

Aplicação de células-tronco mesenquimais e membrana amniótica em modelo murino de radiodermite

Joana Mona e Pinto¹; Angélica Maria Schettino²; Maria Alice Fusco³; Lucas Sant'ana Silva¹; Daniela Franco Bueno⁵, Diogo Franco Vieira de Oliveira⁴

¹ Seção de Biologia Celular, Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) – HNMD

² Clínica de Cirurgia Plástica – HNMD

³ Centro de Ciências Biológicas e de Saúde – UFSCar

⁴ Faculdade de Medicina – UFRJ

⁵ Hospital Sírio Libanês

Contato: joana.mona@marinha.mil.br

Resumo Estruturado

Introdução

As radiodermites são lesões cutâneas complexas e de difícil tratamento, geralmente causadas pela exposição à radiação ionizante, e associadas a dor, cronicidade, infecções e risco de malignização¹. A membrana amniótica humana (MAH) tem propriedades anti-inflamatórias e regenerativas, enquanto as células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo (CTMDA) apresentam capacidade imunomoduladora e de reparo tecidual^{2,3}. A combinação dessas abordagens pode representar uma estratégia terapêutica promissora para lesões radioinduzidas.

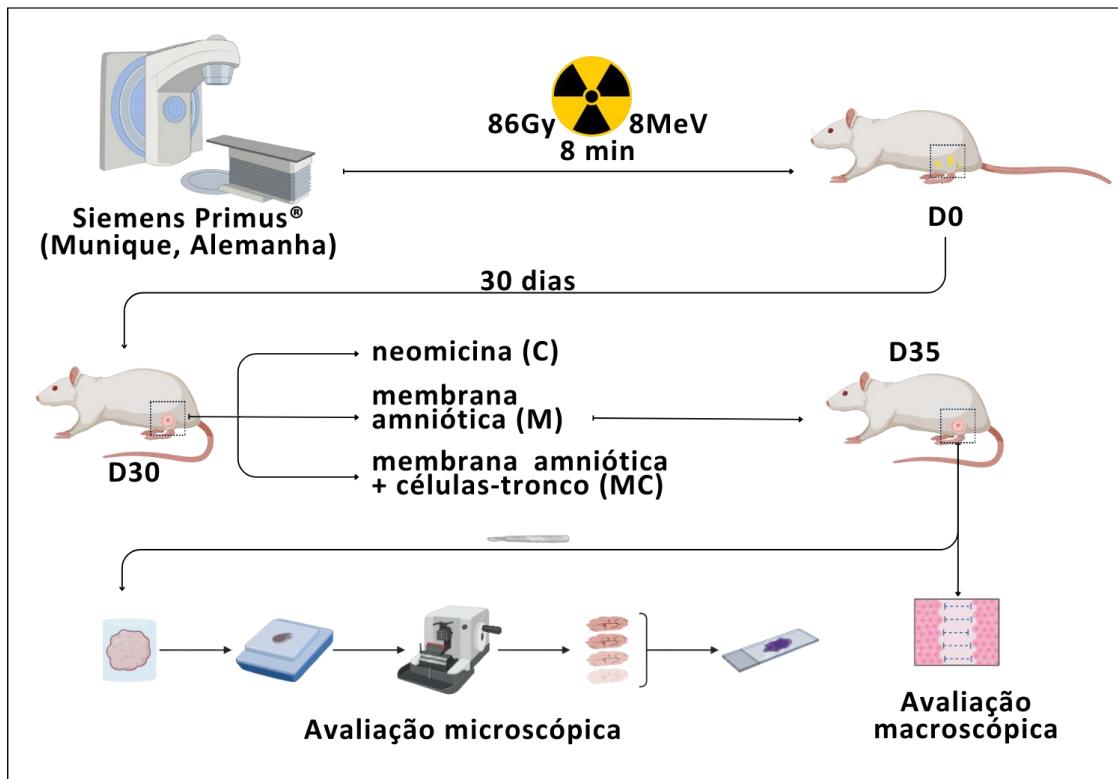
Objetivo

Avaliar a eficácia da aplicação de MAH associada a CTMDA na cicatrização de feridas radioinduzidas em ratos Wistar.

Métodos

Ratos Wistar foram irradiados no acelerador de elétrons Siemens modelo Primus, com 86 Gy (8 MeV, 8 min) na lateral do membro posterior esquerdo. A formação de radiodermite grau IV foi verificada no trigésimo dia (D30), quando se deu o desbridamento das lesões e tratamento dos animais conforme os grupos: C (controle, tratado com pomada antibiótica), M (tratado com MAH descelularizada) e MC (tratado com MAH descelularizada + CTMDA). Após 5 dias do tratamento e 35 dias da radioterapia (D35), os animais foram eutanasiados para coleta do material para análise histológica (Figura 1).

Figura 1. Esquema Metodológico.



As feridas foram desenhadas em plástico e analisadas por papel milimetrado nos dias D30 e D35. A análise estatística utilizou os testes de Wilcoxon, Kruskal-Wallis e Effect Size ($p<0,10$). Para análise histológica, as amostras foram coradas com hematoxilina-eosina e avaliadas por escore semi-quantitativo⁴ quanto a epitelização, infiltrado PMN, fibroblastos, neovascularização e colágeno (tabela 1). Os dados foram analisados por Kruskal-Wallis com correção de Dunn ($p<0,05$).

