

## **Principais evidências clínicas da terapia com células-tronco na cicatrização de queimaduras: uma revisão sistemática**

**Key clinical evidence of stem cell therapy in burn healing: a systematic review**

**Evidencia clínica clave de la terapia con células madre en la curación de quemaduras: una revisión sistemática**

Recebido: 11/07/2022 | Revisado: 19/07/2022 | Aceito: 19/07/2022 | Publicado: 27/07/2022

### **Juliana Alves de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9914-3228>  
Centro Universitário Brasileiro, Brasil  
E-mail: [julianaalvesdesouza@outlook.com](mailto:julianaalvesdesouza@outlook.com)

### **Letícia de Sousa Eduardo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0229-5266>  
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil  
E-mail: [leticialivesousa@gmail.com](mailto:leticialivesousa@gmail.com)

### **Geny Vitória Albuquerque Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3484-9013>  
Centro Universitário de João Pessoa, Brasil  
E-mail: [vitoriagomes2612@gmail.com](mailto:vitoriagomes2612@gmail.com)

### **Risoneide Bezerra da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6361-1779>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [Risoneide.2019203840@unicap.br](mailto:Risoneide.2019203840@unicap.br)

### **Debora Raquel do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-1060>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [dmpete@gmail.com](mailto:dmpete@gmail.com)

### **José William Araújo do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>  
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [jwan@cin.ufpe.br](mailto:jwan@cin.ufpe.br)

### **Resumo**

**Objetivo:** Analisar as principais evidências clínicas da terapia com células-tronco na cicatrização de queimaduras. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “stem cell”, “hematopoietic stem cells”, “embryonic stem cell”, “burn”, “burned” e “burn units”. Foram incluídos textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2005 a abril de 2022; estudos realizados em humanos (estudos clínicos). **Resultados:** Quatro artigos compuseram a amostra final dessa revisão, com frequência de publicação entre 2005 a 2022. No total, 328 pacientes com queimaduras foram tratados com células-tronco. A terapia apresentou resultados positivos quanto a cicatrização mais rápida das lesões, menor taxa de infecção e complicações decorrentes, maior taxa de sobrevivência e alta hospitalar mais rápida. **Conclusão:** Verificou-se que a terapia com células-tronco em pacientes queimados pode aumentar a eficácia do tratamento local e melhorar a restauração cirúrgica da pele. Porém, mais ensaios clínicos precisam ser estimulados a fim de justificar com maior precisão o uso desta terapêutica nestes pacientes.

**Palavras-chave:** Células-tronco mesenquimal; Queimaduras; Revisão.

### **Abstract**

**Objective:** To analyze the main clinical evidence of stem cell therapy in the healing of burns. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “stem cell”, “hematopoietic stem cells”, “embryonic stem cell”, “burn”, “burned” and “burn units”. Full texts, available in Portuguese, English or Spanish, published between January 2005 and April 2022 were included; human studies (clinical studies). **Results:** Four articles made up the final sample of this review, with publication frequency between 2005 and 2022. In total, 328 burn patients were treated with stem cells. The therapy showed positive results in terms of faster wound healing, lower rate of infection and complications, higher survival rate and faster hospital discharge. **Conclusion:** It was found that stem cell therapy in burn patients can

increase the effectiveness of local treatment and improve surgical skin restoration. However, more clinical trials need to be encouraged in order to more accurately justify the use of this therapy in these patients.

