida. O período de duas semanas foi considerado para a avaliação do progresso de cicatrização das lesões. A pontuação cicatricial foi efetuada por meio de análises histopatológicas do tecido regenerado, revelando que o *scaffold* celularizado apresentou um valor superior em relação ao controle.

Cherng et al. (2021) descreveram o local da ferida tratado com o *scaffold* como menor em dimensões, ausência de vermelhidão devido à reduzida resposta inflamatória, e epitelização aprimorada durante o tratamento, resultando em um fechamento contínuo da lesão.

DISCUSSÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e fornece proteção contra diversos agentes externos. No entanto, devido à sua extensão, a pele pode ser danificada com facilidade (Carvalho, 2014; Cherng et al., 2021). Por essa razão, busca-se continuamente desenvolver novas estratégias que visem recuperar a integridade e a homeostase celulares deste tecido. A cicatrização de lesões cutâneas é um processo complexo, diretamente relacionado à inflamação, angiogênese, migração celular, formação de tecido de granulação, reepitelização e remodelação da matriz extracelular. Nesse contexto, as CTMs podem desempenhar um papel ativo, e sua aplicação terapêutica visa aprimorar os resultados dos tratamentos convencionais para feridas (Lee et al., 2016; Sabapathy et al., 2014). A combinação de suas propriedades com as dos *scaffolds* surge como uma abordagem promissora na engenharia tecidual (Palaniappan et al., 2023; Sabapathy et al., 2014).

Considerando os artigos selecionados, a linhagem celular mais manipulada nos experimentos foi a obtida a partir do cordão umbilical, mais especificamente da Geleia de Wharton (CTMs-GW). Essa substância é responsável por impedir a compressão, torção e flexão dos vasos sanguíneos, possibilitando o fluxo bidirecional de oxigênio, glicose e aminoácidos para o feto em desenvolvimento, ao mesmo tempo em que permite a remoção do dióxido de carbono e outros resíduos (Saleh et al., 2022; Taghizadeh et al., 2011).

As células dessa origem apresentam alguns benefícios quando comparadas às de outras fontes adultas (Hendijani, 2017; Weiss & Troyer, 2006). O processo de obtenção dos tecidos perinatais, considerado resíduos biológicos após o nascimento, é fácil, descomplicado e proporciona pouco risco tanto para a mãe quanto para o recém-nascido (Liu et al., 2014; Saleh et al., 2022; Taghizadeh et al., 2011). Além disso, as CTMs-GW têm capacidade para tempos de cultivo mais extensos, possibilidade de produção em larga escala, prorrogação significativa da senescência, elevados efeitos anti-inflamatórios, potencial de diferenciação tecidual pela sua multipotência e, principalmente, alto potencial de aplicação homóloga, em razão das suas propriedades imunomoduladoras e reduzida imunogenicidade em

casos de transplantes (Liu et al., 2014; Odorico et al., 2011; Ranjbaran et al., 2018; Saleh et al., 2022).

Embora a medula óssea e o tecido adiposo se apresentem como fontes eficazes de CTMs, elas evidenciam algumas limitações, como a necessidade de procedimentos invasivos e dolorosos para a obtenção celular, a limitada disponibilidade e preocupações éticas (Lee et al., 2016). No entanto, cabe ao pesquisador a responsabilidade de investigar e decidir qual o tipo celular mesenquimal deseja trabalhar, de acordo com o seu propósito específico (Han et al., 2019).

Em um estudo inédito realizado por Wang (2023), o pesquisador buscou explorar o uso de CTMs-MO a fim de observar seu efeito na promoção do tratamento de feridas; baseando-se nos estudos de Cherng et al. (2021), Silva et al. (2018) e Souza (2014), referindo-se à indução da produção de colágeno tipo I (COL-1) e, assim, proporcionar estabilidade mecânica e promover a cicatrização aos tecidos.

Dos cultivos manipulados pelos pesquisadores, todos satisfizeram os requisitos mínimos para os marcadores de seleção positiva estabelecidos pelo Comitê de Células-Tronco Mesenquimais e Teciduais da Sociedade Internacional de Terapia Celular (SITC) (Deus et al., 2012).

Durante as expansões em cultivos, registrou-se uma modificação na morfologia celular, que passou de um formato arredondado para uma forma gradualmente fusiforme enquanto as células aderiram e proliferavam em colônias paralelas. As CTMs também se provaram favoráveis a mudanças rápidas e demonstraram aderência às superfícies (Silva et al., 2018).

