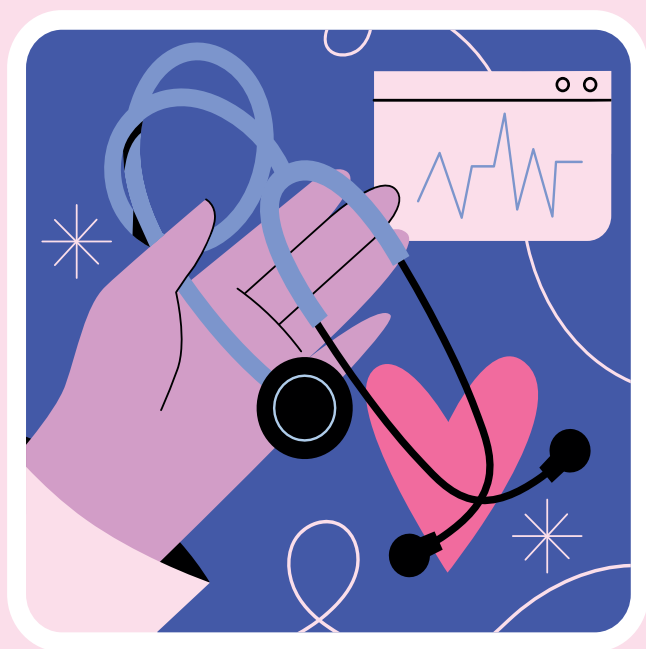


Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

Volume 18



Periodicojs
EDITORA ACADÊMICA

Equipe Editorial

Abas Rezaey

Izabel Ferreira de Miranda

Ana Maria Brandão

Leides Barroso Azevedo Moura

Fernado Ribeiro Bessa

Luiz Fernando Bessa

Filipe Lins dos Santos

Manuel Carlos Silva

Flor de María Sánchez Aguirre

Renísia Cristina Garcia Filice

Isabel Menacho Vargas

Rosana Boullosa

Projeto Gráfico, editoração e capa

Editora Acadêmica Periodicojs

Idioma

Português

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Estudos interdisciplinares em ciências da saúde
[livro eletrônico] : volume 18. -- 1. ed. --
João Pessoa, PB : Periodicojs, 2024.
PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-6010-062-6

1. Ciências da saúde 2. Interdisciplinaridade
na saúde 3. Saúde pública 4. Saúde - Pesquisa.

24-197085

CDD-610.3

Índices para catálogo sistemático:

1. Ciências da saúde 610.3

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Obra sem financiamento de órgão público ou privado

Os trabalhos publicados foram submetidos a revisão e avaliação por pares (duplo cego), com respectivas cartas de aceite no sistema da editora.

A obra é fruto de estudos e pesquisas da seção de Estudos Interdisciplinares em Ciências das Saúde da Coleção de livros Estudos Avançados em Saúde e Natureza



**Filipe Lins dos Santos
Presidente e Editor Sênior da Periodicojs**

CNPJ: 39.865.437/0001-23

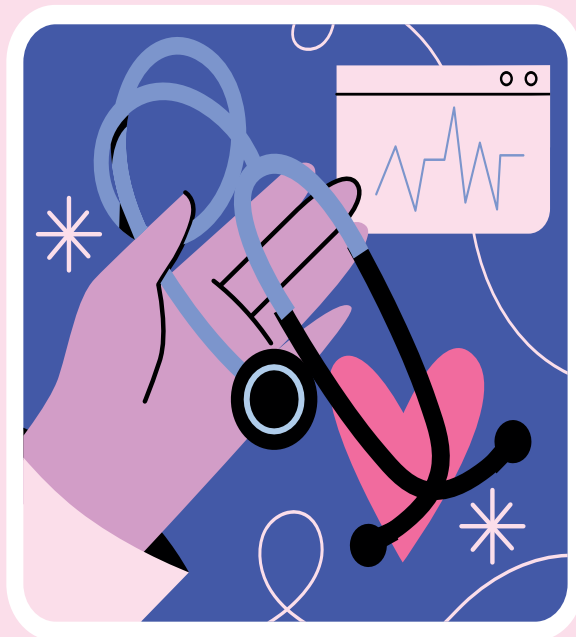
Rua Josias Lopes Braga, n. 437, Bancários, João Pessoa - PB - Brasil
website: www.periodicojs.com.br
instagram: @periodicojs



Capítulo

21

**REVISÃO INTEGRATIVA ACERCA DO PAPEL
DAS CÉLULAS MICROQUIMÉRICAS FETAIS
NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA**



REVISÃO INTEGRATIVA ACERCA DO PAPEL DAS CÉLULAS MICROQUIMÉRICAS FETAIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA

INTEGRATIVE REVIEW ON THE ROLE OF FETAL MICROCHIMERIC CELLS IN THE SKIN HEALING PROCESS

Aryane Da Costa Melo Dahiskjaer¹

Roberto Stefan de Almeida Ribeiro²

Maurício Afonso Verícimo³

Thaís Porto Amadeu⁴

Resumo: Introdução: O microquimerismo feto-maternal é caracterizado pela troca bidirecional de células entre a mãe e o feto durante a gestação. O microquimerismo fetal refere-se à população de células de origem fetal que residem no organismo materno, onde já foram observadas atuando de diversas formas, como por exemplo, no reparo tecidual cutâneo. Objetivo: Revisar a disponibilidade de evidências científicas na literatura sobre a atuação de células de origem fetal no processo de cicatrização cutânea materna, e seus benefícios e malefícios para a restituição e manutenção da homeostase da pele. Material e métodos: A partir do acrônimo PICO, foi realizada uma revisão integrativa de literatura utilizando o método PRISMA para busca de literatura pelos descritores e

1 Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Patologia e Laboratórios, Laboratório de Imunopatologia

2 Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Patologia e Laboratórios, Laboratório de Imunopatologia

3 Universidade Federal Fluminense, Departamento de Imunologia, Laboratório das Doenças Infeciosas e Granulomatosas

4 Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Patologia e Laboratórios, Laboratório de Imunopatologia



mesh terms relacionados à microquimerismo e cicatrização cutânea. Resultados: Foram encontrados 57 registros de artigos julgados como relevantes para este trabalho nas duas plataformas utilizadas, sendo 41 deles encontrados no PubMed e 16 no Google Scholar. Após pré-seleção pela leitura dos títulos e resumos, 50 artigos foram excluídos pela aplicação dos critérios de elegibilidade, e 16 artigos tratavam individualmente de microquimerismo ou cicatrização cutânea. Por fim, 7 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, sendo que 2 deles foram descartados por não apresentarem informações suficientes para revisão. Os artigos revisados (n=5) apresentaram dados sobre atividades proliferativas e de diferenciação fenotípica das células microquiméricas em resposta à lesão materna, e apenas 1 artigo ofereceu bases para aplicações em medicina regenerativa. Conclusão: Apesar da participação ativa das células microquiméricas feto-maternas na cicatrização cutânea materna, e do potencial terapêutico, ainda são necessários mais estudos experimentais para compreender sua atuação para futuras aplicações em terapia regenerativa.

Palavras-chave: angiogênese, microquimerismo feto-maternal, pele, cicatrização de feridas, células-tronco, reparo tecidual.

Abstract: Introduction: Microchimerism is characterized by the bidirectional exchange of cells between mother and fetus during pregnancy, which may also originate in processes such as childbirth and abortion. Feto-maternal microchimerism refers to the population of cells of fetal origin residing in the maternal organism, where they have been observed acting in different ways, such as in cutaneous tissue repair. Objectives: To review the availability of scientific evidence in the literature on the role of cells of fetal origin in the maternal skin healing process, and their benefits and harms for the restitution and maintenance of skin homeostasis. Material and methods: Based on the acronym PICO, a integrative literature review was performed using the PRISMA method to search the literature by descriptors and mesh terms related to microchimerism and skin healing. Results: 57 records of articles deemed relevant for this work were found in the two platforms used, 41 of which were



found in PubMed and 16 in Google Scholar. After pre-selection by reading the titles and abstracts, 50 articles were excluded by applying the eligibility criteria. 16 articles dealing individually with microchimerism or skin scarring. Finally, 7 articles were selected for full reading, and 2 of them were discarded for not presenting enough information for review. The reviewed articles (n=5) showed proliferative and phenotypic differentiation activities of microchimeric cells in response to maternal injury, and offered a basis for applications in regenerative therapy. Conclusion: Despite the active participation of fetal-maternal microchimeric cells in maternal skin healing, and the therapeutic potential, further experimental studies are needed to understand their role for future applications in regenerative therapy.

Keywords: angiogenesis, fetomaternal microchimerism, skin, wound-healing, skin healing, stem cells, tissue repair.