**Keywords:** Mesenchymal stem cells; Burns; Review.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar las principales evidencias clínicas de la terapia con células madre en la cicatrización de quemaduras. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “stem cell”, “hematopoietic stem cells”, “embryonic stem cell”, “burn”, “burned” y “burn units”. Se incluyeron textos completos, disponibles en portugués, inglés o español, publicados entre enero de 2005 y abril de 2022; estudios en humanos (estudios clínicos). **Resultados:** Cuatro artículos conformaron la muestra final de esta revisión, con frecuencia de publicación entre 2005 y 2022. En total, 328 pacientes quemados fueron tratados con células madre. La terapia mostró resultados positivos en términos de cicatrización de heridas más rápida, menor tasa de infección y complicaciones, mayor tasa de supervivencia y un alta hospitalaria más rápida. **Conclusión:** Se encontró que la terapia con células madre en pacientes quemados puede aumentar la efectividad del tratamiento local y mejorar la restauración quirúrgica de la piel. Sin embargo, es necesario impulsar más ensayos clínicos para justificar con mayor precisión el uso de esta terapia en estos pacientes.

**Palabras clave:** Células madre mesenquimatosas; Quemaduras; Revisión.

## 1. Introdução

As queimaduras constituem um importante problema de saúde pública, afetando 11 milhões de pessoas todos os anos em todo o mundo e causando óbito de aproximadamente 180.000 indivíduos anualmente. Assim, a queimadura constitui um importante problema de saúde global correlacionado com alta morbidade, mortalidade e impacto psicológico e econômico debilitante ao longo da vida (Jeschke et al., 2020).

Independentemente da etiologia das queimaduras, os aspectos mais importantes do cuidado envolvem a cobertura da ferida e a cicatrização posterior, que determinam a gravidade das respostas locais e sistêmicas e conseqüentemente, a sobrevida ou morte do paciente queimado. No caso de queimaduras que não cicatrizam, a infecção da ferida e a sepse são as morbidades centrais que levam a um aumento substancial da mortalidade (Stanojic et al., 2018).

O objetivo do tratamento de queimaduras é restaurar a pele danificada à sua morfologia anatômica original e função fisiológica. Os cuidados envolvidos, com base na gravidade da lesão, são abordados em diferentes níveis, desde a prevenção de infecção, tratamento cirúrgico, cobertura permanente ou temporária da ferida e mitigação da cicatriz, o que acaba determinando a sobrevida e o prognóstico do paciente queimado (Stone et al., 2018).

Nesta perspectiva, avanços no tratamento, como melhor manejo de ressuscitação, excisão imediata e melhor suporte metabólico, reduziram a mortalidade por queimaduras graves. O padrão atual é a excisão de queimaduras dentro de 72 horas após a lesão. A excisão precoce reduz a fonte de estímulos inflamatórios e respostas hipermetabólicas, diminuindo o estresse sistêmico não apenas durante a hospitalização aguda, mas também prevenindo a regeneração patológica da derme e da epiderme (Jeschke et al., 2015).

O principal desafio na atualidade referente ao tratamento de pacientes queimados está relacionado a cobertura das lesões, de tal modo que atualmente, vários materiais derivados da pele são utilizados para cobrir essas feridas abertas, apesar de não existir um padrão-ouro para esta modalidade terapêutica (Jeschke et al., 2020). Neste contexto, o uso de células-tronco na cicatrização de queimaduras tem mostrado grandes perspectivas através da cicatrização acelerada, melhor regeneração da pele e seus anexos, modulação da resposta inflamatória e redução da fibrose e infecção (Francis et al., 2019).

Ressalta-se que as células-tronco são células indiferenciadas caracterizadas por sua capacidade de autorrenovação e diferenciação em vários tipos celulares (Ghieh et al., 2015). O potencial terapêutico das células-tronco para a cicatrização de queimaduras decorre de sua capacidade de modular a liberação de quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento necessários para a cicatrização de feridas. Além disso, está sendo cada vez mais aceito que, em vez de diferenciação e proliferação pós-

enxerto, os efeitos terapêuticos das células-tronco residem na secreção de moléculas parácrinas ou sinalizadoras (Nourian Dehkordi et al., 2019).

