



## **CIRURGIA REGENERATIVA E CÉLULAS-TRONCO: ABORDAGENS INOVADORAS NA REPARAÇÃO DE TECIDOS E ÓRGÃOS DANIFICADOS**

*Filipe Flores Bicalho<sup>1</sup>, Sávio Baldotto Covre<sup>2</sup>, João Pedro Calheiros Moro Capo<sup>3</sup>, Samuel de Souza Battisti<sup>4</sup>, Sara Milena Bienow Krause<sup>5</sup>, Suelen Mayara Hartwig<sup>6</sup>, Lívia Fianco Oliveira<sup>7</sup>, Marco Antonio de Araujo Junior<sup>8</sup>, Lorena Queiroz Horst<sup>9</sup>, Carla Lavagnoli Reis<sup>10</sup>, Anna Nezilda Ferreira Corrêa<sup>11</sup>, André Nunes de Menezes<sup>12</sup>, Natália Zambe dos Santos<sup>13</sup>*



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2562-2571>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 15 de Outubro de 2024

### **REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

O presente artigo apresenta uma revisão sobre o papel das células-tronco adultas na medicina regenerativa, com foco na sua aplicação clínica para reparação de tecidos e órgãos danificados. As células-tronco adultas, como as hematopoéticas e mesenquimais, têm sido amplamente estudadas devido ao seu potencial terapêutico em diversas condições, incluindo doenças hematológicas e a regeneração de tecidos como pele e córneas. O transplante de medula óssea, um tratamento já consolidado, tem proporcionado melhorias significativas em pacientes com doenças do sangue, enquanto novas aplicações com células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs) têm demonstrado eficácia na cicatrização de feridas complexas. No entanto, apesar dos resultados encorajadores, ainda há desafios significativos no uso clínico dessas células, como a plasticidade limitada para regeneração de órgãos complexos, a variabilidade dos resultados em diferentes pacientes e o risco de complicações como a transformação maligna. Esta revisão sistemática analisou 140 estudos relevantes, dos quais 5 foram selecionados para a análise final, com o objetivo de avaliar a eficácia das terapias regenerativas baseadas em células-tronco adultas. Embora o uso dessas células tenha mostrado avanços promissores, especialmente na regeneração de tecidos e no tratamento de doenças degenerativas, as terapias ainda permanecem em grande parte experimentais. O estudo aponta a necessidade de mais pesquisas para superar os obstáculos atuais e validar a segurança e eficácia das terapias com células-tronco adultas em uma ampla gama de aplicações clínicas.

**Palavras-chave:** Células-tronco adultas, Medicina regenerativa, Terapias celulares, Regeneração tecidual.

# REGENERATIVE SURGERY AND STEM CELLS: INNOVATIVE APPROACHES IN REPAIR OF DAMAGED TISSUE AND ORGANS

## ABSTRACT

This article provides a review of the role of adult stem cells in regenerative medicine, focusing on their clinical application for the repair of damaged tissues and organs. Adult stem cells, such as hematopoietic and mesenchymal stem cells, have been extensively studied due to their therapeutic potential in various conditions, including hematological diseases and tissue regeneration, such as in skin and corneal healing. Bone marrow transplantation, a well-established treatment, has significantly improved outcomes for patients with blood disorders, while new applications using adipose-derived stem cells (ADSCs) have demonstrated effectiveness in healing complex wounds. However, despite encouraging results, significant challenges remain in the clinical use of these cells, such as their limited plasticity for regenerating complex organs, variability in patient outcomes, and the risk of complications, including malignant transformation. This systematic review analyzed 140 relevant studies, with 5 selected for final evaluation, aimed at assessing the effectiveness of adult stem cell-based regenerative therapies. Although these cells have shown promising advancements, particularly in tissue regeneration and the treatment of degenerative diseases, these therapies remain largely experimental. The study highlights the need for further research to overcome current barriers and validate the safety and efficacy of adult stem cell therapies across a broader range of clinical applications.