INTRODUÇÃO

A formação de cicatrizes pode ocorrer em diversos tecidos de órgãos e sistemas em um indivíduo adulto, sendo mais proeminente, portanto perceptível, no tecido cutâneo. Contudo, o surgimento de tecido cicatricial aparenta ser ausente em embriões e fetos humanos até a 24^a semana gestacional (MADATHIL et al., 2021), conferindo um reparo tecidual regenerativo semelhante ao observado em algumas espécies de animais que norteiam as pesquisas de regeneração de órgãos e tecidos, como a planária e o zebra-fish (ERICKSON e ECHEVERRI 2018). De maneira intrigante, este potencial de reparo tecidual fetal é perdido antes do terceiro trimestre gestacional, apresentando formação de cicatrizes semelhantes ao observado em indivíduos pós-natais (LORENZ et al., 1992). Estas informações impulsionam ainda mais pesquisas da área de reparo tecidual sobre a compreensão da relação e da atuação de células microquiméricas em processos de cicatrização (MONAVARIAN et al., 2019) e sobre sua potencial aplicação terapêutica natural (ZHOUNG e WEINER, 2007).



Estes grupos celulares apresentam uma ampla atuação em diferentes órgãos e sistemas do organismo materno, o que pode ser devido ao seu potencial de diferenciação fenotípica (KARA et al., 2012). Isso tem direcionado as pesquisas de reparo tecidual materno a partir de progenitores de origem fetal em uma série de estudos que vêm sendo desenvolvidos ao longo dos anos, uma vez que as células fetais quiméricas parecem ter propriedades semelhantes às das células-tronco (ZHOUNG e WEINER, 2007).

Originalmente, os estudos em microquimerismo feto-maternal investigavam a morte materna pelo desenvolvimento da pré-eclâmpsia na gravidez, e logo tornaram-se ferramentas para a investigação de inflamações teciduais maternas através de modelos animais (BIANCHI et al., 2021). O histórico dos estudos nesta área, demonstram que esta interação celular entre a mãe e o feto foram investigados inicialmente relacionados a uma série de malefícios à saúde materna, como em doenças autoimunes (NELSON, 1999; BARCELLOS e ANDRADE, 2004). Relacionados à pele, especificamente, as pesquisas em microquimerismo feto-maternal concentravam-se em doenças autoimunes e crônicas, como epidermólise bolhosa (TOLAR et al., 2011), lúpus eritematoso (KHOSROTEHRANI et al., 2005), esclerodermia (NELSON et al., 1998) e melanoma (HUU et al., 2009). Com o desenvolver desta área de pesquisa, alguns estudos relacionados à pele voltaram-se para o processo de reparo tecidual, demonstrando resultados promissores.

De acordo com os resultados de Ishida et al. (2008), as células progenitoras fetais adquiridas pela mãe durante a gestação são ativamente mobilizadas para o local lesionado, onde se diferenciam para contribuir no reparo do tecido, porém, este recrutamento também pode gerar uma reação inflamatória exacerbada, potencializando a formação de cicatrizes. Já foi observado também, que a mobilização de células progenitoras fetais durante o processo de cicatrização tecidual materna aumenta durante e após a gravidez (CASTELA et al. 2017). Outra atuação já observada destas células de origem fetal é a participação na neo-angiogênese da fase proliferativa do processo de cicatrização tecidual (HUU et al., 2007), bem como na produção de fibras colágenas depositadas na fase de remodelação deste processo (SEPPANEN et al., 2013).



Segundo Guettier et al., (2005), as células fetais quiméricas parecem ter propriedades semelhantes às das células-tronco, devido à persistência a longo prazo e à sua capacidade de proliferar e se diferenciar. Isso pode representar um modelo análogo a transplantes de células-tronco e progenitoras durante a gestação, porém de procedência natural e não-cirúrgica, que muito se difere dos modelos de enxertos (SEPPANEN et al. 2013). Assim, os estudos de células-tronco microquiméricas de origem fetal, projetam uma possível substituição de sucesso ao quimerismo artificial que ocorre nos transplantes tradicionais (NASSAR et al., 2012). No entanto, estes estudos voltados para o reparo tecidual cutâneo ainda são poucos, mesmo apresentando grande eficiência da participação das células microquiméricas neste processo.

REVISÃO DE LITERATURA

MICROQUIMERISMO

O termo “quimera”, de origem na Grécia antiga, está relacionado a uma figura mitológica híbrida, composta por fragmentos de três diferentes animais - um leão, uma cobra e uma cabra - formando um ser único e funcional. Nas ciências médicas este mesmo termo refere-se a organismos únicos, cujas células abrigam DNAs (ácido desoxirribonucleico) díspares, de origens zigóticas distintas, e que quando encontrados em pequenas quantidades, são denominados microquimeras (NELSON, 2012). Portanto, o microquimerismo se refere ao abrigo no organismo de um pequeno número de células (ou DNA) que se originou em um indivíduo geneticamente diferente. Existem dois tipos de microquimerismo, o natural e o artificial. O microquimerismo natural é gerado durante a gravidez. Já o microquimerismo artificial ocorre comumente nos transplantes de órgão e na transfusão de sangue.

Naturalmente na gestação dos mamíferos, ocorre um tráfego celular bidirecional entre os tecidos materno e fetal através da barreira transplacentária, dando origem a células microquiméricas (DUTTA et al. 2010; VERNOCHET et al. 2007). Diferente do microquimerismo adquirido de células transplantadas, as células microquiméricas persistem por períodos variáveis no organismo receptor.



A persistência destas células está relacionada com tolerância imunológica, e desta forma as microquimeras de origem fetal podem permanecer por mais tempo no organismo materno (VAN HALTEREN et al. 2009). O microquimerismo é um tema de interesse atual por vários motivos, pois desempenha um papel importante em doenças autoimunes, cânceres, cicatrização de feridas, entre outras situações.

Durante a gravidez, algumas células são transferidas da mãe para o feto e vice-versa. Curiosamente, um pequeno número de células da mãe persiste em sua prole até a vida adulta, enquanto um pequeno número de células de gestações anteriores persiste na mãe por muitos anos (BODDY et al., 2015). Mas estamos apenas começando a entender as implicações dessas “células” que podem ser benéficas ou prejudiciais para a saúde do hospedeiro.

As células microquiméricas de origem natural são divididas ainda em três categorias:

Microquimerismo fetal-materno: passagem de células fetais para o organismo materno durante a gravidez ou parto

Microquimerismo materno-fetal: passagem de células maternas para o feto durante a gravidez ou parto

Microquimerismo em gêmeos: troca de células entre os fetos no útero.

(SHRIVASTAVA et al. 2019)

Segundo Dawe et al. (2007), os progenitores das microquimeras podem ser herdadas da mãe para o feto (microquimerismo materno-fetal), ou do feto para a mãe (microquimerismo feto-maternal). Além disso, estas células tendem a migrar e se proliferar nos mais diversos tecidos, apresentando atividade mesenquimal progenitora (KHOSROTEHRANI e BIANCHI, 2004; RIJNINK et al., 2015; SHAFIEE et al. 2015).

A existência de células geneticamente distintas sendo armazenadas em um organismo hospedeiro, instiga o questionamento sobre sua atuação ser benéfica ou maléfica à saúde. Este questionamento vem impulsionando uma série de estudos a respeito da atuação de células microquiméricas na saúde do hospedeiro, identificando a presença de populações imigrantes nos mais diferentes tecidos



saudáveis dos hospedeiros, e em uma variedade de doenças, como doenças autoimunes, cânceres e lesões (BODDY et al. 2015). Aparentemente, os efeitos benéficos, neutros ou maléficos deste fenômeno, podem depender de uma variedade de fatores, como a origem, o tipo de tecido e qual o seu estado fisiológico ao qual são recrutados, a idade do organismo hospedeiro, e o tempo e a forma de aquisição das células microquiméricas (BIANCHI et al., 2021; DAVIES e DEMIRHAN, 2019).

Microquimerismo Feto-maternal

Segundo Guettier et al., (2005), é possível que o microquimerismo não se limite apenas à troca bidirecional de células maternas e fetais, e que células de irmãos mais velhos e até células da avó materna também possam ser transferidas para o feto. Peterson et al., (2012) vai mais além e aponta que o microquimerismo de origem fetal pode ser adquirido ainda a partir de um aborto espontâneo ou induzido, uma vez que há o extravazamento sanguíneo fetal. Essa transferência tem início logo entre a 3ª e a 4ª semana de vida do embrião, apresentando aumento crescente concomitante com o avanço da idade gestacional (LO et al., 1998). Ao final da gestação, há um pico de transferência celular entre a mãe e o feto, que será diminuído em grande quantidade na circulação materna após o parto, quando a maioria das células entram em apoptose (KOLIALEXI et al., 2004). Após o parto, essas células ainda se encontram circulantes no organismo materno em menores quantidades, podendo ser detectados por décadas após o parto em diferentes sítios, como na medula óssea (O'DONOGHUE, et al., 2004), nos pulmões (JOHNSON et al., 2010), no coração (KARA et al., 2012) e na pele (KOOPMANS et al., 2008).