Estudos em modelos animais de pequeno e grande porte indicaram potencial para melhorar a cicatrização de feridas através do uso de células-tronco (Mansilla et al., 2012; Lewis, 2013; Caliari-Oliveira et al., 2016). A fim de avaliar os resultados clínicos alcançados até o momento, este estudo objetivou analisar as principais evidências clínicas da terapia com células-tronco na cicatrização de queimaduras.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, tipo de estudo responsável por coletar, avaliar criticamente, integrar e apresentar descobertas de vários estudos sobre uma questão de pesquisa ou tópico de interesse, de forma sistemática (Pati & Lorusso, 2018). A pesquisa em questão foi realizada por meio do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* (PRISMA), sendo utilizado o conteúdo dos 27 itens da sua lista de verificação (Page et al., 2021). A seguinte questão norteadora foi delineada: “Quais as principais evidências clínicas da terapia com células-tronco na cicatrização de queimaduras?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati & Lorusso (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - *Nacional Institute of Medicine* (NIH-PubMed), *Scopus* e *Web of Science*, no período de abril a junho de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*stem cell*”, “*hematopoietic stem cells*”, “*embryonic stem cell*”, “*burn*”, “*burned*” e “*burn units*”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1:** Estratégias de busca nas bases de dados.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (386)	((((stem cell) OR (hematopoietic stem cells)) AND (burn)) OR (burned)) OR (burn units))
Scopus (147)	((((stem cell) OR (embryonic stem cell)) OR (hematopoietic stem cells)) AND (burn) OR (burned))
Web of Science (109)	(((stem cell) OR (hematopoietic stem cells)) AND (burn) OR (burn units))

Fonte: Autores.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2005 a abril de 2022 e que tenham sido realizados em humanos (estudos clínicos). Foi considerado nos estudos o uso de células-tronco, seja via administração exógena ou via tratamento para induzir a mobilização de células-tronco endógenas, como meio de promover a cicatrização de feridas e regeneração da pele após lesão

por queimadura térmica.