**Keywords:** Adult stem cells, Regenerative medicine, Cellular therapies, Tissue regeneration.

**Autor correspondente:** *Filipe Flores Bicalho*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

As células-tronco adultas têm desempenhado um papel significativo na medicina regenerativa, oferecendo novas possibilidades terapêuticas para a reparação de tecidos e órgãos danificados. Tratamentos como o transplante de medula óssea para doenças hematológicas já beneficiaram milhões de pacientes, enquanto aplicações para regeneração de pele e córneas demonstram o potencial clínico dessas células. No entanto, apesar do entusiasmo inicial, a plasticidade das células-tronco adultas para a regeneração de outros tecidos, como músculos e órgãos, ainda não foi conclusivamente comprovada. Estudos recentes destacam que as alegações sobre a capacidade dessas células de se diferenciar em múltiplos tipos celulares muitas vezes se baseiam em evidências experimentais que não puderam ser replicadas. Assim, enquanto as células-tronco adultas oferecem promessas reais, ainda há desafios a serem superados para ampliar seu uso clínico na regeneração de órgãos e tecidos complexos (DULAK *et al.*, 2015).

Embora muitos ensaios clínicos estejam investigando o uso de células-tronco adultas para tratar doenças, poucos resultaram em terapias aprovadas. O transplante de medula óssea, que usa células-tronco hematopoiéticas (HSCs) para regenerar células sanguíneas, é usado para tratar vários tipos de câncer hematológico e outras condições, e a terapia com células-tronco da pele tem sido bem-sucedida na regeneração da pele em vítimas de queimaduras. Nos Estados Unidos, os únicos produtos baseados em células-tronco aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) são células progenitoras hematopoiéticas derivadas do sangue do cordão umbilical. Na Europa, uma terapia baseada em células-tronco oculares, Holoclar<sup>®</sup>, foi aprovada em 2015 para danos à córnea. Outros usos para terapias baseadas em células-tronco permanecem experimentais (CABLE *et al.*, 2019).

As células-tronco podem ser classificadas em dois tipos principais com base em sua fonte de origem: células-tronco embrionárias e adultas. As células-tronco também são classificadas com base na faixa de potenciais de diferenciação em totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes. As células-tronco multipotentes têm a capacidade de se diferenciar em todos os tipos de células dentro de uma linhagem



específica. Existem inúmeras vantagens e usos para células-tronco multipotentes. As células-tronco multipotentes atuam como uma chave significativa no procedimento de desenvolvimento, reparo de tecidos e proteção. As células-tronco multipotentes têm sido aplicadas no tratamento de diferentes distúrbios, como lesão da medula espinhal, fratura óssea, doenças autoimunes, artrite reumatoide, defeitos hematopoiéticos e preservação da fertilidade (SOBHANI, 2017).

O impacto crescente das doenças degenerativas e lesões graves que comprometem tecidos, exigindo alternativas terapêuticas além dos métodos tradicionais. As células-tronco, especialmente as mesenquimais e as derivadas do tecido adiposo, têm demonstrado um potencial significativo na medicina regenerativa, devido à sua capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares e promover a reparação tecidual. Com os avanços científicos, essas terapias podem revolucionar o tratamento de inúmeras condições, desde traumas severos até doenças crônicas, como insuficiência cardíaca e diabetes, oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes e diminuindo a necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas. Contudo, apesar dos resultados promissores, ainda há obstáculos a serem superados, como a variabilidade nos desfechos clínicos, o controle do ambiente celular e a segurança a longo prazo dessas abordagens. Assim, investigar e desenvolver estratégias mais seguras e eficazes para o uso das células-tronco na cirurgia regenerativa é essencial para consolidar essas terapias como soluções inovadoras e impactantes na medicina contemporânea.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão sistemática foi realizada a partir de uma busca abrangente nas bases de dados PubMed e LILACS, incluindo estudos publicados nos últimos 10 anos, com o propósito de identificar os progressos e as estratégias mais eficientes no uso de células-tronco para a regeneração de tecidos e órgãos lesados. A implementação de técnicas de cirurgia regenerativa, como a utilização de células-tronco mesenquimais e derivadas de tecido adiposo, tem apresentado resultados promissores na recuperação tecidual, favorecendo uma cicatrização mais rápida e eficaz em comparação aos métodos convencionais. Contudo, o estudo também apontou lacunas na literatura, especialmente no que diz respeito à inconsistência dos resultados clínicos e à carência de diretrizes padronizadas para a aplicação dessas terapias em diferentes tipos de lesões