Alguns trabalhos têm demonstrado que as células que entram na circulação materna são de origem hematopoiética, como eritrócitos, linfócitos e células-tronco. (SAKAR e MILLER, 2004; KHOSROTEHRANI e BIANCHI, 2004). Nas gestações humanas, as células progenitoras fetais que expressam CD34 são transferidas para a circulação materna (GUETTIER et al., 2005); podendo ser isoladas por cultura de sangue materno durante a gravidez e até seis meses após o parto (OSADA et



al., 2001). Décadas após o parto, células fetais masculinas CD34 + (células-tronco hematopoiéticas; HSCs) e células CD34 + CD38 + (que estão comprometidas com o desenvolvimento precoce de células B e T) foram identificadas em 75% das mulheres com filhos, conforme observado nos experimentos de Bianchi et al., (1996). Durante o primeiro trimestre da gravidez, o sangue fetal também contém células-tronco mesenquimais (CTM) (CAMPAGNOLI et al., 2001), que foram inicialmente descritas na medula óssea adulta.

Acredita-se que o microquimerismo pode ter se desenvolvido ao longo da evolução de forma que houvesse a manutenção da saúde materna, uma vez que essas células têm potencial de células-tronco mesenquimais e que podem realizar processos de reparo. Entretanto, as populações de células fetais não são uniformes e há células com maior potencial que outras (FUJIKI et al., 2008; BODDY et al., 2015; KHOSROTEHRANI et al., 2004). Estudos mostram também a presença de maiores quantidades de células fetais em diversas enfermidades, como em casos de pré-eclâmpsia, tumores e doenças autoimunes (LAPAIRE et al., 2007; BODDY et al., 2015), o que leva ao questionamento sobre se as células fetais auxiliam na saúde do organismo materno ou se podem contribuir para o desenvolvimento de doenças (BODDY et al., 2015).

A persistência de células de origem fetal na medula óssea materna durante décadas após o parto vem sendo extensamente investigada (ICHINOHE, 2010; Maloney, 1999; O'Donoghue, et al., 2004), bem como seus benefícios e malefício à homeostase da saúde materna (NELSON, 2012; TYNDALL et al., 1998). A diferenciação e funcionalidade destas células nos tecidos maternos vêm sendo amplamente investigadas, exibindo uma atividade de células-tronco fetais em um primeiro momento, e com posteriores capacidades hematopoiética e mesenquimal (HUU et al., 2007; NASSAR et al., 2012; GRAHAM et al., 2017). “Essas células são encontradas seletivamente em órgãos lesados em uma série de estados de doença em que exibem o fenótipo do tecido afetado” (KHOSROTEHRANI et al., 2005, apud NASSAR et al., 2012).

Dentro destas investigações, podemos destacar o interesse científico no uso terapêutico em cicatrizações de feridas cutâneas para a melhora do desempenho tecidual na velocidade e qualidade



da cicatrização Seppanen et al. (2013). Segundo Zhong e Weiner (2007), compreender esse mecanismo de reparo é importante na aplicação clínica de células-tronco fetais para medicina regenerativa.

Microquimerismo materno - fetal

Ao passo em que a mãe recebe células provenientes do feto durante a gestação, o feto também recebe células provenientes da mãe, porém, este tipo de microquimerismo pode apresentar consequências imunológicas diferentes nos fetos (GAMILL e NELSON, 2010). Uma vez que o feto adquire células maternas enquanto seus tecidos ainda estão se desenvolvendo e sua imunidade ainda está se criando, ele está acidentalmente desenvolvendo mecanismos de tolerância (BILLINGHAM et al., 1953). Assim, o sistema imunológico começa a ser moldado para o resto da vida (GAMILL e HARRINGTON, 2017). Segundo, Shrivastava et al. 2019, as células maternas têm importante papel na imunidade fetal, pois os fetos desenvolvem Tregs específicos para antígenos maternos não herdados na presença de fator de crescimento transformador beta (TGF β), levando à tolerância a aloantígenos mais tarde na vida.

REPARO TECIDUAL

A pele é o maior órgão do corpo humano, cuja camada mais externa, a epiderme, atua como barreira física entre o meio externo e o organismo, de forma a protegê-lo de agentes externos, patógenos e de limitar a perda de fluídos internos (GARTNER e HIATT, 2017). De acordo com Pastar et al. (2014), a epiderme é formada por um tecido epitelial estratificado, composto por camadas de queratinócitos com funções proliferativas e restauradoras. A derme, no entanto, é separada da epiderme pela membrana basal, e consiste no componente mesenquimal da pele, sendo em grande parte responsável pela manutenção da homeostase da pele e conferindo-a proteção contra traumas mecânicos (RIPPA et al., 2019). “A perda da integridade de grandes porções da pele como resultado de ferimentos ou



doenças pode levar a deficiências graves ou mesmo à morte” (SINGER e CLARK 1999). Por isso, mecanismos de reparo tecidual, como os da pele e de outros órgãos, e a restauração de suas funções, funcionam como um fator de sobrevivência na natureza. Segundo Kumar et al. (2017), o organismo pode apresentar duas formas distintas de reparo: a regeneração, em que o tecido danificado é completamente reparado anatômica e funcionalmente; e a cicatrização, em que o tecido não se reconstitui por completo e gera um tecido mais fibroso devido à deposição de fibras colágenas. Em geral, o que vai determinar a forma de reparo é a natureza da ferida, os tecidos acometidos e sua extensão. “Arranhões simples podem ser reparados de forma eficaz, mas feridas de pele de espessura total mais comumente resultam na formação de cicatrizes” (ERICKSON e ECHEVERRI 2018).

Cicatrização Cutânea

As primeiras descrições de cicatrização de feridas, em especial de feridas cutâneas, datam do Egito Antigo (3.200 - 300 a.C.), quando os primeiros métodos de

tratamentos de feridas foram registrados em papiros (REINKE e SORG, 2012). O processo de cicatrização de feridas cutâneas em mamíferos é complexo e esquematicamente dividido em três fases sobrepostas: a fase inflamatória, a fase proliferativa e a fase de remodelação ou maturação (LAUREANO e RODRIGUES, 2011). A fase inflamatória, ou inflamação, tem início logo após a lesão, sendo caracterizada, após hemostasia, pelo rápido influxo de populações de células leucocitárias para o local da ferida (CHODOROWSKA e SKORUPSKA, 2004), responsáveis por eliminar ou neutralizar o agente nocivo e remover o tecido morto, e por ministrarem a liberação de citocinas reguladoras de outras células essenciais para as fases seguintes à inflamação (MOORE et al., 2018).

A fase proliferativa tem início por volta do terceiro dia após a lesão, perdurando por duas a três semanas em três eventos importantes: a neo-angiogênese, a fibroplasia e a re-epitelização (TAZIMA et al., 2008). Durante a neo-angiogênese, novos vasos sanguíneos são formados a partir de células endoteliais recrutadas por mediadores químicos oriundos de macrófagos, com a finalidade de



fornecer maior demanda metabólica e aporte celular (CARMELIET, 2003). Durante a fibroplasia, os fibroblastos são recrutados da derme próxima a ferida, se proliferando no local da lesão e formando um tecido de granulação, (ISAAC et al., 2010) cuja composição é formada por elementos de matriz desta população celular, em grande parte, de colágeno do tipo III (GREAVES et al., 2013). A re-epitelização ocorre quase que concomitantemente aos dois primeiros eventos da fase proliferativa, com a diferenciação, proliferação e migração de células epiteliais recrutadas por citocinas e fatores de crescimento específicas para a superfície da ferida, induzindo o seu fechamento (LI et al., 2007).

Com a re-epitelização e a deposição de fibras colágenas e outros elementos de matriz extracelular, o tecido cicatricial está formado, dando início à fase de remodelação, que pode durar da terceira semana até o segundo ano após a lesão. Segundo Singer e Clark (1999), a terceira e última fase do processo de cicatrização é marcada por diversas alterações no tecido de granulação, na tentativa de reconstituir a estrutura original do tecido, que vai sendo gradativamente remodelado até apresentar menor quantidade de tecido vascular, e a maior quantidade de tecido fibroso.

Considerando que as células microquiméricas de origem fetal são observadas se diferenciando em tecidos inflamados e assumem papéis importantes em doenças autoimunes relacionadas à pele, formula-se a hipótese de que as microquimeras fetais migram e se proliferam sob efeito do processo inflamatório cutâneo durante a cicatrização cutânea.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Revisar a disponibilidade de informações na literatura que evidenciem a relevância da atuação de células de origem fetal no processo de cicatrização cutânea materna, bem como seus benefícios e malefícios para a restituição e manutenção da homeostase da pele.

OBJETIVO ESPECÍFICO



Reunir informações baseadas em artigos científicos experimentais e de ensaios clínicos de forma a elucidar a correlação entre microquimerismo feto-maternal e o reparo tecidual cutâneo;

Demonstrar se as células microquiméricas de origem fetal produzem benefícios relevantes ao processo de reparo tecidual cutâneo materno;

Determinar se as células microquiméricas de origem fetal apresentam potencial terapêutico celular para a restauração homeostásica da pele em cicatrização.

