

USO DE CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS NO TRATAMENTO E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: PERSPECTIVAS PARA A EPIDERMÓLISE BOLHOSA

Ana Luiza Lau Martins¹
Adriana Lau da Silva Martins²
Anderlúcia Corrêa Guedes³
Ângela Cristina Malheiros Luzo⁴

Resumo

A Epidermólise Bolhosa (EB) compreende um grupo de doenças raras caracterizadas pela extrema fragilidade cutânea e pela formação recorrente de bolhas, podendo ter origem hereditária ou autoimune. A forma hereditária engloba diferentes subtipos, classificados de acordo com a camada da pele afetada e a gravidade das manifestações clínicas. A doença pode acometer indivíduos de todas as idades, sendo frequentemente diagnosticada na infância, e impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, especialmente devido à dor crônica, às lesões cutâneas e ao alto custo do tratamento. Atualmente, não há cura para a EB, e o manejo clínico é voltado ao controle dos sintomas e à prevenção de complicações. Nesse contexto, terapias baseadas no uso de células estromais mesenquimais (MSCs) têm sido amplamente investigadas devido ao seu potencial regenerativo, imunomodulador e parácrino. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização de MSCs no tratamento da Epidermólise Bolhosa.

Palavras-chave: Epidermólise bolhosa. Células estromais mesenquimais. Medicina regenerativa.

Abstract

Epidermolysis Bullosa (EB) comprises a group of rare diseases characterized by extreme skin fragility and recurrent blister formation, which may have hereditary or autoimmune origins. The hereditary form includes different subtypes, classified according to the affected skin layer and the severity of clinical manifestations. The disease can affect individuals of all ages and is often diagnosed in early childhood, significantly impacting patients' quality of life due to chronic pain, skin lesions, and the high cost of treatment. Currently, there is no cure for EB, and clinical management focuses on symptom control and prevention of complications. In this context, therapies based on the use of mesenchymal stromal cells (MSCs) have been widely investigated due to their regenerative, immunomodulatory, and paracrine potential. This study aims to conduct a literature review on the use of MSCs in the treatment of Epidermolysis Bullosa.

¹ Discente do curso de Medicina (UNICAMP).

² Doutora em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos (UFRJ), docente do UGB-FERP.

³ Médica da Família e Comunidade (SBMFC).

⁴ Doutora em Clínica Médica (UNICAMP).

Keywords: Epidermolysis bullosa. Mesenchymal stromal cells. Regenerative medicine.

1. Introdução

A epidermólise bolhosa (EB) é um conjunto de doenças genéticas raras caracterizadas por uma extrema fragilidade da pele e das mucosas, levando à formação de bolhas e feridas após mínimos traumatismos. Trata-se de uma patologia crônica, geralmente diagnosticada na infância, que pode variar amplamente em gravidade, desde formas leves até quadros severos e potencialmente fatais. A EB resulta de mutações genéticas que afetam proteínas responsáveis pela adesão entre as camadas da pele, comprometendo a sua integridade estrutural.

Existem vários tipos de epidermólise bolhosa, classificados principalmente de acordo com o nível da pele afetado, destacando-se a EB simples, a EB juncional, a EB distrófica e a síndrome de Kindler. Cada uma apresenta manifestações clínicas, prognósticos e complicações distintas, podendo envolver não apenas a pele, mas também outros órgãos, como o trato gastrointestinal e o sistema respiratório.

Atualmente, não existe cura definitiva para a epidermólise bolhosa, e o tratamento centra-se sobretudo no controle dos sintomas, prevenção de infecções, cuidados rigorosos com feridas e melhoria da qualidade de vida dos doentes. Abordagens terapêuticas inovadoras, como a terapia genética e celular, têm sido alvo de investigação promissora.

A problemática da epidermólise bolhosa vai além do âmbito clínico, envolvendo desafios sociais, psicológicos e econômicos significativos, tanto para os doentes como para as suas famílias. Assim, a divulgação científica e a sensibilização da comunidade médica e da sociedade são fundamentais para promover um melhor diagnóstico, acompanhamento e inclusão destes indivíduos.

A EB é uma doença órfã com tratamentos não muito efetivos que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes e pode acarretar o desenvolvimento de complicações clínicas por meio das infecções nas feridas, levando a debilidade ou até mesmo a morte dos afetados. Em vista a medicina regenerativa, as MSCs podem propiciar um tratamento mais eficaz na reparação dos tecidos da pele lesionados e na prevenção das formações bolhosas.