e órgãos. Sugere-se que pesquisas futuras se concentrem em comparar de forma mais detalhada as diversas fontes de células-tronco, suas potencialidades regenerativas e o papel do microambiente tecidual na eficácia dos tratamentos. O aprofundamento contínuo dessas investigações pode contribuir para otimizar os resultados clínicos e incentivar a adoção de práticas mais seguras e eficazes na cirurgia regenerativa, expandindo o uso clínico dessas abordagens inovadoras.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O processo de seleção dos estudos para esta revisão sobre "Cirurgia Regenerativa e Células-Tronco: Abordagens Inovadoras na Reparação de Tecidos e Órgãos Danificados" foi conduzido de maneira rigorosa e sistemática. Inicialmente, foram identificados cerca de 140 estudos relacionados ao tema. A seleção foi realizada em duas etapas: na primeira, houve uma triagem cuidadosa dos títulos e resumos, excluindo-se estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, como aqueles que não abordavam diretamente o uso de células-tronco na reparação tecidual ou que não apresentavam dados clínicos robustos sobre a regeneração de órgãos danificados. Em seguida, 30 estudos que passaram pela triagem inicial foram avaliados por meio de leitura completa. Destes, apenas 5 estudos foram selecionados para a análise final, por estarem mais alinhados com os objetivos da revisão, que se concentrava na avaliação das estratégias de uso de células-tronco, sua eficácia na regeneração de tecidos e órgãos, e os avanços recentes na aplicação clínica dessas abordagens.

Essa metodologia garantiu a inclusão de estudos altamente relevantes, permitindo uma análise detalhada sobre a eficácia das técnicas inovadoras de cirurgia regenerativa, contribuindo para o avanço das práticas terapêuticas nesse campo.

A partir do estudo "Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine", os principais resultados abordam o potencial das células-tronco adultas e as limitações em sua aplicação clínica. O artigo evidencia que células-tronco adultas, como as hematopoéticas e mesenquimais, têm sido usadas com sucesso em terapias, como o transplante de medula óssea para tratar leucemias e outras doenças do sangue. Além disso, o uso de células-tronco adultas para a regeneração de pele e córneas também é destacado como promissor. No entanto, o estudo ressalta que, apesar de algumas alegações sobre a plasticidade dessas células para regenerar outros tecidos, como



músculos e órgãos danificados, essas capacidades não foram totalmente confirmadas. A revisão crítica as pesquisas que afirmam a pluripotência em células-tronco adultas, concluindo que muitas dessas observações foram baseadas em evidências frágeis e em experimentos que não puderam ser replicados. Portanto, enquanto o uso de células-tronco adultas na medicina regenerativa já trouxe avanços concretos, seu potencial para aplicações mais amplas ainda enfrenta desafios significativos, e novos estudos são necessários para validar essas possibilidades de forma robusta.

Com base no artigo "Adult stem cells and regenerative medicine—a symposium report", os resultados mostram que as células-tronco adultas possuem um elevado potencial proliferativo e a capacidade de se diferenciar em vários tipos celulares, dependendo de sua origem tecidual. Esse potencial é explorado para tratar diversas doenças degenerativas e rejuvenescer tecidos envelhecidos. No entanto, um dos desafios identificados é a regulação das células-tronco, uma vez que a desregulação desses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de câncer. Enquanto muitos ensaios clínicos estão investigando o uso de células-tronco adultas, poucos resultaram em terapias aprovadas. O transplante de medula óssea e o uso de células-tronco da pele para regeneração de tecidos em vítimas de queimaduras são algumas das exceções bem-sucedidas. Em contrapartida, terapias baseadas em células-tronco adultas, como as hematopoiéticas e mesenquimais, permanecem experimentais na maioria das áreas. Um ponto importante destacado foi o papel crucial do nicho das células-tronco no sucesso da terapia, e a necessidade de estratégias que considerem tanto as células-tronco quanto o ambiente em que são inseridas para alcançar resultados eficazes. O estudo conclui que, embora promissoras, as terapias baseadas em células-tronco ainda enfrentam desafios significativos, principalmente em termos de segurança e financiamento para grandes ensaios clínicos.