MÉTODOS

MÉTODOS DE BUSCA

Para a definição da pergunta de pesquisa, foi utilizado o acrônimo PICO (de Population/Patients/Problem, Intervention, Comparison e Outcomes), como demonstrado no quadro 1. Este trabalho foi realizado a partir de estudos experimentais de recuperação e análise crítica da literatura de forma a realizar uma revisão integrativa seguindo o método PRISMA (do inglês Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses). Segundo Galvão et al. 2020, este método possui uma lista de itens que devem conter em uma revisão e o fluxo dos critérios de inclusão e exclusão para a elegibilidade dos artigos, o PRISMA checklist e o PRISMA flow diagram, respectivamente. Assim, a metodologia aplicada auxilia na minimização de possíveis vieses nos resultados, que possam ser conflitantes com a questão formulada que venham a surgir na identificação, seleção e síntese dos estudos.



Quadro 1: Aplicação do Acrônimo PICO na formulação da pergunta de pesquisa.

IDENTIFICAÇÃO NO ACRÔNIMO	APLICAÇÃO
População/Problema	Mulheres ou camundongos fêmeas portadoras de células microquiméricas fetais provenientes de sua prole durante ou após um ou mais partos (modelo animal e estudo em humanos).
Intervenção	Cicatrizes cutâneas maternas, provenientes ou não do parto; Cicatrizes cutâneas provenientes de lesão excisional experimental.
Comparação	Cicatrização cutânea em população nulípara ou do sexo masculino, em que não haja interação microquimérica de origem fetal.
Desfecho	Avaliação dos efeitos biológicos na restituição e manutenção da homeostase da pele.

Organização da aplicação do acrônimo PICO.

QUESTÃO DE ESTUDO

As questões que nortearam este estudo estavam relacionadas à investigação de diferentes formas de atuação de células microquiméricas de origem fetal em processos de reparo tecidual cutâneo materno, como na cicatrização.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Entraram nos critérios de exclusão deste trabalho:

- Trabalhos publicados anteriormente ao ano de 2001 (com mais de 20 anos);
- Obras publicadas em outros idiomas, que não fossem Português, Inglês ou Espanhol;
- Artigos de revisão, micro artigos e livros;
- Trabalhos sobre cicatrização no contexto de doenças;
- Trabalhos sobre outros tipos de reparo tecidual que não o cutâneo;



- Trabalhos publicados apenas em resumos;
- Trabalhos que tratassem apenas de um dos temas individualmente (estes foram mantidos como material para embasamento teórico).

FONTES DE INFORMAÇÃO E BUSCA

As plataformas de pesquisa utilizadas para a busca de dados deste trabalho foram: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>). Foram incluídos nesta pesquisa, todos os trabalhos publicados até maio de 2021, descritos em inglês, português ou espanhol. Os descritores de pesquisa, em inglês, utilizados foram: angiogenesis, fetomaternal microchimerism, skin, skin wound-healing, skin healing, stem cells, tissue repair. Os descritores foram aplicados de acordo com cada base de dados, como tabelado no quadro 2. As referências bibliográficas dos artigos selecionados como elegíveis para essa revisão integrativa foram analisadas com a finalidade de incluir trabalhos não identificados através da busca eletrônica.

Quadro 2: Bases de dados utilizados e os respectivos descritores aplicados.

BASE DE DADOS	DESCRITORES APLICADOS
PubMed	Busca de literatura pelos descritores: “angiogenesis”; “microchimerism” ou “fetomaternal microchimerism”; “skin healing” ou “skin wound healing”; Busca de literatura pelos Mesh Terms (“Chimerism/classification”[Majr] OR “Chimerism/embryology”[Majr])
Google Scholar	“microchimerism” ou “fetomaternal microchimerism”; “skin healing” ou “skin wound healing”. Combinações dos descritores: “microchimerism” + “skin”; e “microchimerism” + “tissue repair”.

Organização dos descritores aplicados na busca de literatura nas respectivas plataformas de bases de dados.



TRIAGEM E IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS

A busca bibliográfica foi realizada de forma independente em cada uma das bases de dados, avaliando primeiramente os títulos e resumos dos estudos disponibilizados. Após avaliados, os números de registro encontrados em ambas as bases de busca foram somados e registrados em uma tabela do Excel® como “artigos encontrados”. Todos os artigos em duplicata foram contabilizados uma única vez.

Em seguida, os estudos selecionados a partir da primeira avaliação passaram pelos critérios de exclusão apresentados no item 3.3, assim como outros estudos que compunham suas referências bibliográficas e que não haviam sido apresentadas pelas bases de dados. Os que foram selecionados nesta fase, foram considerados como “estudos elegíveis”. Por fim, todos os estudos pré-selecionados foram lidos na íntegra para avaliação quanto aos critérios de inclusão e exclusão para compor esta revisão, e foram considerados “estudos selecionados”. Estudos não selecionados e específicos das temáticas “microquimerismo” e “reparo tecidual” foram selecionados à parte para compor este trabalho como estudos base para fundamentação teórica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

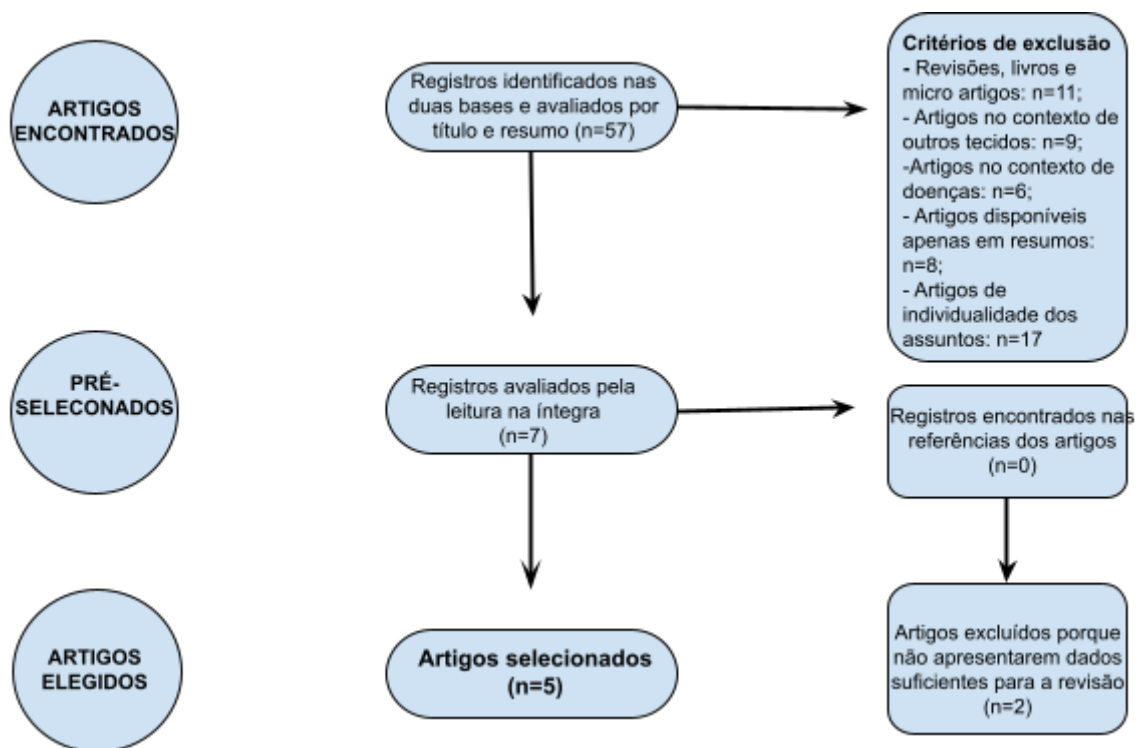
REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

No total, foram encontrados 57 registros de artigos julgados como relevantes para este trabalho nas duas plataformas utilizadas, sendo 41 deles encontrados no PubMed e 16 no Google Scholar. Após pré-seleção pela leitura dos títulos e resumos, 50 artigos foram excluídos por atenderem aos critérios de exclusão, sendo: 11 artigos de revisão, livros ou micro artigos, 9 artigos abordando outros tecidos que não fossem o cutâneo, 6 artigos no contexto de doenças inflamatória da pele, 8 publicados apenas como resumo, e 16 artigos tratando individualmente de microquimerismo ou cicatrização



cutânea. Por fim, 7 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, e 2 deles foram descartados por não apresentarem informações suficientes para revisão. Todos os artigos consultados haviam sido publicados em português, inglês ou espanhol. Ao pesquisar as referências bibliográficas, os únicos artigos encontrados com relevância para este trabalho foram os próprios artigos selecionados para compor esta revisão, n=5 (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da triagem e identificação dos estudos elegíveis.



Esquemática do processo de seleção dos artigos para a revisão.

O artigo intitulado “Role of Fetal Stem Cells in Maternal Tissue Regeneration”, foi um trabalho colaborativo entre pesquisadores do Departamento de Neurologia e do Departamento de Patologia, ambos da Keck Escola de Medicina da Universidade do Sul da Califórnia. O artigo de Zhoung e Weiner (2007) foi publicado online na revista “Gene Regulation and Systems Biology”, e tinha como objetivo avaliar a presença de células fetais nas lesões maternas.