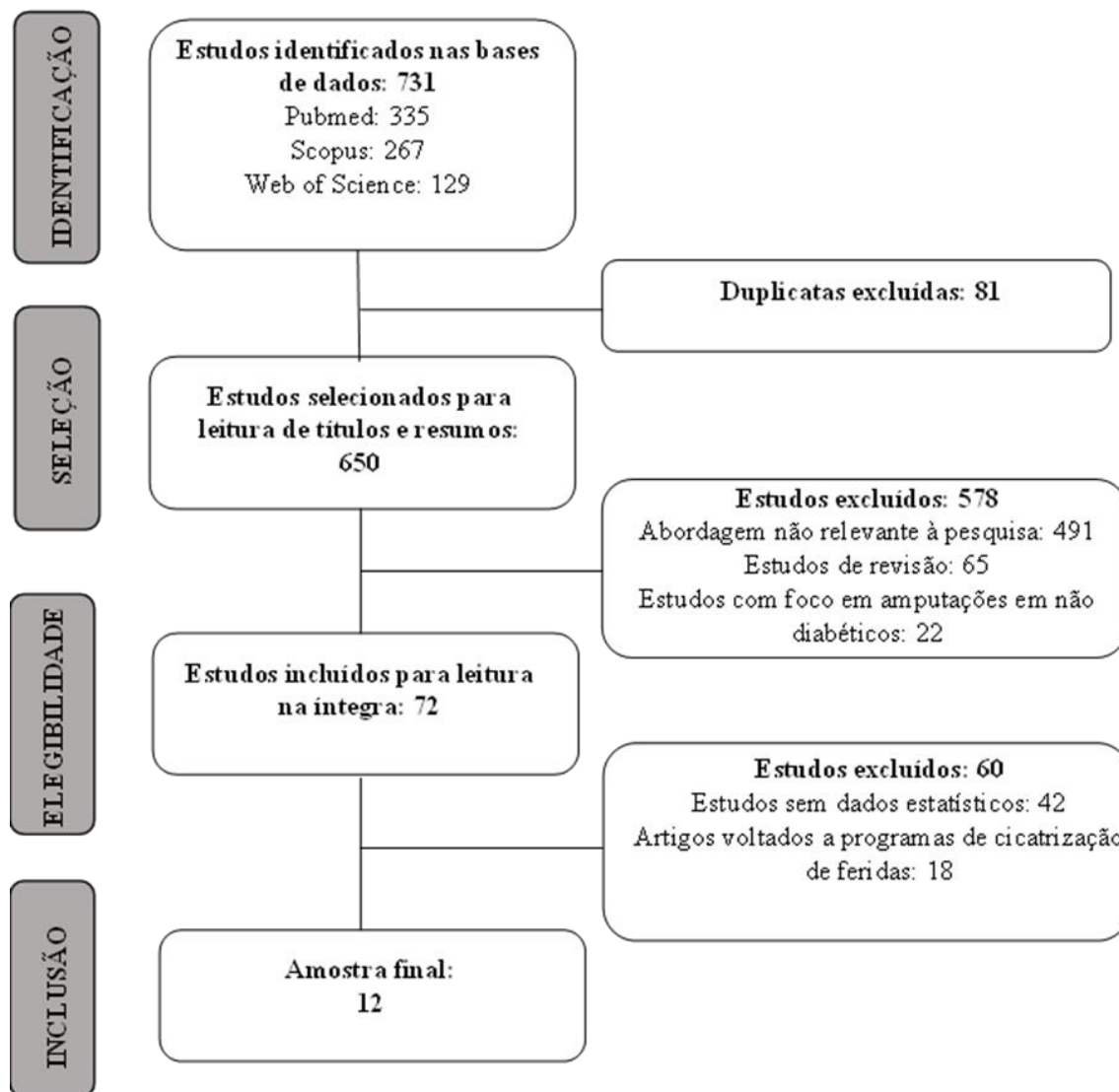
Foram excluídos estudos que utilizaram células-tronco geneticamente modificadas, bem como aqueles que relatavam o tratamento de lesões por queimaduras não térmicas (queimaduras químicas e por radiação), lesões em outros órgãos que não a pele (córnea, esôfago e vias aéreas) e cicatrizes de queimaduras pré-existentes. Além disso, foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos experimentais (in vitro e in vivo), estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

Os estudos derivados da aplicação das estratégias foram selecionados por revisores independentes e filtrados pela leitura do título e resumo, com o devido registro no formulário de elegibilidade dos estudos. Após confrontação das listas, obteve-se o coeficiente Kappa de 0,74, valor satisfatório que refletiu a objetividade e clareza dos dados a serem coletados (McHugh, 2012). As divergências em relação à inclusão de estudos foram resolvidas em reunião de consenso. Posteriormente, houve a exportação das citações para o gerenciador de referências *EndNote online*.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o *Journal Citation Reports* – JCR, Qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência), número de participante dos estudos, superfície corporal atingida, tipo de células-tronco e principais resultados.

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 642 artigos. Os estudos duplicados (116) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 526 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 421 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 64 estudos experimentais e 17 estudos de revisão. Sendo assim, 24 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 12 foram excluídas por serem voltadas a causas não térmicas de queimaduras e 08 foram excluídas por apresentarem o uso de células-tronco para o tratamento de queimaduras em outros órgãos. Desta forma, 04 artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Autores.

Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

### 3. Resultados

Quatro artigos compuseram a amostra final deste estudo, onde observa-se por meio do Quadro 2, frequência de publicação entre 2005 a 2022, com maior produção do continente asiático (n: 03). Quanto ao fator de impacto dos periódicos de publicação dos estudos, o *Journal of Healthcare Engineering* apresentou o JCR mais elevado (3.822). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que dois estudos utilizaram a metodologia do relato de caso, com nível de evidência fraco (VII), enquanto as outras duas pesquisas eram do tipo Ensaio Clínico Randomizado e estudo piloto,

apresentando níveis de evidência forte (II) e moderado (III), respectivamente, mediante a classificação utilizada para análise.