No que diz respeito ao uso adequado das células de diferentes fontes de obtenção, é fundamental destacar a relevância dos testes de identificação celular. Para a classificação do imunofenótipo das CTMs, as células devem expressar os antígenos de membrana CD105, CD73 e CD90 com positividade acima de 70%. Por outro lado, os marcadores CD34, CD45, CD14 ou CD11b, CD79 ou CD19, e as moléculas de superfície HLA-DR devem ser expressos em menos de 2% (Delmonte & Fleisher, 2019; Dominici et al., 2006). Além disso, para confirmação da multipotência das CTMs, estas são induzidas a se especializarem em adipócitos, osteoblastos e condrócitos (Deus et al., 2012; Kolios &

Moodley, 2013). O resultado da confirmação dessas células é vital para sua utilização no âmbito terapêutico.

Segundo os conceitos da engenharia tecidual, a regeneração de variados tipos teciduais é possível por meio do emprego de células vivas e de uma matriz adequada (Wang, 2023). Logo, a estrutura tridimensional dos *scaffolds* fornece espaço para a adesão e proliferação das CTMs. Em sua superfície, as fibras entrelaçadas também criam condições essenciais para a troca de gases e o isolamento bacteriano, favorecendo a sustentação da atividade celular sobre o *scaffold*, garantindo uma distribuição uniforme (Cohen, 1967; Marin et al., 2020; Patel & Gohil, 2012).

O potencial da estrutura é aprimorado quando combinado com CTMs, de modo que o conjunto desempenha um papel positivo no microambiente da ferida, contribuindo para processo de cicatrização e garantindo o fechamento bem-sucedido da lesão. Essa combinação representa uma estratégia promissora para a entrega, crescimento e adaptabilidade celular (Palaniappan et al., 2023; Patel & Gohil, 2012).

A reepitelização da área lesionada é intensificada pelo estímulo do equilíbrio na reprogramação de macrófagos, que são responsáveis por secretar citocinas e quimiocinas associadas à produção de mediadores pró-inflamatórios, além de promover a fagocitose e regular a resposta imune. Como consequência, alcança-se função imunológica equilibrada e eficaz pela homeostase, evitando respostas inflamatórias ou supressoras excessivas (Cherng et al., 2021; Han et al., 2019).

Nos modelos *in vivo*, a taxa de cicatrização observada foi maior nos ensaios envolvendo o conjunto celular engenheirado em relação aos grupos de controle. Em parte, isso pode estar ocorrendo pela ativação de fibroblastos dérmicos humano (HDFs) dispostos de forma próxima e pelas fibras de colágeno ordenadamente arranjadas e abundantes (Lee et al., 2016; Wang, 2023). Além de COL-1, observa-se também a proliferação celular, que leva à síntese da matriz extracelular e, adicionalmente, à produção dos fatores de crescimento necessários para a remodelação tecidual da ferida (Sumarta et al., 2021; Wang, 2023).

O VEGF-A corresponde a uma citocina derivada de células endoteliais vasculares cuja atividade envolve a indução

de angiogênese, a elevação da permeabilidade vascular, a promoção da migração celular, o crescimento de células endoteliais e a inibição da apoptose (Wang, 2023). A ativação da via de sinalização *Notch*, crucial no desenvolvimento e na homeostase dos tecidos, também demonstrou um papel essencial na formação e remodelação da rede vascular, coordenando os comportamentos endoteliais na angiogênese. Todos esses elementos aliados desempenham funções fundamentais no reparo celular (Cherng et al., 2021; Ferrara, 2009).

A combinação entre CTMs e biomateriais apresenta vantagens significativas para o aprimoramento da recuperação de tecidos danificados. Qiu et al. (2016) esclarecem que, para que o processo regenerativo do tecido seja eficiente, é necessário que a estrutura do *scaffold* seja mantida durante o momento de adesão e disseminação das células. Por este motivo, nos artigos abordados, a viabilidade do biomaterial semeado é medida e comparada em diferentes momentos após semeadura (Palaniappan et al., 2023).

A remoção ou degradação progressiva ideal do *scaffold* celularizado deve ocorrer sem prejudicar ou alterar o tecido recém-formado, de forma a não aumentar a resposta inflamatória local nem comprometer a qualidade do reparo. A intenção do biomaterial biodegradável é garantir sua compatibilidade com o hospedeiro para um uso adequado e seguro (Palaniappan et al., 2023; Silva et al., 2018).