Outro artigo selecionado para esta Revisão, traz como título “Fetal Progenitor Cells Naturally Transferred Through Pregnancy Participate In Inflammation And Angiogenesis During Wound Healing”. Este trabalho foi realizado por pesquisadores da Universidade Pierre et Marie Curie-Paris de Paris, França, e publicado pela primeira vez em 2011 no The FASEB Journal - Journal of Federation Societies For Experimental Biology. O trabalho de Nassar et al., (2012) teve como objetivo estudar a mobilização de células progenitoras distantes durante a cicatrização de feridas agudas e crônicas e sua plasticidade in situ.

O artigo intitulado “Distant Mesenchymal Progenitors Contribute to Skin Wound Healing and Produce Collagen: Evidence from a Murine Fetal Microchimerism Model”, foi publicado na revista Plos One em maio de 2013 por colaboradores do UQ Centre for Clinical Research da Universidade Queensland de Brisbane, Austrália. Neste trabalho, Seppanen et al., 2013 propuseram um modelo experimental de transplante de medula óssea natural por células microquiméricas fetais, utilizando dois modelos de microquimerismo para abordar o envolvimento de células de linhagem mesenquimal distante em feridas.

O artigo “Microchimeric Fetal Cells Play A Role In Maternal Wound Healing After Pregnancy” de Mahmood & O’Donoghue (2014), foi publicado em 2014 no jornal diário Chimerism. O trabalho foi realizado pelo Centro de Pesquisa Anu, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Maternidade da Universidade de Cork, na Irlanda, e avaliou as possibilidades da inflamação de feridas cutâneas para recrutar células fetais durante a gravidez.

Por fim, o artigo de Castela et al. (2017) tem como título: “Ccl2/Ccr2 Signalling Recruits A Distinct Fetal Microchimeric Population That Rescues Delayed Maternal Wound Healing”. O trabalho foi uma colaboração de pesquisadores do Centro de Pesquisa Saint-Antoine, da Universidade Pierre e Marie Curie, da Universidade de Paris Descartes, do Departamento de Dermatologia do Hôpital Cochin - todos da França - , e do Departamento de Dermatologia do Hospital Americano de Beirute - do Líbano. Este trabalho investigou os mecanismos moleculares que recrutam seletivamente as células de origem fetal para as feridas cutâneas maternas em modelos murinos.



POPULAÇÃO DE ESTUDO E MODELOS DE LESÃO

Dentre os 5 artigos selecionados para a revisão, apenas 1 utilizou amostras de feridas maternas de origem humana como população de estudo (MAHMOOD e O'DONOGHUE 2014), e os 4 restantes utilizaram modelos animais experimentais em seus estudos (Quadro 3). Os estudos experimentais em modelos animais utilizaram camundongos maternos da linhagem C57BL/6 wild type (WT) durante ou após a gestação de filhotes heterozigotos transgênicos resultantes do cruzamento com machos hemizigóticos positivos para proteína fluorescente verde aprimorada (GFP). Este modelo de cruzamento costuma ser utilizado em pesquisas de microquimerismo por permitir a detecção de células de origem fetal presentes no organismo materno através da fluorescência, uma vez que as células e tecidos dos camundongos transgênicos GFP, com exceção dos pêlos e eritrócitos, apresentam coloração verde-fluorescente sob a iluminação de luz ultravioleta, (FUJIKI et al., 2008). Um destes estudos incluiu, ainda, um modelo adicional de cruzamento entre fêmeas C57BL/6 selvagem com machos hemizigóticos portando proteína repórter para luciferase, denominado Coll-Luc (Seppanen et al., 2013).

A partir do modelo de cruzamento citado no quadro 3, Zhoung e Weiner (2007) provocaram lesões de pele e de medula espinhal em 7 camundongos fêmeas prenhas após a 2ª semana de gestação. Uma das fêmeas prenhas foi utilizada como controle, e não foi lesionada. Três fêmeas foram lesionadas por raspagem cutânea na região da medula espinhal, dissecando a epiderme e a derme (em aproximadamente 1 cm de diâmetro), e três fêmeas foram lesionadas com a introdução de agulha de calibre 25 (para evitar o aborto espontâneo) na vértebra T 9. As feridas foram então fechadas com um clipe de ferida e cobertas com papel filme esterilizado para evitar infecção. Todos os animais feridos experimentalmente, apresentaram perda temporária dos movimentos das patas traseiras por cerca de 2 a 3 dias, tendo todos eles recuperado o controle dos movimentos no 5º dia após a lesão. Aproximadamente uma semana após a lesão, os camundongos apresentaram formação de tecido de cicatrização



no local da ferida. Dois dias após o parto, todos os camundongos maternos que tinham ao menos 1 filhote positivo para a proteína GFP, foram sacrificados para análise de seus tecidos.

Utilizando os modelos experimentais citados no quadro 3 como população de estudo, Nassar et al., (2012) aplicaram 2 modelos de lesão para avaliar a participação de células microquiméricas de origem fetal em lesões maternas murinas, um de fibrose e outro de ferida cirúrgica. O modelo de fibrose foi dividido ainda em 2 grupos de animais que foram submetidos a lesões cutâneas do 1º ao 28º dia após o parto. Um grupo de 9 camundongos maternos recebeu injeções de bleomicina na parte inferior das costas para induzir a fibrose, enquanto o outro grupo de 11 animais, considerados como grupo controle, recebeu injeções de solução salina tamponada com fosfato (PBS) na região interescapular. Em seguida, os animais de ambos os grupos foram submetidos a feridas excisionais para posterior comparação da cura em ambos os grupos. Já no modelo de ferida cirúrgica, os animais foram submetidos à lesão durante a gestação, após anestesia por inalação de isoflurano a 4,9% de fluxo de ar ambiente a 300 ml/min e remoção dos pêlos. Seguindo o modelo citado no quadro 3, as camadas de pele foram excisionadas até o pânículo carnoso, e depois, deixadas descobertas até o dia da coleta. Para este modelo de lesão, foram utilizadas fêmeas não acasaladas da mesma linhagem como grupo controle. Os tecidos lesionados foram coletados e congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -80°C para posterior extração do DNA, ou fixados em formaldeído a 4% em 1 hora em temperatura ambiente para posterior inclusão em meio de seção congelada Neg50 e congelados a -80°C.

Conforme representado no quadro 3, Seppanen et al., (2013) utilizaram 2 modelos de cruzamento para abordar o envolvimento de células de linhagem mesenquimal distante em feridas maternas. No modelo denominado Col-Luc, apenas células microquiméricas fetais produtoras de colágeno do tipo I expressavam a luciferase, e sua aplicação neste estudo permitiu rastrear o recrutamento natural de células-tronco mesenquimais quiméricas de origem fetal para as feridas maternas de camundongo que produziram filhotes heterozigotos para luciferase em duas gestações. Adicionalmente, o modelo de cruzamento GFP, formado por fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos hemizigóticos carreadores da proteína GFP inserida no locus ROSA26 (B6ROSAeGFP), foi utilizado para investi-



gar os fenótipo de células fetais microquiméricas mesenquimais enxertadas nas feridas maternas in situ em cortes de feridas com anticorpo anti-GFP. Neste estudo também foram aplicados 2 grupos de animais controle. Um grupo formado por fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos C57BL/6 WT, e um segundo grupo controle utilizado neste estudo, consistia em fêmeas não acasaladas.

Após a remoção dos pêlos dorsais, os animais foram anestesiados e submetidos a 2 feridas excisionais, 4 semanas após o parto. As excisões foram realizadas por um dispositivo de biópsia por punção, excisionando cerca de 6 mm da pele, até o panículo carnoso. As feridas excisionais foram realizadas duas vezes, quatro semanas após o parto da última ninhada, e os animais foram submetidos à imagens seriadas de bioluminescência (BLI), e à coleta das feridas nos dias 3, 7 e 14 após o ferimento.

No estudo realizado por Mahmood & O'Donoghue (2014) foram obtidas 70 biópsias de pele em mulheres submetidas à parto por cesárea, sendo 31 amostras de pele sadia (controle), e 39 cicatrizes de cesariana. De acordo com os autores, as voluntárias mulheres em sua única cesariana de gestação primária ou recorrente, informaram seus históricos obstétricos e outras informações, como idade, paridade, uso de medicamentos, tabagismo e histórico médico, que foram registrados em tabelas. Mulheres que receberam transfusão de sangue, células-tronco ou transplante de órgão anteriormente, foram excluídas da pesquisa.

De acordo com os históricos reprodutivos das participantes, as amostras de pele foram divididas em 3 grupos: grupo 1, de mulheres sem abortos; grupo 2, mulheres com histórico de abortos; e grupo 3, mulheres com pele normal (sem lesões).