O objetivo desse estudo de revisão é avaliar a utilização de células tronco mesenquimais estromais no tratamento das feridas provenientes da epidermólise bolhosa avaliando sua eficiência e viabilidade.

2. Metodologia

O presente trabalho consistiu em uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de células estromais mesenquimais na cicatrização de feridas e seu potencial aplicação no tratamento das feridas da epidermólise bolhosa. A busca foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo **PubMed**, utilizando descritores relacionados à epidermólise bolhosa, células estromais mesenquimais, cicatrização de feridas. Foram incluídos estudos pré-clínicos, clínicos e revisões relevantes ao tema, sendo a seleção realizada por meio da leitura de títulos, resumos e textos completos, com análise qualitativa dos principais achados.

3. Revisão da Literatura

3.1. Epidermólise Bolhosa e Fisiopatologia das Feridas

Epidermólise bolhosa (EB) é um conjunto de doenças cutâneas raras, caracterizadas pela fragilização da pele e das mucosas e pela formação de bolhas após trauma mínimo (Bardhan et al., 2020). A EB pode ter origem genética ou autoimune, sendo dividida em epidermólise bolhosa hereditária (EBH) e epidermólise bolhosa adquirida (EBA); nessa última, o indivíduo produz anticorpos contra o colágeno do tipo IV, uma molécula presente na lâmina densa da membrana basal que atua de forma essencial na junção dérmica-epidérmica. Assim, com a diminuição de colágeno IV, ocorre a perda da adesão entre a derme e a epiderme e, por conseguinte, a formação de bolhas na pele e nas mucosas (Miyamoto et al., 2022); (Diretrizes Brasileiras para os Cuidados de Pacientes com Epidermólise Bolhosa. Portaria N° 24, dezembro de 2021)

Na EBH, essas bolhas são decorrentes de alterações em genes que codificam proteínas atuantes na adesão entre os componentes da derme e da epiderme. As EB são agrupadas, principalmente, de acordo com o nível histológico em que ocorrem as formações bolhosas em: EB simples (EBS), EB juncional(EBJ), EB distrófica (EBD) e mista (Síndrome de Kindler) (Niti et al., 2023).

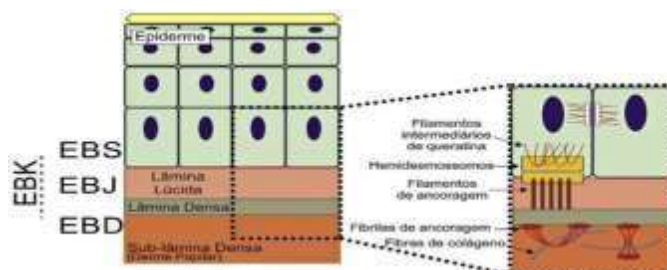


Figura 1. Representação das camadas da pele associadas aos diferentes tipos de epidermólise bolhosa (EB).

Fonte: Diretrizes Brasileiras para os Cuidados de Pacientes com Epidermólise Bolhosa. Portaria N° 24, dezembro de 2021

EBS é caracterizada pela formação de bolhas na epiderme de forma generalizada ou localizada, principalmente nas regiões das mãos e dos pés, causadas por variações nos genes codificadores das queratinas. Além disso, é a que possui maior prevalência entre os tipos de EB. Na EBJ, as erupções surgem no nível da lâmina lúcida na membrana basal, associadas a defeitos nos hemidesmossomos. Na EBD, a ruptura das camadas da pele ocorre abaixo da lâmina densa, no nível das fibrilas de ancoragem. Por fim, a Síndrome de Kindler é uma forma mista dos defeitos na junção dérmica-epidérmica dos outros tipos de EB, com a formação de bolhas em múltiplas camadas e pode acarretar fotosensibilidade, poiquilodermia e estenose das mucosas (Niti et al., 2023).



Figura 2. Manifestações clínicas da EB. (a) Bolhas herpetiformes em EBS. (b) Lesões semelhantes a prurigo em EB pruriginosa. (c) Bolhas hemorrágicas acrais e distrofia das unhas na EBS. (d) Alopecia em EBJ. (e) Queratodermia palmoplantar na EBS. (f) Microstomia em RDEB. (g) Carcinoma de células escamosas em RDEB. (h) Aplasia Congênita da Cútis em EBJ. (i) Corrosão de esmalte dental em EBJ. (j) Ptose na EBS, intermediária com distrofia muscular (k) Pseudo sindactilia em RDEB. (l) Atresia pilórica em EBJ. (m) Granulação de tecido em EBJ. (n) Bolhas generalizadas, erosões e pele fibrótica em RDEB. (o) Nevo da EB em EBS. (p) Erosões da córnea em EBJ. (q) Estenose esofágica em RDEB. EB: epidermólise bolhosa, EBS: Epidermólise Bolhosa Simples, EBJ: Epidermólise Bolhosa Juncional. RDEB: Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva.