A comparação metodológica e dos resultados ainda representa um obstáculo devido à falta de padronização para o desenvolvimento de biomateriais associados às CTMs. A diversidade registrada nos tipos de fontes celulares e biomateriais aplicados, nas formas de cultivo e preparo do produto, e também na natureza dos ferimentos cirúrgicos analisados compromete a interpretação dos dados. Para que esses tratamentos venham a ser adotados amplamente na prática clínica, é essencial estabelecer protocolos objetivos que definam as melhores práticas.

Apesar desses desafios, o avanço demonstrado na aplicação clínica desses tratamentos já consolidou essa abordagem como uma solução viável e funcional. No entanto, a escassez de protocolos e pesquisas clínicas específicas limita a realização de estudos de revisão integrativa que possam avaliar de forma conclusiva a eficiência do

biomaterial, como evidenciado nesta análise. Espera-se que novos estudos possam ampliar a aplicação das CTMs em *scaffold*, possibilitando a redução dos custos operacionais associados ao tratamento de feridas crônicas e promovendo benefícios diretos aos pacientes, melhorando sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

De acordo com as evidências demonstradas pelos estudos analisados neste trabalho, conclui-se que a associação de CTMs com *scaffolds* no tratamento de feridas crônicas é promissora. Essa combinação tem o potencial de reduzir a dor, encurtar o tempo de tratamento e otimizar as condições fisiológicas do tecido a ser regenerado.

As principais fontes identificadas de CTMs incluem o cordão umbilical, a medula óssea e o tecido adiposo, refletindo a diversidade de opções disponíveis para terapias celulares. Entre os biomateriais de suporte ou *scaffolds* destacados, que foram selecionados por suas propriedades benéficas, estão a membrana de celulose bacteriana, a membrana amniótica e a fibrina rica em plaquetas (PRF).

Em relação ao sucesso da combinação, é crucial que os biomateriais forneçam características favoráveis, como suporte estrutural adequado, mimetização da matriz extracelular, resistência mecânica, permeabilidade e biodegradabilidade. Esses fatores promovem a modulação da resposta inflamatória e o equilíbrio local, garantindo a homeostase sem induzir citotoxicidade, além de reduzir simultaneamente o risco de infecções e desidratação.

Deste modo, o produto de terapia avançada, composto por CTMs em conjunto com um *scaffold*, pode impactar positivamente o manejo de feridas cutâneas de difícil cicatrização. Essa inovação propõe melhorias na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a sensibilidade à dor e as limitações funcionais, bem como potencialmente diminuir os custos operacionais associados, beneficiando os sistemas de saúde.

Entretanto, ainda se tornam necessárias investigações clínicas para consolidar a eficácia e a segurança dessa modalidade de intervenção. É imprescindível reunir

evidências adicionais sobre a complexidade das interações biológicas, a variabilidade das respostas individuais e os efeitos a longo prazo, identificando com precisão os benefícios e os potenciais riscos para assegurar uma implementação bem-sucedida.