**Quadro 2:** Caracterização dos artigos da amostra final.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Rasulov et al., 2005	Rússia	Bulletin of Experimental Biology and Medicine (B5 – 0.737)	Relato de caso (VII)	Analisar os resultados da utilização de células-tronco mesenquimais alogênicas para estimulação da neoangiogênese na ferida e para aceleração de autotransplantes de pele em uma paciente com queimadura extensiva da pele.
02	Mansilla et al., 2015	Argentina	Burns & Trauma (5.737)	Relato de caso (VII)	Apresentar o primeiro paciente tratado com células-tronco mesenquimais da medula óssea cadavérica (CMSCs) na história da medicina.
03	Zinovyev et al., 2018	Rússia	Pediatrician	Estudo piloto (III)	Apresentar os resultados de três anos de pesquisa sobre o uso de células-tronco mesenquimais alogênicas do tecido adiposo (AMSCs) no tratamento de queimaduras cutâneas de grau II-III.
04	Zhou et al., 2022	China	Journal of Healthcare Engineering (B1-3.822)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar a eficácia do tratamento com células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo humano (HAMSCs) para a cicatrização de feridas em pacientes.

Nota: \*NE - Nível de evidência. Fonte: Autores.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 328 pacientes com queimaduras foram tratados com células-tronco, considerando que dois estudos eram do tipo relato de caso, apresentando apenas um paciente em cada relato. A superfície corporal atingida por lesões da queimadura variou de 40% a 60%, de tal forma que dois tipos de células-tronco tenham sido utilizados para o tratamento: células-tronco da medula óssea (n: 02) e células-tronco do tecido adiposo (n: 02). Em todos os estudos a forma de aplicação foi tópica, onde o uso das células-tronco apresentou resultados positivos quanto a cicatrização mais rápida das lesões, menor taxa de infecção e complicações decorrentes, maior taxa de sobrevida e alta hospitalar mais rápida.

**Quadro 3:** Análise das evidências acerca da terapia com células-tronco em pacientes com queimaduras.

ID	Amostra	Superfície corporal atingida	Tipo de célula-tronco	Forma de administração	Principais resultados
01	01 (feminino)	40% (grau III)	Células-tronco mesenquimais de medula óssea (o. ilíaco)	Aplicação tópica (concentração de 20–30 × 10 <sup>3</sup> células/cm <sup>2</sup> de pele)	Foi relatado melhora na vascularização da queimadura e granulação. O autoenxerto de pele foi realizado quatro dias após o tratamento com células-tronco e obteve-se uma excelente obtenção do enxerto. Houve melhora no nível de dor do paciente e na condição clínica geral. O paciente foi submetido a mais um procedimento de enxerto de pele e recebeu alta hospitalar um mês depois.
02	01 (masculino)	60%	Células-tronco mesenquimais de medula óssea cadavérica (o. ilíaco)	Aplicação tópica - spray de fibrina (concentração de 1 × 10 <sup>6</sup> células/100 cm <sup>2</sup> de pele)	Foi relatado melhora da vascularização, bem como formação de tecido de granulação. Autoenxertos de pele em malha foram aplicados com sucesso no dia 35 e novamente uma semana depois. O estado clínico geral do paciente melhorou, principalmente no que diz respeito aos níveis de dor. O seguimento em três anos revelou boa elasticidade da pele nas áreas queimadas.
03	30	–	Células-tronco mesenquimais alogênicas do tecido adiposo	Aplicação tópica (concentração de 0,05 ml/cm <sup>2</sup> ou 0,1 ml/cm <sup>2</sup> )	A aplicação reduziu não só o tempo de cicatrização de queimaduras dérmicas, mas também a incidência de complicações infecciosas. A aplicação do gel alogênico de células-tronco mesenquimais nas duas concentrações investigadas neste estudo acelerou a epitelização das queimaduras grau II e IIIa, que foi estabelecida no dia 5 (cerca de metade do tempo gasto no grupo de comparação), e a frequência de complicações do processo da ferida não excedeu 10% dos casos (em comparação com 40% no grupo controle).
04	296	–	Células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo humano	Aplicação tópica	Nenhum evento adverso foi registrado durante o período de tratamento. A taxa de cobertura do tecido de granulação e a espessura do tecido de granulação após 10 dias de tratamento no grupo experimental melhoraram significativamente em comparação com o grupo controle. Além disso, a ocorrência de sangramento de feridas e feridas supurativas entre os dois grupos teve diferença significativa (p < 0,05).

Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito das principais evidências clínicas da terapia com células-tronco na cicatrização de queimaduras, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. Nos últimos anos, a terapia com células-tronco tem atraído crescente interesse como um potencial tratamento para queimaduras, pois podem afetar muitos processos de cicatrização destas lesões, incluindo a aceleração da síntese da matriz extracelular (MEC), alívio da resposta inflamatória e promoção da angiogênese (Franck et al., 2019).

À luz dos resultados, verificou-se que a terapia com células-tronco melhorou significativamente a taxa de cicatrização de queimaduras, independentemente do tipo de transplante, área da queimadura e método de tratamento (Rasulov et al., 2005; Mansilla et al., 2015; Zinovyev et al., 2018; Zhou et al., 2022).

Dois tipos de células-tronco foram utilizados nos estudos: células-tronco derivadas da medula óssea (BMSC) (Rasulov et al., 2005; Mansilla et al., 2015); células-tronco derivadas do tecido adiposo (ASC) (Zinovyev et al., 2018; Zhou et al., 2022). As BMSC eram tradicionalmente a principal fonte de células-tronco mesenquimais adultas, porém sua coleta era

invasiva com baixos rendimentos. Elas têm a capacidade de “fusão celular”, que está envolvida na regeneração e imunidade dos tecidos, podendo ser cultivadas e utilizadas no tratamento de feridas, no entanto, com dados ambíguos sobre os resultados (Falanga et al., 2007).

As ASCs são um grupo heterogêneo, diferenciado pelo tipo de tecido adiposo do qual são colhidos. A gordura processada aspirada contém um meio de células como fibroblastos, macrófagos e células endoteliais. Essas células-tronco podem ser cultivadas até 1000 vezes o seu rendimento, tornando-as distintamente mais atraentes do que as BMSCs. Além disso, os tecidos adiposos produzem hormônios como a leptina, que auxiliam na regeneração da ferida. Todas essas influências promovem a regeneração por meio de mecanismos de imunomodulação, neoangiogênese e reparo endógeno (Zhou et al., 2022). Isto pode explicar o fato de os estudos clínicos mais recentes terem utilizados células-tronco do tipo ASC e terem obtidos resultados mais satisfatórios.

Apesar de poucos estudos clínicos terem sido realizados e incluídos nesta revisão, muitas pesquisas experimentais foram realizadas para avaliar o potencial terapêutico das células-tronco para o tratamento de diferentes tipos e graus de queimaduras, incluindo queimaduras radioativas, alcalinas, queimaduras gerais e profundas (Mahmood et al., 2019; Franco et al., 2019; Babakhani et al., 2020). Embora esses estudos tenham sido realizados em diferentes fontes celulares, em diferentes modelos animais e com diferentes pré-tratamentos celulares e métodos de injeção, observou-se alta consistência em relação à sua eficácia.

Em uma recente revisão sistemática incluindo majoritariamente estudos experimentais, constatou-se que a maioria dos estudos relatou melhora significativa na aparência macroscópica da queimadura, bem como uma tendência à melhora da aparência microscópica, após a terapia com células-tronco. Outros parâmetros avaliados, como revascularização, formação de colágeno, nível de mediadores pró e anti-inflamatórios, apoptose e infiltrados celulares, apresentaram resultados heterogêneos entre os estudos (Ahmadi et al., 2019).