Fonte: (Hou PC et al., 2021).

A Epidermólise Bolhosa afeta tanto homens quanto mulheres e pode acontecer em todas as etnias e faixas etárias, mas geralmente os sintomas são exibidos na primeira infância. Estima-se que cerca de 500 mil pessoas em todo o mundo tenham a doença (Bardhan et al., 2020). Segundo o estudo (Fine, 2016) que abrangeu dados coletados entre 1986 e 2002 de aproximadamente 3300 pacientes com os principais tipos de EB nos Estados Unidos, foi descrita uma incidência de 11,1 por milhão de habitantes e 19,6 por milhão de nascidos vivos. Não há dados epidemiológicos sobre a frequência da EB no Brasil, mas segundo o cadastro nacional de epidermólise bolhosa da Associação DEBRA Brasil, desde 2014, 1027 pessoas com diagnóstico de EB foram cadastradas e 154 mortes foram notificadas.

Essa doença afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, tanto pelas feridas na pele que são dolorosas e não agradáveis esteticamente, o que pode acarretar complicações psicológicas, quanto pela segurança econômica que é afetada devido ao alto custo dos tratamentos (Margari et al., 2010). Em relação à esfera econômica, em 2023, a Assembleia Legislativa do Rio de Janeiro (Alerj) aprovou a “Lei do Gui”, a qual prevê o pagamento de uma pensão pelo estado a pacientes com epidermólise bolhosa e contribui para a manutenção da sua qualidade de vida.

A EB não é transmissível e não tem cura. A confirmação do diagnóstico da Epidermólise Bolhosa acontece basicamente por biópsia da pele e imunofluorescência direta ou microscopia eletrônica (Lys, Yamakawa. 2012). Entretanto, também podem ser necessários testes genéticos, tanto do paciente, quanto dos pais, para a confirmação da doença e do seu subtipo, além de possibilitar um aconselhamento genético familiar pelo profissional. (Diretrizes Brasileiras para os Cuidados de Pacientes com Epidermólise Bolhosa. Portaria N° 24, dezembro de 2021).

O tratamento da epidermólise bolhosa geralmente é de suporte. A utilização de

gazes esterilizadas, antibióticos, nutrição adequada e analgésicos têm sido os principais pilares da terapêutica para controlar a dor e evitar futuras complicações (Falabella et al., 1999). Além disso, no que tange a proteção das feridas e a prevenção contra novas bolhas, podem ser utilizados como tratamento tópico: a espuma de hidropolímero, que devido a sua alta capacidade absorviva auxilia no cuidado das feridas que liberam muitos fluidos – a umidade em excesso no local da lesão pode gerar maior irritação e fragilidade da pele; as coberturas antimicrobianas à base de Cloreto de Dialquil Carbamoil (DACC) ou de prata – que pode ser associada à carvão ativado para diminuição do odor local -, as quais são utilizadas em casos de infecção na ferida. E essas coberturas podem ser empregadas com ibuprofeno para a diminuição da dor localizada. (Diretrizes Brasileiras para os Cuidados de Pacientes com Epidermólise Bolhosa. Portaria N° 24, dezembro de 2021)

3.2. Células Estromais Mesenquimais

A descoberta das moléculas envolvidas em cada subtipo de epidermólise bolhosa possibilita que novas medidas terapêuticas sejam elaboradas, possibilitando tratamentos futuros para melhor qualidade de vida destes pacientes. As novas perspectivas terapêuticas incluem o uso das células-tronco (Niti et al., 2023).

Dentre os tipos celulares de células tronco, existem as células tronco mesenquimais estromais (MSCs), que são células multipotentes originárias da linhagem mesodermal com a capacidade de diferenciação em outras células da mesma linhagem, como os osteoblastos, adipócitos e condrócitos. Ademais, as MSCs conseguem realizar autogeração e podem migrar para os tecidos afetados e estimular sua renovação através da secreção parácrina de citocinas e fatores de crescimento.