Nos experimentos de Castela et al. (2017) foi utilizado modelo experimental murino, com 2 modelos de acasalamento. Conforme o quadro 3, um modelo de acasalamento entre fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos C57BL/6 transgênicos para GFP; e outro modelo de cruzamento entre fêmeas C57BL/6 inativas para Ccr2 acasaladas com machos transgênicos para GFP inserido no gene que codifica Ccr2.

Após anestesia por inalação de isoflurano a 4,9% administrado a uma taxa de fluxo de 300 mL/min em ar ambiente, os camundongos maternos foram lesionados durante a gestação, no 15º dia



embrionário, conforme detalhado no quadro 3. As feridas foram deixadas descobertas até o dia da coleta, quando foram colhidas e congeladas em nitrogênio líquido ou armazenadas a -80°C . Além disso, os animais foram submetidos a injeções de $100\ \mu\text{L}$ de Ccl2 nos quatro pontos cardeais das feridas em uma concentração de $0,5\ \text{ng}/\mu\text{L}$ no dia da ferida e 2 dias depois. Por fim, os animais foram tratados com corticoides 4 dias após o parto, em aplicações tópicas diárias de $200\ \mu\text{L}$ de clobetasol por 10 ou 12 dias na pele raspada.

Quadro 3: População de estudo e modelos de lesão.

ARTIGO	POPULAÇÃO DE ESTUDO	MODELO DE LESÃO
Zhoung e Weiner (2007)	Camundongos fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos transgênicos heterozigotos para C57BL/6 GFP+ sob o controle de um promotor de beta-actina de frango e intensificador de citomegalovírus	Hipersensibilidade cutânea provocada por raspagem da pele dissecando a derme e a epiderme; Indução de lesão medular por perfuração com agulha.
Nassar et al., (2012)	Camundongos fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos hemizigóticos GFP+ sob o controle do promotor de β -actina de frango.	Indução de fibrose por injeções subcutâneas de $100\ \mu\text{l}$ de solução de bleomicina a $1\ \text{mg} / \text{ml}$ na pele dorsal; Feridas cirúrgicas excisionais de 5mm utilizando dispositivo de biópsia por punção.
Seppanen et al., (2013)	Camundongos fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos proteína GFP inserida no locus ROSA26 - C57BL/6 B6.Tg (ROSA); Fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos hemizigóticos repórter de luciferase conduzidas sob o promotor de cadeia alfa 2 de colágeno tipo I (Colla2).	Feridas excisionais com dispositivo de biópsia por punção.



Mahmood & O'Donoghue (2014)	Mulheres submetidas ao parto por cesárea, com e sem histórico de abortos.	Biópsia de pele da região incisionada para cesariana, removendo as cicatrizes resultantes em espessura total, ou peles sem lesões.
Castela et al. (2017)	Camundongos fêmeas C57BL/6 WT cruzadas com machos transgênicos heterozigotos para C57BL/6 GFP+; Camundongos fêmeas C57BL/6 WT inativados para Ccr2 acasaladas com machos transgênicos para eGFP inserido no gene Ccr2.	Excisão por raspagem dorsal de todos os tecidos acima do panículo carnoso, utilizando dispositivos de biópsia por punção para criar quatro feridas cirúrgicas de 6 mm ou uma única ferida cirúrgica de 8 mm.

Organização dos artigos quanto à população de estudo e aos modelos de lesão aplicados.

RECRUTAMENTO DE CÉLULAS FETAIS PARA A PELE INFLAMADA

Foram identificados 4 artigos que investigaram a mobilização e os mediadores moleculares que recrutam as células de origem fetal até a pele lesada. Para avaliar este processo, cada estudo induziu feridas cutâneas em camundongos utilizando os seguintes métodos, como: incisão ou excisão da pele ou biópsia por punção, conforme apresentado no quadro 3. Para rastrear a migração de células microquiméricas fetais para as lesões maternas, foram utilizadas diferentes técnicas de análise (Quadro 4).

Por meio da microscopia de campo claro e de fluorescência, Zhong e Weiner (2007) observaram amostras de pele não lesionadas (controles) e lesionadas por hipersensibilidade de contato provocada em camundongos maternos que produziram filhotes eGFP+. De acordo com os autores, foram observadas células eGFP+ na região da ferida materna e em vários locais, indicando origem fetal. O tecido “intacto” no entorno da ferida também foi observado, detectando uma célula única apresentando fluorescência, o que indicava que possivelmente se tratava de uma célula fetal em migração.

Adicionalmente, amostras do cérebro, do fígado e do baço dos animais com lesão de pele



foram examinados sob o microscópio, não apontando fluorescência nestes tecidos, o que indica a ausência de células fetais positivas para eGFP. Ainda, segundo os autores, estes achados sugerem que existe uma baixa migração de células fetais para o sangue e outros órgãos, o que está em acordo com outros estudos (GUETTIER et al., 2005; KARA et al., 2011; TAN et al., 2005) e pode indicar que estas células têm capacidade de migrar e se proliferar nos tecidos maternos, apresentando preferência por tecidos lesionados e inflamados.

As fotomicrografias de fluorescência permitem a observação de organismos e estruturas autofluorescentes, ou imunocoradas com fluorocromos. A aplicação desta técnica com células autofluorescentes (GFP+) permitiu demonstrar, que o estímulo lesivo pode aumentar a quantidade de células fetais que migram e se proliferam no sítio de lesão materno.

Para avaliar se as células fetais GFP+ encontradas nas feridas maternas foram recrutadas da circulação ou se já estavam presentes no tecido e se proliferaram em resposta à lesão, Nassar et al., (2012) realizaram a coleta do sangue e da medula óssea de fêmeas prenhas lesionadas e não lesionadas, 2 dias após o ferimento. Para melhor caracterizar as células fetais circulantes, o material recolhido foi preparado para citometria de fluxo. Em todos os 3 animais feridos, pôde-se identificar células GFP+ circulantes no sangue, sendo a grande maioria CD34+ckit-. As células GFP+CD34+C-
D11b- eram VEGFR2 (receptor para fator de crescimento endotelial) negativas, e apenas uma pequena proporção de células GFP+CD34+CD11b+ expressaram VEGFR2. Além disso, células GFP+ não foram identificadas na medula óssea desses animais. Em resumo, estes resultados sugerem que, durante a gestação, o compartimento da medula óssea ainda não foi colonizado por células progenitoras de origem fetal, e que o processo de cicatrização de feridas mobiliza progenitores fetais circulantes.

O VEGFA já havia sido descrito anteriormente como um fator importante no recrutamento de progenitores endoteliais (PITCHFORD et al., 2009), então, para examinar sinais moleculares potencialmente importantes para o recrutamento de células fetais, foram injetados plugues de Matrigel com ou sem VEGFa na região subcutânea da pele de camundongos prenhes de fetos GFP+ no 10º dia de gestação, e coletados 7 dias depois da implantação. Células GFP+ foram encontradas isoladas



em maior número quando os plugues de Matrigel eram enriquecidos com VEGFA. Para examinar o recrutamento de células fetais progenitoras GFP+, o sangue foi coletado 2 dias após a implantação de Matrigel para análise por citometria de fluxo. Foram encontradas mais células GFP+ no sangue em resposta ao Matrigel contendo VEGFA em comparação com as respostas ao Matrigel sozinho. Em conclusão, os autores citam que as células fetais estavam presentes em níveis elevados em todas as feridas não cicatrizadas, mas que eram menos frequentes e em um nível muito inferior nas feridas em que a cicatrização foi completa, o que indica que a presença de células fetais na pele está diretamente relacionada ao grau de cicatrização, e corrobora com os resultados do estudo de Zhong e Weiner (2007) citado anteriormente.

O trabalho de Seppanen et al., (2013) concentrou-se em investigar a contribuição de progenitores mesenquimais fetais distantes na cicatrização de feridas cutâneas, e para isso, precisou investigar o recrutamento desta população celular mediante lesão na pele materna. As fêmeas lesionadas do modelo de cruzamento Coll-Luc, foram submetidas a imagens seriadas de bioluminescência (BLI) in vivo desde o 1º dia antes das feridas, até o 14º dia após as feridas. Para a captura de imagens de BLI, estes animais foram anestesiados, injetados com 200 µL (150 mg / kg) de substrato de D-luciferina e fotografados por cerca de 10 minutos. Para a análise das imagens de BLI in vivo, regiões de mesmo tamanho de interesse (ROI) foram desenhadas por um software ao redor de cada ferida e a taxa de luz emitida foi calculada e representada como fluxo total em fótons por segundo. Para esta técnica, fêmeas do grupo controle acasaladas com machos C57BL/6 WT, foram utilizadas como controle técnico para limitações das imagens. Assim, foi observado um sinal específico de feridas refletindo a presença de células microquiméricas fetais expressando colágeno do tipo I em fêmeas que produziram filhotes transgênicos. Já nas fêmeas do grupo controle, o nível de bioluminescência apresentou um pico no décimo dia após o ferimento, decaindo posteriormente. O mapeamento da cinética deste sinal específico de ferida revelou o rápido recrutamento de células microquiméricas fetais expressando colágeno tipo I logo no primeiro dia após a lesão.