Enquanto grande parte dos estudos (clínicos e experimentais) analisaram a aceleração da cicatrização de feridas, Singer et al. (2013) analisaram se as células-tronco no cenário de queimadura aguda poderiam interromper a progressão da queimadura. Isso é uma resposta ao fato de que a queimadura é uma lesão dinâmica, que pode progredir ao contrário de um trauma mecânico. Singer et al. (2013) utilizaram um modelo de rato com um grupo de controle onde um recebeu células-tronco mesenquimais através de sua cauda versus uma injeção de solução salina no mesmo local exatamente uma hora após a lesão. O modelo foi examinar os espaços não queimados entre os locais de queimadura induzidas iatrogenicamente, que eram simétricos em cada grupo no sétimo dia. Esses espaços eram representativos da zona de isquemia periférica à zona de contato direto “zona necrótica”. Os resultados mostraram que apenas 20% do grupo de células-tronco apresentaram necrose entre as queimaduras em comparação com 100% do grupo controle (Singer et al., 2013).

Embora resultados promissores possam ter sido encontrados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, existem vários desafios para o uso de células-tronco em queimaduras, sendo o predominante a aplicação efetiva das mesmas nestas lesões. Eles podem ser administrados topicamente, por via intravenosa ou em conjunto com uma matriz dérmica acelular, mas nenhum método ideal foi identificado. Infelizmente, ainda não foi possível identificar com precisão a porcentagem de células que atuam localmente na cicatrização de feridas versus aquelas que entram na circulação para produzir os efeitos sistêmicos relatados (Li et al., 2020).

Outros desafios que existem se referem a legislação e a biossegurança. A terapia com células-tronco e a engenharia de tecidos são consideradas “produtos de terapia avançada”. Estes devem ser considerados como medicamentos e demonstrar segurança e eficácia pré-clínica. Não deve haver risco para os doadores de transmissão de doenças infecciosas e/ou genéticas e nenhum risco para os receptores de contaminação. Neste sentido, aspectos clínicos importantes como características de dose, estratificação de risco, farmacovigilância e questões de rastreabilidade também devem ser rigorosamente regulamentados (Li et



al., 2020).

## 5. Conclusão

Verificou-se que a terapia com células-tronco em pacientes queimados pode aumentar a eficácia do tratamento local e melhorar a restauração cirúrgica da pele. Esta conclusão não deve obscurecer limitações importantes, tais como um pequeno número de estudos clínicos, baixa qualidade metodológica e percepção superficial sobre os mecanismos subjacentes.

Desta forma, ensaios clínicos randomizados, controlados e mais robustos precisam ser estimulados a fim de justificar com maior precisão o uso desta terapêutica nestes pacientes. Neste sentido, essa revisão sistemática sugere que existe uma razão para os esforços contínuos para avaliar a eficácia clínica das células-tronco como coadjuvante de primeira linha de terapias em queimaduras.