Tabela 1. Escala de avaliação histológica semi-quantitativa

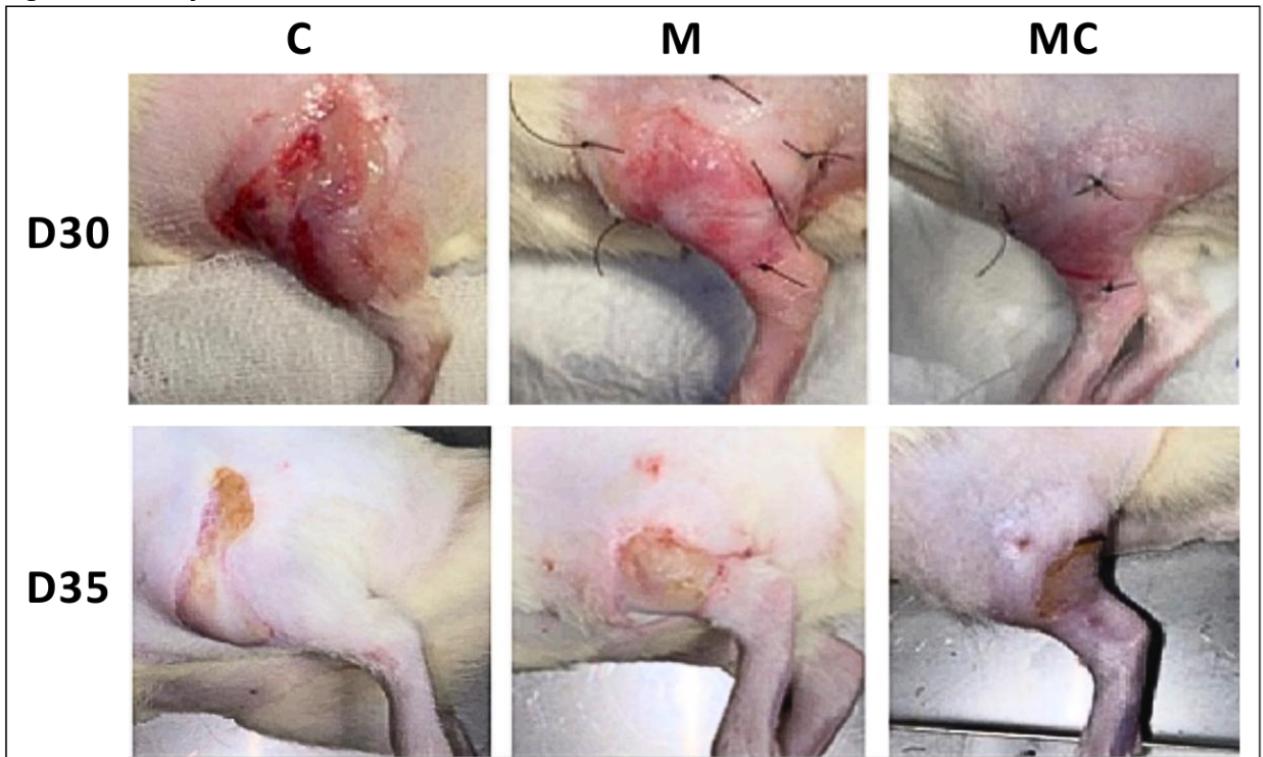
Escore	Epitelização	PMN	Fibroblastos	Neovascularização	Colágeno
0	Espessamento das bordas	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
1	Migração de células (<50%)	Leve no TE	Leve no TE	Leve no TSC	Leve no TG
2	Migração de células (>50%)	Leve no LD/TG	Leve no TG	Leve no TG	Leve no TG
3	Ligando a excisão	Moderado no LD/TG	Moderado no TG	Moderado no TG	Moderado no TG
4	Queratinização	Marcado no LD/TG	Marcado no TG	Marcado no TG	Marcado no TG

(TE – tecido do entorno, ex: tecido fora de TG; LD – linha de demarcação; TSC – tecido subcutâneo; TG – tecido de granulação).