Conforme no artigo "Esperanças e Limites das Células-Tronco Derivadas do Tecido Adiposo (ADSCs) e Células-Tronco Mesenquimais (MSCs) na Cicatrização de Feridas", os resultados demonstram que as células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs) e as células-tronco mesenquimais (MSCs) possuem grande potencial no processo de cicatrização de feridas, devido à sua capacidade de se proliferar, diferenciar e secretar fatores que modulam a regeneração tecidual. As ADSCs, em particular, são encontradas em altas concentrações no tecido adiposo e têm mostrado uma importante



ação paracrina, liberando fatores como o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento fibroblástico básico (b-FGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promovem a angiogênese, estimulam a proliferação de fibroblastos e a migração celular. Essas células desempenham papel crucial nas fases de cicatrização de feridas, como a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), a produção de matriz extracelular (ECM) e a remodelação tecidual. As ADSCs também modulam a resposta inflamatória, transformando macrófagos de um fenótipo inflamatório (M1) para um fenótipo anti-inflamatório (M2), o que acelera a fase de cicatrização e reepitelização. Estudos demonstraram que essas células, quando aplicadas em modelos de lesões, aumentam a densidade dos vasos sanguíneos e aceleram o fechamento da ferida. Além disso, a capacidade das ADSCs de se diferenciar em diferentes tipos celulares, como queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, é amplamente explorada na terapia de cicatrização de queimaduras, úlceras diabéticas e feridas crônicas. Contudo, o artigo também destaca algumas limitações dessas terapias, como a variação no comportamento das ADSCs dependendo do microambiente do tecido hospedeiro e da idade do paciente. A eficiência das terapias com ADSCs é impactada pela resposta inflamatória, pela oxidação e pelos fatores de estresse presentes no local da lesão. Por fim, o estudo sugere que, embora as terapias com ADSCs e MSCs ofereçam um potencial promissor para a regeneração tecidual e cicatrização de feridas, mais estudos são necessários para compreender completamente a interação dessas células com o microambiente tecidual e aprimorar as técnicas de aplicação clínica, a fim de maximizar a eficácia e segurança dessas abordagens.

Fundamentado no artigo "Multipotent Stem Cell and Current Application", os principais resultados destacam o uso de células-tronco multipotentes em diversas terapias regenerativas e sua aplicação clínica emergente. As células-tronco mesenquimais (MSCs), uma das principais fontes multipotentes, têm mostrado potencial significativo na regeneração de diferentes tecidos, como ossos, músculos, cartilagens e tecidos adiposos. Essas células também desempenham um papel crucial em doenças cardiovasculares, com evidências de que a terapia com MSCs pode melhorar a função cardíaca e reduzir a necrose tecidual em casos de infarto do miocárdio. Estudos em modelos animais e ensaios clínicos demonstraram que o