## Referências

- Ahmadi, A.R., Chicco, M., Huang, J., Qi, L., Burdick, J., Williams, G.M., et al. (2019). Stem cells in burn wound healing: A systematic review of the literature. *Burns*. 45(5), 1014-1023.
- Babakhani, A., Nobakht, M., Torodi, H.P., Dahmardehei, M., Hashemi, P., Ansari, J.M., et al. (2020). Effects of hair follicle stem cells on partial-thickness burn wound healing and tensile strength. *Iran Biomed J*. 24, 99–109.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9610.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9610.htm)
- Caliari-Oliveira, C., Yaochite, J.N., Ramalho, L.N., Palma, P.V., Carlos, D., Cunha Fde, Q., et al. (2016). Xenogeneic mesenchymal stromal cells improve wound healing and modulate the immune response in an extensive burn model. *Cell Transplant*. 25, 201-215.
- Falanga, V., Iwamoto, S., Chartier, M., Yufit, T., Butmarc, J., Kouttab, N., et al. (2007). Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng*. 13, 1299–1312.
- Francis, E., Kearney, L. & Clover, J. (2019). The effects of stem cells on burn wounds: a review. *Int J Burns Trauma*. 9(1),1–12.
- Franck, C.L., Senegaglia, A.C., Leite, L.M.B., de Moura, S.A.B., Francisco, N.F. & Ribas Filho, J.M. (2019). Influence of adipose tissue-derived stem cells on the burn wound healing process. *Stem Cells Int*. 2019, 2340725.
- Ghieh, F., Jurjus, R., Ibrahim, A., Geagea, A.G., Daouk, H., El Baba, B., et al. (2015). The use of stem cells in burn wound healing: a review. *Biomed Res Int*. 2015, 684084.
- Jeschke, M.G., Patsouris, D., Stanojic, M., Abdullahi, A., Rehoul, S., Pinto, R., et al. (2015). Pathophysiologic response to burns in the elderly. *EBioMedicine*. 2(10), 1536–1548.
- Jeschke, M.G., van Baar, M.E., Choudhry, M.A., Chung, K.K., Gibran, N.S. & Logsetty, S. (2020). *Burn injury*. *Nat Rev Dis Primers*. 6(1), 11.
- Lewis, C.J. (2013). Stem cell application in acute burn care and reconstruction. *J Wound Care*. 22, 7-8. 10, 2–6
- Li, Y., Xia, W.D., Van der Merwe, L., Dai, W.T. & Lin, C. (2020). Efficacy of stem cell therapy for burn wounds: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*. 11(322).
- Mahmood, R., Mehmood, A., Choudhery, M.S., Awan, S.J., Khan, S.N. & Riazuddin, S. (2019). Human neonatal stem cell-derived skin substitute improves healing of severe burn wounds in a rat model. *Cell Biol Int*. 43, 147–157.
- Mansilla, E., Aquino, V.D., Roque, G., Tau, J.M. & Maceira, A. (2012). Time and regeneration in burns treatment: heading into the first worldwide clinical trial with cadaveric mesenchymal stem cells. *Burns*. 38, 450-452.
- Mansilla, E., Marin, G.H., Berges, M., Scafatti, S., Rivas, J., Nunez, A., et al. (2015). Cadaveric bone marrow mesenchymal stem cells: first experience treating a patient with large severe burns. *Burns Trauma*. 3, 17.
- McHugh, M.L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*: 22(3), 276-282.
- Nascimento, J.W.A., Santos, R.S., Santos, T.M.R., Silva, A.L.B., Rodrigues, L.D.C., Silva, V.W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res*. 11(7), 48924-48928.
- Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M. & Raeisi Dehkordi, S. (2019). Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 10(1), 111.

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372:n71.

Pati, D. & Lorusso, L.N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD*. 11(1), 15-30.

Rasulov, M.F., Vasilchenkov, A.V., Onishchenko, N.A., Krashennikov, M.E., Kravchenko, V.I., Gorshenin, T.L., et al. (2005). First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bull Exp Biol Med*. 139, 141-144.

Stanojcic, M., Abdullahi, A., Rehou, S., Parousis, A. & Jeschke, M.G. (2018). Pathophysiological response to burn injury in adults. *Ann Surg*. 267(3), 576–584.

Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B.M. & Wiliamson, K.M. (2010). Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs*; 110(5), 41-47.

Stone, I.R., Natesan, S., Kowalczewski, C.J., Mangum, L.H., Clay, N.E., Clohessy, R.M., et al. (2018). Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. *Front Pharmacol*. 9, 672.

Zhou, L., Wang, H., Yao, S., Li, L. & Kuang, X. (2022). Efficacy of Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells in Promoting Skin Wound Healing. *J Healthc Eng*. 2022, 6590025.

Zinovyev, E.V., Yudin, V.E., Asadulaev, M.S., Tsygan, V.N., Kostyakov, D.V., Shabunin, A.S., et al. (2018). Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatrician*. 9(4), 12-27.