Resultados

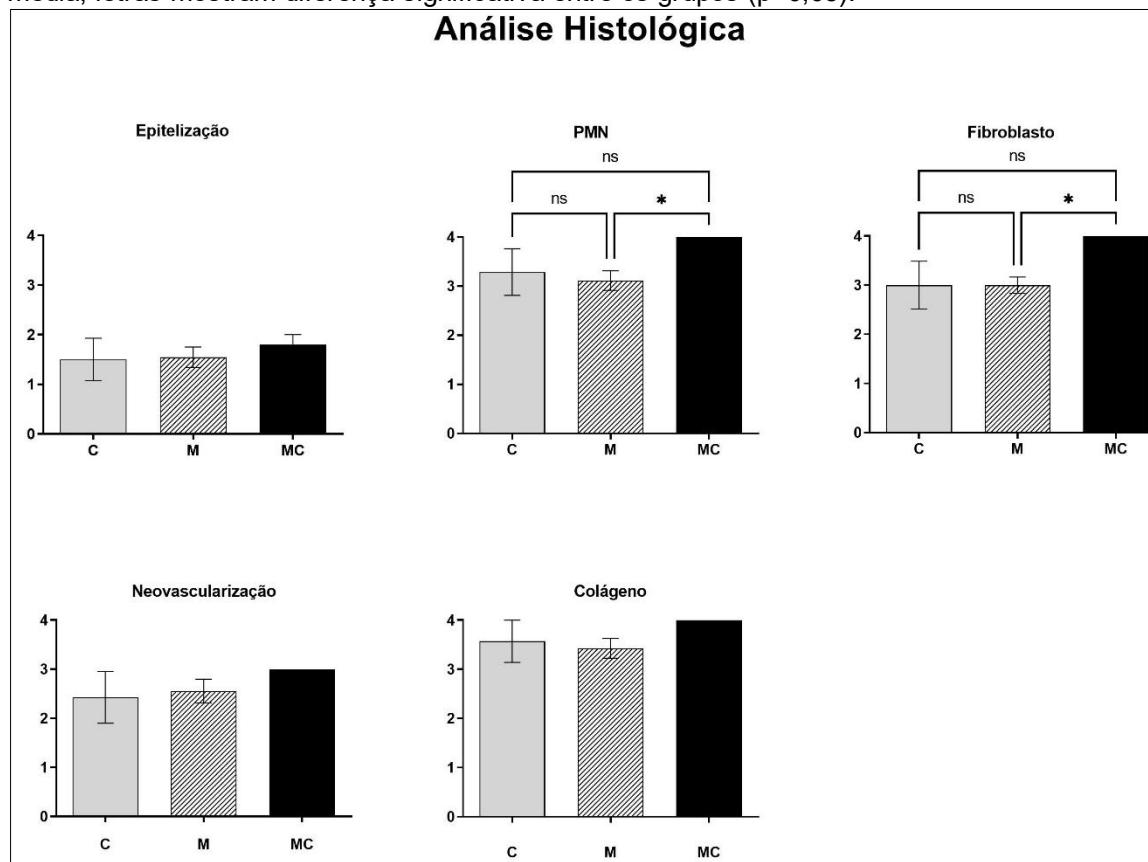
Todos os grupos apresentaram redução significativa da área da ferida entre D30 e D35 (C: $p=0,043$; M: $p=0,011$; MC: $p=0,018$), sem diferença significativa entre eles ($p>0,10$). O grupo MC teve o maior Effect Size (-0,91), sugerindo maior correlação entre o tratamento e a redução da lesão (figura 2).

Figura 2. Evolução das feridas em D30 e D35



Histologicamente, todos os grupos apresentaram ulceração, espessamento epidérmico, perda de anexos e aumento de colágeno. O grupo C apresentou intenso infiltrado inflamatório purulento e baixa epitelização. O grupo M teve melhora discreta. O grupo MC apresentou infiltrado PMN, linfocitário e histiocitário, com escores máximos para fibroblastos ($4,00 \pm 0,00$), PMN ($4,00 \pm 0,00$) e colágeno ($4,00 \pm 0,00$), com significância estatística para fibroblastos e PMN em relação ao grupo M (figura 3).

Figura 3. Análise histológica das lesões cutâneas. Dados mostram médias \pm desvio padrão da média, letras mostram diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$).



Conclusão

A associação entre MAH descelularizada e CTMDA (MC) promoveu melhores resultados regenerativos, com aumento de fibroblastos, colágeno e vascularização. O aumento de PMN neste grupo pode indicar ativação inflamatória precoce necessária à transição para a fase proliferativa. A ausência de diferença na epithelialização pode estar relacionada à curta duração do experimento⁵ ou à cinética tardia de reepitelização em lesões radioinduzidas⁶. Esses achados indicam que a terapia combinada é promissora para o tratamento de feridas radioinduzidas.

Referências

1. Porock, D., & Kristjanson, L. (2016). Skin reactions to radiation therapy: a review of the literature. *Radiation Oncology*, 11(1), 1–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906114/>
2. Malik, D. et al. (2023). Clinical applications of human amniotic membrane in wound healing and regenerative medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114657. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114657>
3. Mizukami, A. & Swiech, K. (2020). Mesenchymal stromal cells: from discovery to manufacturing and commercialization. *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 236. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00236>
4. Gal P. et al. Evaluation of the healing effect of plant extract on full-thickness skin wounds in rats. *Vet Med* (2008); 53(12):652–660.
5. Ansell, D. M., Holden, K. A., Hardman, M. J. (2020). Animal models of wound repair: are they cutting it? *Experimental Dermatology*, 29(8), 825–838. <https://doi.org/10.1111/exd.14134>
6. Rodrigues, M. A., Silva, A. C., & Almeida, J. P. (2022). Radiodermatitis and the wound healing process: From cellular mechanisms to therapeutic approaches. *Radiation*, 2(1), 40–51. <https://doi.org/10.3390/radiation2010004>