As MSCs são isoladas principalmente da medula óssea, do tecido adiposo e de sangue e cordão umbilical. Na maioria dos estudos, o tratamento com as MSCs foi concluído como seguro, independente do tecido de origem e da forma de administração ao paciente. Contudo, a origem das MSCs constitui um aspecto relevante para a expansão do seu uso, uma vez que ocorre o envelhecimento da medula óssea, mas não do tecido adiposo, o que aumenta ou diminui a disponibilidade das MSCs derivadas de determinados tecidos. (Hoang et al., 2022).

Por suas características reparadoras, foram estudadas as aplicações das

MSCs no tratamento de feridas cutâneas. Mostrou-se que as células estromais mesenquimais atuam em diversas fases da defesa da pele e da cicatrização. Quando a pele sofre um ferimento, as MSCs infiltram-se no local em resposta a mediadores inflamatórios, liberam citocinas anti-inflamatórias e inibem os linfócitos. Além disso, induzem as células dendríticas e os macrófagos a liberarem interleucina anti-inflamatória. Após a defesa e controle da inflamação, as MSCs liberam fatores do crescimento para promover a reepitelização e para preparar os fibroblastos, a fim de repor a matriz extracelular, e convertem a atividade dos macrófagos locais para um processo de cicatrização. Ademais, as MSCs liberam receptores de prostaglandina E2, que inibem a migração de neutrófilos para o local afetado, diminuindo a fibrose do tecido. (Riedl J et al., 2021)

Além do seu secretoma – conjunto de moléculas secretadas pelas MSCs –, os benefícios das células mesenquimais também podem ser explorados por meio dos exossomos, vesículas extraídas do sistema endossômico das MSCs, ricas em moléculas bioativas e miRNA, que possuem potencial terapêutico semelhante ao da célula estromal mesenquimal, mas são consideradas livres de potencial oncogênico provenientes da administração celular. (Ha et al., 2020)

Resultados e Discussões

Em estudos pré-clínicos com modelos animais, especialmente com camundongos da linhagem C57BL/6, foram amplamente investigados os mecanismos envolvidos na cicatrização cutânea e na regeneração tecidual. Nesses estudos, a indução de feridas cutâneas de espessura total constitui a principal abordagem experimental, possibilitando a avaliação da dinâmica do reparo tecidual, da resposta inflamatória e da reepitelização em condições controladas. Nesse contexto, evidências da literatura demonstram que a aplicação de células estromais mesenquimais está associada à aceleração do fechamento das feridas, à modulação do processo inflamatório e ao aumento da angiogênese local, o que evidencia o potencial terapêutico dessas células no reparo da pele lesionada. Tais achados reforçam o papel das células estromais mesenquimais como mediadoras de processos regenerativos, sobretudo por meio de sua atividade parácrina e imunomodulatória (Jiang et al., 2013; Luo et al., 2010).

Entretanto, é importante destacar que os modelos de feridas cutâneas induzidas cirurgicamente não reproduzem integralmente a fisiopatologia da epidermólise bolhosa, uma vez que não contemplam as alterações genéticas ou estruturais responsáveis pela fragilidade da junção dermoepidérmica característica da doença. Dessa forma, embora esses modelos sejam adequados para a compreensão dos mecanismos gerais de cicatrização, eles apresentam limitações quando utilizados para a extrapolação direta dos resultados para o contexto da epidermólise bolhosa.

As aplicações clínicas de terapias com células-tronco em humanos são atualmente limitadas por diversos desafios, sendo um deles a produção em massa de células-tronco para atender às demandas terapêuticas em laboratório clínico. Segundo ZANG et.al (2024) relataram a produção de MSCs derivadas do âmnio humano (hMSCs) em escala superior a 1×10^9 células por lote, utilizando uma tecnologia de cultura tridimensional (3D) baseada em microcarregadores acoplados a um sistema de biorreator de agitação.

4. Considerações Finais

Com base na literatura analisada, observa-se que as células estromais mesenquimais apresentam resultados promissores na cicatrização de feridas, especialmente em modelos animais, promovendo modulação da resposta inflamatória, estímulo à angiogênese e aceleração do reparo tecidual. No entanto, a maior parte dos estudos pré-clínicos disponíveis utiliza feridas cutâneas induzidas cirurgicamente, que não reproduzem integralmente a fisiopatologia da epidermólise bolhosa, caracterizada pela fragilidade da junção dermo-epidérmica e recorrência das lesões.

Dessa forma, evidencia-se uma lacuna na literatura quanto à avaliação do uso dessas células em modelos experimentais específicos para epidermólise bolhosa, o que limita a extrapolação direta dos resultados para essa condição. Considerando esse cenário, propõe-se, de forma hipotética, o desenvolvimento de estudos futuros que avaliem a aplicação de células estromais mesenquimais, associadas ou não a biomateriais carreadores – como o gel de plasma rico em plaquetas (PRP) - em modelos mais representativos da doença, visando contribuir para o avanço de estratégias terapêuticas mais eficazes para o tratamento das feridas da epidermólise bolhosa.