A técnica de FISH foi utilizada de forma adicional para confirmar a presença de células



microquiméricas de origem fetal. Esta técnica permite, através da marcação do cromossomo Y nos núcleos celulares, detectar a presença de células fetais masculinas em tecidos maternos. Neste estudo, a aplicação de FISH permitiu detectar células portadoras do cromossomo Y produzindo colágenos nas feridas maternas. Isso indica que se tratavam de células masculinas transgênicas para Coll-Luc de origem fetal agindo no processo de cicatrização da pele materna.

Utilizando um modelo de cruzamento secundário que não discriminava a produção de colágeno I, onde as fêmeas selvagens acasaladas com machos B6ROSAeGFP produziram filhotes GFP+, e um modelo controle de fêmeas selvagens acasaladas com machos selvagens, produziram filhotes GFP-, foi possível avaliar as células fetais nas amostras das feridas. As células microquiméricas heterozigotas para B6ROSAeGFP foram encontradas nas feridas de 7 dos 8 camundongos maternos do grupo de interesse, mas em nenhuma das feridas dos 4 camundongos maternos do grupo controle (fêmeas selvagens acasaladas com machos selvagens). Em concordância com os outros dois estudos anteriores, este resultado sugere que o recrutamento ocorreu apenas em resposta ao ferimento. Este estudo demonstrou, com os dois modelos de microquimerismo fetal diferentes, que as células fetais que persistem no organismo materno após a gestação são recrutadas e enxertadas no tecido das feridas maternas, e que este recrutamento não foi ativado pelo promotor de colágeno I, mas sim o responsável pela ativação do mesmo.

Após verificar a contagem de células no 1º dia após a ferida, Castela et al. (2017) registraram o rápido aumento na quantidade de contagens de células fetais na medula óssea, no sangue e na ferida. Porém, também foi registrado que essa abundância diminuía na medula óssea e no sangue no 3º dia após a ferida, e no 5º e no 9º dia, as células fetais ainda eram detectáveis, mas em níveis menores, indicando que a mobilização das células fetais para estes locais foi um processo inicial, o que corrobora com os resultados de Zhoung e Weiner, (2007). Foram investigadas as vias de sinalização que mediarão este processo de mobilização, encontrando Ccr2 como receptor de quimiocina exibindo maior regulação positiva. Ccr2 é um receptor de quimiocina expresso em monócitos e células progenitoras da medula óssea, tendo como seu principal ligante o ligante 2 da quimiocina (Ccl2), que é secretado



por células endoteliais e macrófagos (SI et al., 2010).

Adicionalmente, o RNA de células fetais eGFP⁺ presentes no sangue periférico foi sequenciado. Para isso, foram selecionados os genes superexpressos no 1º dia após o ferimento em fêmeas feridas, correspondendo ao pico proliferação de células fetais. Dos 558 genes encontrados em superexpressão, 16 genes correspondiam a receptores de superfície, e o único receptor de superfície era Ccr2. Para verificar a expressão de Ccr2 de células fetais nas feridas maternas, foi aplicado um ensaio de imunofluorescência, apontando que 90% das células fetais circulantes expressavam Ccr2 nas feridas de fêmeas prenhas feridas, enquanto apenas 1,5% das células fetais expressavam Ccr2 no tecido de fêmeas não lesionadas. Esses resultados sugerem que a lesão cutânea induz o aumento precoce da população de células fetais Ccr2 + circulantes no sangue materno.

Ao investigar as pistas quimiotáticas secretadas por Ccr2 nas feridas, foi observado que os níveis de mRNA e de proteína de Ccr2 eram abundantes no 1º dia, mas que diminuíram no 3º dia. Os níveis de Ccl2 seguiram o mesmo padrão, enquanto um outro ligante de Ccr2, o Ccl8, atingiu o seu pico no 3º dia, representando uma resposta mais tardia.

Diante destes resultados, foi formulada a hipótese de que o Ccl2 medeia o recrutamento precoce de células microquiméricas fetais para feridas. Para investigar isso, foi injetada uma dose fisiológica de 50ng de Ccl2 ou de PBS nas feridas dos fêmeas prenhas no dia da lesão e 2 dias depois. O número de células fetais GFP⁺ na circulação materna não diferiu entre os animais que receberam doses de Ccl2 e doses de PBS no 7º dia. No entanto, a quantidade observada nas feridas maternas foi 2,03 vezes maior nas fêmeas que receberam Ccl2. A partir de ensaios de imunofluorescência, foi possível detectar 3,38 vezes mais células eGFP + nas seções de fêmeas que receberam Ccl2 do que naqueles que receberam PBS. Este aumento de mobilização de células eGFP⁺ para as feridas após a administração de Ccl2 também foi observado no 2º e no 5º dias. Diante destes resultados, foi concluído que Ccl2 é capaz de recrutar células microquiméricas de origem fetal para as feridas maternas ao longo do processo de cicatrização cutânea.



Quadro 4: Resumo dos artigos que discutiram o recrutamento de células fetais para a pele inflamada.

ARTIGO	MÉTODO	TÉCNICA DE ANÁLISE	OBSERVAÇÕES
Zhoung e Weiner (2007)	Lesões cutâneas dissecando a epiderme e a derme.	Micrografias de campo claro e fluorescente para detecção de células eGFP nos tecidos cicatriciais.	Sugerem que o nível de microquimerismo é influenciado pela existência de lesão no corpo materno.
Nassar et al. (2011)	Biópsia de feridas excisionais por punção.	Análise em amostras de sangue e medula óssea de camundongos prenhes feridos e não feridos (controle) por imunohistoquímica e citometria de fluxo.	Sugerem que o processo de cicatrização de feridas mobiliza células fetais circulantes e que a presença de células fetais na pele está relacionada ao grau de cicatrização.
Seppanen et al. (2013)	Biópsia de feridas excisionais por punção.	Análise de imagem de bioluminescência in vivo e FISH.	Indicam recrutamento e enxerto de células da linhagem mesenquimal endógena de locais distantes no tecido da ferida e produzem colágeno.
Castela et al. (2017)	Feridas excisionais em camundongos, fêmeas grávidas ou pós-parto.	PCR, sequenciamento de RNA, Imunofluorescência	Sugerem que a sinalização Ccl2 melhora a cicatrização, promovendo a neovascularização de feridas maternas e a formação de vasos derivados de células fetais.

Organização dos artigos que discutiram o recrutamento das células fetais quanto aos métodos, técnicas e análise e observações.

PLASTICIDADE FENOTÍPICA

Foram identificados 3 artigos avaliando a plasticidade fenotípica das células microquimeri-



cas fetais detectadas nas lesões cutâneas maternas. Para avaliar o fenótipo destas células diferenciadas nas lesões cutâneas de acordo com a sua participação na cicatrização tecidual, foram empregadas diferentes técnicas em cada estudo (Quadro 5).

Anteriormente, ao observar a formação de novos vasos sanguíneos na lesão por microscopia de campo claro, e a formação de tecidos cicatriciais sob microscopia de fluorescência conectados compondo cerca de 30% do tecido cicatricial formado, Zhong e Weiner (2007) sugeriram que as células de origem fetal teriam participação ativa no processo de reparo tecidual das feridas cutâneas maternas, uma vez que a pele sem cicatrizes de animais controle não detectaram a presença dessas células à microscopia de fluorescência. Para confirmar se estas células poderiam ou não reparar lesões maternas, os autores sugeriram, ainda, que seriam necessárias maiores investigações, como a identificação das células fetais diferenciadas, o que foi aplicado posteriormente nos trabalhos de Nassar et al., (2012) e Seppanen et al., (2013) e Mahmood & O'Donoghue (2014).

Após a caracterização das feridas por análises histológicas, e a detecção do DNA fetal nas feridas pela técnica de PCR quantitativo, Nassar et al., (2012) utilizaram a técnica de imunofluorescência para investigar por microscopia confocal de varredura à laser, os fenótipos das células de origem fetal. As análises ocorreram no 7º e no 18º dias após as lesões, utilizando os imunomarcadores vWE e CD45. No grupo submetido à fibrose, as células fetais GFP+ exibiram maior quantidade de marcação positiva para vWF no 18º dia do que no 7º dia, atribuindo um fenótipo endotelial. Em contraste, as células fetais GFP+ apresentaram maior positividade para CD45 no 7º dia do que no 18º dia. Além disso, foram encontrados vasos sanguíneos exibindo a marcação GFP+ vWF+ em duas feridas, e posteriormente, foi demonstrado por microscopia confocal, que os componentes celulares encontravam-se em posição íntima. Para confirmar este achado, 3 vasos sanguíneos foram preparados em 20 seções para microscopia confocal que permitiu a observação de que 1 deles era completamente formado por células GFP+vWF+, e os outros eram formados parcialmente GFP+vWF+. Estes dados indicam que as GFP+vWF+ apresentam fenótipo endotelial e participam da angiogênese no processo de cicatrização.