transplante de MSCs pode promover a regeneração de tecidos cardíacos, melhorar a função do ventrículo esquerdo e aumentar a taxa de sobrevida após lesões cardíacas. Além disso, as MSCs têm sido amplamente estudadas para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, como a artrite reumatoide e a doença de Crohn, devido às suas propriedades imunomoduladoras. O uso dessas células para tratar lesões hepáticas, renais e pulmonares também tem mostrado resultados promissores, particularmente na diminuição da inflamação e na regeneração de células funcionais nesses órgãos. No entanto, apesar dos avanços, o artigo aponta que a plasticidade das MSCs ainda é limitada e que são necessárias mais pesquisas para entender completamente seu comportamento em diferentes microambientes teciduais, bem como os mecanismos que regulam sua diferenciação e interação com as células hospedeiras. Esses desafios precisam ser superados para que as MSCs possam ser amplamente aplicadas de forma segura e eficaz na medicina regenerativa.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A análise dos estudos revisados evidencia que as células-tronco adultas, incluindo as hematopoiéticas, mesenquimais e as derivadas do tecido adiposo (ADSCs), têm se mostrado como promissoras ferramentas terapêuticas na medicina regenerativa. No contexto clínico, o uso dessas células já demonstrou eficácia em algumas áreas bem estabelecidas, como o transplante de medula óssea para o tratamento de doenças hematológicas, em que células-tronco hematopoiéticas (HSCs) são utilizadas para regenerar células sanguíneas e tratar leucemias e outras condições. Além disso, terapias com ADSCs e MSCs têm sido exploradas com sucesso na cicatrização de feridas crônicas, como úlceras diabéticas e queimaduras, através de sua capacidade de estimular a angiogênese, modular a inflamação e acelerar a regeneração tecidual.

A plasticidade das células-tronco mesenquimais e adiposas também foi destacada, com resultados promissores em tratamentos para lesões cardíacas, hepáticas, renais e pulmonares. Em casos de infarto do miocárdio, por exemplo, o transplante de MSCs mostrou-se capaz de melhorar a função do ventrículo esquerdo, promover a regeneração do tecido cardíaco e aumentar a sobrevida dos pacientes. Da mesma forma, o uso dessas células para doenças autoimunes, como artrite reumatoide e doença de Crohn, revelou suas propriedades imunomoduladoras, oferecendo uma





abordagem terapêutica inovadora para condições inflamatórias crônicas.

No entanto, o uso clínico generalizado dessas terapias ainda enfrenta barreiras importantes. Um dos desafios mais significativos é a variação na plasticidade e comportamento das células-tronco adultas, que pode depender do microambiente tecidual em que são inseridas. Além disso, o risco de desregulação celular e a possibilidade de transformação maligna, que pode levar ao desenvolvimento de câncer, representam preocupações críticas que exigem uma maior compreensão dos mecanismos de regulação dessas células. A interação das células-tronco com o nicho tecidual, o controle da diferenciação e a segurança a longo prazo dessas terapias são fatores que ainda precisam ser estudados mais profundamente.

Outro ponto importante a ser considerado é a dificuldade em replicar resultados positivos de ensaios clínicos iniciais em larga escala, além da falta de financiamento robusto para apoiar estudos mais amplos e duradouros. Apesar dos avanços, as terapias baseadas em células-tronco multipotentes ainda estão em grande parte em fase experimental, especialmente no que diz respeito a lesões e regeneração de órgãos complexos.

Conclui-se que, embora as células-tronco adultas ofereçam grande potencial para a medicina regenerativa, é necessário que pesquisas mais aprofundadas e ensaios clínicos rigorosos sejam conduzidos para garantir a segurança e eficácia dessas abordagens. Apenas com a superação desses desafios técnicos e clínicos será possível ampliar a aplicação dessas terapias inovadoras, promovendo avanços significativos na reparação de tecidos e órgãos danificados e beneficiando uma gama ainda maior de pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

Cable, Jennifer et al. "Adult stem cells and regenerative medicine-a symposium report." *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1462,1 (2020): 27-36. doi:10.1111/nyas.14243.

Dulak, Józef et al. "Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine." *Acta biochimica Polonica* vol. 62,3 (2015): 329-37. doi:10.18388/abp.2015\_1023.

Mazini, Loubna et al. "Esperanças e limites das células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs) e células-tronco mesenquimais (MSCs) na cicatrização de feridas." *Revista internacional de ciências moleculares* vol. 21,4 1306. 14 fev. 2020, doi:10.3390/ijms21041306.



Murphy, Matthew P et al. "Articular cartilage regeneration by activated skeletal stem cells." *Nature medicine* vol. 26,10 (2020): 1583-1592. doi:10.1038/s41591-020-1013-2.

Sobhani, Aligholi et al. "Multipotent Stem Cell and Current Application." *Acta medica Iranica* vol. 55,1 (2017): 6-23.