Referências Bibliográficas

BARDHAN, Ajoy; BRUCKNER-TUDERMAN, Leena; CHAPPLE, Iain L. C.; et al. Epidermolysis bullosa. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

Boeira, Vanessa Lys Simas Yamakawa. Epidermólise bolhosa hereditária: uma revisão da literatura. Junho 2012.

BRASIL, DEBRA. **Cadastro nacional de epidermólise bolhosa**. DEBRA Brasil. Disponível em: <<https://debrabrasil.com.br/cadastro-nacional>>. Acesso em: 3 Nov. 2024.

CHANG, Jui-Chih; HSU, Shan-hui; CHEN, David C. The promotion of chondrogenesis in adipose-derived adult stem cells by an RGD-chimeric protein in 3D alginate culture. **Biomaterials**, v. 30, n. 31, p. 6265–6275, 2009.

Diretrizes Brasileiras para os Cuidados de Pacientes com Epidermólise Bolhosa. Portaria N°24, dezembro de 2021.

(www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/20211231_portal-portaria-conjunta_diretrizes_brasileiras_eb-1-1.pdf)

FALABELLA, Anna F.; SCHACHNER, Lawrence A.; VALENCIA, Isabel C.; et al. The Use of Tissue-Engineered Skin (Apligraf) to Treat a Newborn With Epidermolysis Bullosa. **Archives of Dermatology**, v. 135, n. 10, 1999.

FINE, Jo-David. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. **JAMA Dermatology**, v. 152, n. 11, p. 1231, 2016.

HA, Dae Hyun; KIM, Hyun-keun; LEE, Joon; et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. **Cells**, v. 9, n. 5, p. 1157, 2020.

HISANAGA E, PARK KY, YAMADA S, HASHIMOTO H, TAKEUCHI T, MORI M, SENO M, UMEZAWA K, TAKEI I, KOJIMA I. A simple method to induce differentiation of murine bone marrow mesenchymal cells to insulin-producing cells using conophylline and betacellulin-delta4. **Endocr J**. 2008 Jul;55(3):535-43.

HOANG, Duc M.; PHAM, Phuong T.; BACH, Trung Q.; et al. Stem cell-based therapy for human diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, 2022.

HOU, Ping-Chen; WANG, Han-Tang; ABHEE, Stasha; et al. Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 22, n. 6, p. 801–817, 2021.

JIANG, Dongsheng; QI, Yu; WALKER, Nathan G.; et al. The effect of adipose tissue derived MSCs delivered by a chemically defined carrier on full-thickness cutaneous wound healing. **Biomaterials**, v. 34, n. 10, p. 2501–2515, 2013.

LUO, Gaoxing; CHENG, Wenguang; HE, Weifeng; et al. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. **Wound Repair and Regeneration**, v. 18, n. 5, p. 506–513, 2010.

MARGARI, Francesco; LECCE, Paola A.; SANTAMATO, Wanda; et al. Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Patients Affected by Epidermolysis Bullosa. **Journal of Clinical Psychology in Medical Settings**, v. 17, n. 4, p. 333–339, 2010.

MIYAMOTO, Denise; GORDILHO, Juliana Olivieri; SANTI, Claudia Giuli; et al. Epidermolysis bullosa adquirida. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 4, p. 409–423, 2022.

MURAUER, Eva M.; KOLLER, Ulrich; PELLEGRINI, Graziella; et al. Advances in Gene/Cell Therapy in Epidermolysis Bullosa. **The Keio Journal of Medicine**, v. 64, n. 2, p. 21–25, 2015.

NITI, Argyrw; KOLIAKOS, Georgios; MICHOPPOULOU, Anna. Stem Cell Therapies for Epidermolysis Bullosa Treatment. **Bioengineering**, v. 10, n. 4, p. 422, 2023.

RIEDL, Julia; POPP, Courtney; EIDE, Cindy; et al. Mesenchymal stromal cells in wound healing applications: role of the secretome, targeted delivery and impact on recessive dystrophic epidermolysis bullosa treatment. **Cytotherapy**, v. 23, n. 11, p. 961–973, 2021.

ZANG, J. et. al. A large-scale production of mesenchymal stem cells and their exosomes for an efficient treatment against lung inflammation. **Biotechnol J.** 19(2), 2024.