REFERÊNCIAS

- Barry, F. P., & Murphy, J. M. (2004). Mesenchymal Stem Cells: Clinical Applications and Biological Characterization. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(4), 568-584. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.11.001>
- Carvalho, H. S. (2014). Células-Tronco e Terapias Regenerativas. *Revista Eletrônica Estácio Saúde*, 3(2).
- Cavalcanti, A. L., Lima, A. L., & Ferreira, L. M. (2017). Eficácia da Membrana de Celulose Bacteriana no Tratamento de Úlceras Venosas de Membros Inferiores: Estudo Randomizado e Controlado. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões*, 44(1), 72-80. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017001011>
- Chaudhari, A. A., Vig, K., Baganizi, D. R., Sahu, R., Dixit, S., Dennis, V., Singh, S. R., & Pillai, S. R. (2016). Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 1-32. <https://doi.org/10.3390/ijms17121974>
- Cherng, J., Chou, S., Chen, C., Wang, Y., Chang, S., Fan, G., Leung, F., & Meng, E. (2021). Bacterial Cellulose as a Potential Bio-Scaffold for Effective Re-Epithelialization Therapy. *Pharmaceutics*, 13(1592). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101592>
- Cohen, J. (1967). Biomaterials in Orthopedic Surgery. *The American Journal of Surgery*, 114, 31-41. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(67\)90037-2](https://doi.org/10.1016/0002-9610(67)90037-2)
- Dai, C., Shih, S., & Khachemoune, A. (2019). Skin Substitutes for Acute and Chronic Wound Healing: An Updated Review. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(6), 569-577. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1530443>
- Dehkordi, A. N., Babaheydari, F. M., Chehelgerdi, M., & Dehkordi, S. R. (2019). Skin Tissue Engineering: Wound Healing Based on Stem-Cell-Based Therapeutic Strategies. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(111), 1-22. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>
- Delmonte, O. M., & Fleisher, T. A. (2019). Flow Cytometry: Surface Markers and Beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(2), 528-537. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.011>
- Deus, G. C., Normanton, M., Hamerschlak, N., Kondo, A. T., Ribeiro, A. A. F., Goldberg, A. C., & Marti, L. C. (2012). Isolamento e Caracterização de Células-Tronco Mesenquimais de Filtros Reutilizáveis e Descartáveis de Medula Óssea. *Einstein*, 10(3), 296-301.
- Dominici, M., Le Blanc, K., Müller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R. J., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. M. (2006). Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Cytotherapy*, 8(4), 315-317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Ferrara, N. (2009). VEGF-A: A Critical Regulator of Blood Vessel Growth. *European Cytokine Network*, 20(4), 158-163. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>
- Gois, T. S., de Jesus, C. V. F., dos Santos, J., de Oliveira, F. S., Feitosa, L., Santana, M. F., da Silva, M. C., da Silva, R. N., & Teles, W. de S. (2021). Fisiopatologia da Cicatrização em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 1227-1240. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-006>
- Han, Y., Li, X., Zhang, Y., Han, Y., Chang, F., & Ding, J. (2019). Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*, 8(886). <https://doi.org/10.3390/cells8080886>
- Hendijani, F. (2017). Explant Culture: An Advantageous Method for Isolation of Mesenchymal Stem Cells From Human Tissues. *Cell Proliferation*, 50, 1-14. <https://doi.org/10.1111/cpr.12334>
- Herskovitz, I., Hughes, O. B., Macquhae, F., Rakosi, A., & Kirsner, R. (2016). Epidermal Skin Grafting. *International Wound Journal*, 13(3), 52-56. <https://doi.org/10.1111/iwj.12631>
- Hoang, P., & Ma, Z. (2021). Biomaterial-Guided Stem Cell Organoid Engineering for Modeling Development and Diseases. *Acta Biomaterialia*, 132, 23-36. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.05.016>
- Järbrink, K., Ni, G., Sönnergren, H., Schmidtchen, A., Pang, C., Bajpai, R., & Car, J. (2016). Prevalence and Incidence of Chronic Wounds and Related Complications: A Protocol for a Systematic Review. *Systematic Reviews*, 5(1), Article 152. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0329-y>
- Kern, S., Eichler, H., Stoeve, J., Klüter, H., & Bieback, K. (2006). Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue. *Stem Cells*, 24, 1294-1301. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0342>
- Kolios, G., & Moodley, Y. (2013). Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration*, 85(1), 3-10. <https://doi.org/10.1159/000345615>
- Lee, D. E., Ayoub, N., & Agrawal, D. K. (2016). Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Novel Methods to Increase Cell Delivery and Therapeutic Efficacy. *Stem Cell Research & Therapy*, 7(37). <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0303-6>
- Liu, S., Hou, K. D., Yuan, M., Peng, J., Zhang, L., Sui, X., Zhao, B., Xu, W., Wang, A., Lu, S., & Guo, Q. (2014). Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from Wharton's Jelly of Human Umbilical Cord and for Fabrication of Non-Scaffold Tissue-Engineered Cartilage. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 117(2), 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2013.07.001>

- Marin, E., Boschetto, F., & Pezzotti, G. (2020). Biomaterials and Biocompatibility: An Historical Overview. *Journal of Biomedical Materials Research*, 108, 1617-1633. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36930>
- Murphy, M. B., Moncivais, K., & Caplan, A. I. (2013). Mesenchymal Stem Cells: Environmentally Responsive Therapeutics for Regenerative Medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, 45(11), e54. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.94>
- Odorico, J. S., Kaufman, D. S., & Thomson, J. A. (2011). Multilineage Differentiation from Human Embryonic Stem Cell Lines. *Stem Cells*, 19(3), 193-204. <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.19-3-193>
- Oliveira, A. C., Rocha, D. M., Bezerra, S. M., Andrade, E. M., Santos, A. M., & Nogueira, L. T. (2019). Qualidade de Vida de Pessoas com Feridas Crônicas. *Acta Paulista de Enfermagem*, 32(2), 194-201. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201900027>
- Palaniappan, U., Kannaiyan, J., Paulraj, B., Karuppiah, P., Basavarajappa, S., Syed, A., Elgorban, A. M., Zaghoul, N. S., & Veeramanikandan, V. (2023). Combining Mesenchymal Stem Cells Derived From Wharton's Jelly And Amniotic Biomaterial Scaffolds For Cell Delivery. *ACS Omega*, 8, 24.351-24.361. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c01689>
- Patel, N. R., & Gohil, P. P. (2012). A Review On Biomaterials: Scope, Applications & Human Anatomy Significance. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2, 91-101.
- Qiu, Y., Qiu, L., Cui, J., & Wei, Q. (2016). Bacterial Cellulose and Bacterial Cellulose-Vaccarin Membranes for Wound Healing. *Materials Science and Engineering C*, 59, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.10.016>
- Ranjbaran, H., Abediankenari, S., Mohammadi, M., Jafari, N., Khalilian, A., Rahmani, Z., Amiri, M. M., & Ebrahimi, P. (2018). Wharton's Jelly Derived-Mesenchymal Stem Cells: Isolation and Characterization. *Acta Médica Iranica*, 56(1), 28-33.
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*, 49, 35-43. <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Sabapathy, V., Sundaram, B., Sreelakshmi, V. M., Mankuzhy, P., & Kumar, S. (2014). Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Plasticity Augments Scar-Free Skin Wound Healing with Hair Growth. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093726>
- Saleh, M., Kiaei, S. Z. F., & Kavianpour, M. (2022). Application of Wharton Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(71). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02746-x>
- Sharma, P., Kumar, P., Sharma, R., Bhatt, V. D., & Dhot, O. S. (2019). Tissue Engineering: Current Status & Futuristic Scope. *Journal of Medicine and Life*, 12(3), 225-229. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0032>
- Silva, M. A., Leite, Y. K. C., Carvalho, C. E. S., Feitosa, M. L. T., Alves, M. M. M., Carvalho, F. A. A., Neto, B. C. V., Miglino, M. A., Jozala, A. F., & Carvalho, M. M. A. (2018). Behavior and Biocompatibility of Rabbit Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Bacterial Cellulose Membrane. *PeerJ*, 6(e4656). <https://doi.org/10.7717/peerj.4656>
- Souza, C. M. C. O. (2014). Regeneration of Skin Tissue Promoted by Mesenchymal Stem Cells Seeded in Nanostructured Membrane. *Transplantation Proceedings*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.05.066>
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão Integrativa: O que é e como fazer?. *Einstein (São Paulo)*, 8(1 Pt 1), 102-106.
- Souza, V. F. (2003). Células-Tronco: Uma Breve Revisão. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2(2), 251-256. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v2i2.4292>
- Sumarta, N. P. M., Kamadjaja, D. B., Hendrijantini, N., Danudiningrat, C. P., & Rantam, F. A. (2021). Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Over Platelet Rich Fibrin Scaffold for Mandibular Cartilage Defects Regenerative Medicine. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. <https://doi.org/10.1590/pboci.2021.020>
- Taghizadeh, R. R., Cetrulo, K. J., & Cetrulo, C. L. (2011). Wharton's Jelly Stem Cells: Future Clinical Applications. *Placenta*, 32, 311-315. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.010>
- Vieira, C. P. de B., & Araújo, T. M. E. de. (2018). Prevalência e Fatores Associados a Feridas Crônicas em Idosos na Atenção Básica. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 52, e03415. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017051303415>
- Wang, X. (2023). Bacterial Cellulose Membrane Combined with BMSCs Promotes Wound Healing by Activating The Notch Signaling Pathway. *Frontiers in Surgery*, 16(9). <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1027067>
- Weiss, M. L., & Troyer, D. L. (2006). Stem Cells in The Umbilical Cord. *Stem Cell Reviews and Reports*, 2(2), 155-162. <https://doi.org/10.1007/s12015-006-0022-y>
- Yarak, S., & Okamoto, O. K. (2010). Células-Tronco Derivadas de Tecido Adiposo Humano: Desafios Atuais e Perspectivas Clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(5), 647-656. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000500008>