Para melhor investigação da proliferação microquímica celular para o tecido lesionado, o modelo de lesão por feridas excisionais foi novamente utilizado, desta vez em 3 fêmeas prenhas de fetos GFP+ no 10º dia gestacional (conforme especificações do Quadro 3). As feridas foram coletadas 7 dias a lesão, digeridas em solução de colagenase I e analisadas por citometria de fluxo. A partir desta técnica, foi possível identificar, em populações de células fetais GFP+ presentes nas feridas, uma parcela desta população apresentando positividade para os imunomarcadores CD31 (3,5%) e CD45 (15%), indicando fenótipos endoteliais e leucocitários.

No trabalho de Seppanen et al., (2013), o modelo de cruzamento GFP foi utilizado para investigar os fenótipo de células fetais microquímicas mesenquimais enxertadas nas feridas maternas in situ. Fêmeas selvagens acasaladas com machos selvagens, que conseqüentemente produziram filhotes GFP-, foram utilizadas como modelo controle. As amostras das feridas foram preparadas e coradas em cortes de feridas com anticorpo anti-GFP. em seguida, as células microquímicas fetais presentes nas feridas foram co-marcadas com um painel de marcadores (CD31, CD45 e Vimentina).

Nas feridas do dia 7, as células microquímicas de origem fetal GFP+ que co-expressam CD31, pareciam se ligar aos vasos maternos. Além disso, elas representavam 27% da população microquímica total. Já as células GFP+ que co-expressam CD45, foram encontradas com mais frequência, totalizando 46% da população microquímica. Por último, as células co-expressando Vimentina foram encontradas representando 26% do total de células microquímicas GFP+. Os pesquisadores também aplicaram uma coloração tripla com GFP, CD45 e vimentina, para examinar a possibilidade de apresentarem fenótipo de fibrócitos, encontrando apenas uma única células que apresentasse positividade para os 3 marcadores. Embora estes últimos dados não tenham sido mostrados, os resultados apontam que os fibrócitos são o principal tipo de célula microquímica fetal.

Após empregar a técnica de FISH para confirmar a presença de células microquímicas, e encontrar células Coll-Luc de origem fetal transcrevendo colágeno I na ferida materna, a análise de Spearman foi aplicada para explorar uma relação potencial entre a deposição geral de colágeno I tardia nas feridas (14º dia) e o sinal BLI (1º dia). Apesar do resultado indicar uma falta de corre-



lação, também foi investigado se a presença de células fetais produzindo colágeno I influenciava no fechamento da ferida de acordo com os sinais BLI no 1º dia. Como resultado, foi observado que o fechamento da ferida ocorreu de forma semelhante entre os animais com alto ou baixo sinal BLI, sugerindo que o colágeno produzido por células microquiméricas fetais não influenciou no fechamento da ferida materna.

Depois de detectarem células masculinas nas cicatrizes de cesariana de mulheres pela técnica de FISH, Mahmood & O'Donoghue (2014) investigaram os fenótipos de células masculinas de suposta origem fetal. Estas células estavam presentes em toda a epiderme, ao redor dos vasos sanguíneos, e como células fusiformes na derme de cicatrizes curadas de cesariana de mulheres que deram à luz seu primeiro filho masculino por parto cesariana. Para avaliar o fenótipo dessas células e o que elas produziam nas diferentes camadas da pele, foi realizada uma combinação das técnicas de FISH com a imunomarcagem para imuno-histoquímica fluorescente, utilizando 6 anticorpos marcadores diferentes: anti-pan citoqueratina, anti-colágeno I e III, anti-fibronectina, anti-TGF- β 1 e anti-TGF- β 3. A marcação com anti-pan citoqueratina demonstrou positividade para citoqueratina em todas as células masculinas fetais presentes na epiderme das cicatrizes, implicando-as como queratinócitos. A técnica de FISH combinada com a de imunofluorescência demonstrou que essas células fetais masculinas também expressavam Colágeno I, Colágeno III, Fibronectina, TGF β 1 e TGF β 3 nas amostras de cicatrizes.

Quadro 5: Resumo dos artigos que discutiram a plasticidade fenotípica das células fetais nas feridas maternas.

AUTOR	MÉTODO	TÉCNICA DE ANÁLISE	OBSERVAÇÕES
Nassar et al., (2012)	Indução de fibrose e biópsia excisional por punção.	Microscopia de imunofluorescência e citometria de fluxo.	Sugerem que as células microquiméricas fetais presentes nas feridas possam ser progenitoras endoteliais e que a maioria exibia fenótipo endotelial ou leucocitário.



Seppanen et al. (2013)	Feridas excisionais como biópsias por punção.	Imuno-histoquímica.	Sugerem que as células microquiméricas fetais podem apresentar diversos fenótipos atuantes na cicatrização de feridas maternas, e que o fenótipo de fibrócito não é o principal deles.
Mahmood & O'Donoghue (2014)	Biópsias de pele normal e de cicatrizes de cesarianas.	FISH, RT-PCR, imuno-histoquímica, análise histológica.	Achado de células de suposta origem masculina diferenciada em queratinócitos na epiderme, especulando-se possível origem fetal.

Organização dos artigos que discutiram plasticidade fenotípica quanto aos métodos, técnicas e análise e observações.

POTENCIAL TERAPÊUTICO

Foi identificado apenas 1 artigo estudando o potencial terapêutico natural de células microquiméricas fetais no tecido materno. Evidências de que as células microquiméricas feto-maternas apresentam potencial para aplicação terapêutica no tratamento de feridas cutâneas já haviam sido sugeridas por alguns estudos (Zhoung e Weiner, 2007; Nassar et al., 2012). No entanto, apenas o trabalho de Castella et al., (2017) investigou as bases necessárias para esta possível aplicação. Neste trabalho, ligante de quimiocina Ccl2 e seu receptor Ccr2 foram encontrados participando da mobilização de células fetais para feridas maternas, sugerindo que também pudessem participar da melhoria das cicatrizes das feridas (Quadro 6).

Para demonstrar se a sinalização das células fetais eram dependentes de Ccr2, foram aplicadas de Ccl2 em fêmeas prenhas nocaute para Ccr2 com fetos transgênicos, conforme o modelo de acasalamento do quadro 3. Como resultado, as injeções pareciam não interferir na cicatrização de



fêmeas prenhas de fetos inativados para Ccr2. Em contraste, as injeções de quimiocina promoveram diminuição da área da ferida em 49,08% no 2º dia, 28,96% no 5º dia e 57,58% no 7º dia nas fêmeas prenhas de fetos transgênicos. Essa proporção foi semelhante aos resultados observados no ensaio de aplicações de doses fisiológicas de quimiocina nas fêmeas do outro modelo de acasalamento. Outra observação deste estudo, foi de que apenas fêmeas prenhas de fetos transgênicos apresentaram aumento no infiltrado de células fetais no tecido de granulação da ferida cutânea. Estes dados evidenciam que Ccl2 aumenta a cicatrização de feridas através do recrutamento de células fetais para o leito da ferida.

Além disso, foram investigadas as respostas de células progenitoras mieloide (MPCs) fetais ao Ccl2 injetado, que apresentaram diminuição no sangue periférico e aumento no leito da ferida. As MPCs maternas não apresentaram alterações em nenhum dos tecidos observados, sugerindo que o Ccl2 recruta especificamente as MPCs fetais do sangue para a ferida durante o processo de cicatrização.

O destino das MPCs fetais no sangue periférico de fêmeas prenhas com fetos eGFP+ foi investigado in vivo no 1º dia após o ferimento, e como modelo controle, foram utilizadas MPCs de camundongos adultos fêmeas GFP+ não acasaladas. As MPCs de ambos os grupos foram purificadas e injetadas em feridas de camundongos fêmeas não acasaladas no 1º dia após serem lesionadas. No 7º dia, as feridas injetadas com MPCs GFP+ fetais continham células endoteliais vWE+, e foram capazes de formar vasos sanguíneos. Além disso, algumas células derivadas expressavam alfa-actina de músculo liso (α -SMA). Já as feridas injetadas com MPCs GFP+ adultas não apresentaram nenhum indício de células endoteliais ou miofibroblásticas, o que indica que apenas as MPCs fetais têm as propriedades específicas necessárias para a diferenciação, por exemplo, em células endoteliais nas feridas maternas.



Quadro 6: Potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais.

ARTIGO	MÉTODO	TÉCNICA DE ANÁLISE	CONCLUSÃO
Castela et al. (2017)	Feridas excisionais em camundongos fêmeas grávidas ou em pós-parto.	PCR, sequenciamento de RNA.	Sugerem que a sinalização Ccl2 melhora a cicatrização, promovendo a neovascularização de feridas maternas e a formação de vasos derivados de células fetais e estabelecem bases para um novo conceito de terapia com células-tronco fetais naturais.

Organização dos artigos que discutiram o potencial terapêutico quanto aos métodos, técnicas e análise e observações.

SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os dados extraídos dos artigos selecionados para esta revisão foram sintetizados e estão disponíveis no quadro 7, de acordo com autor, ano de publicação, tipos de amostras, população e desfecho de cada estudo. Em resumo, estes dados demonstraram que as células microquiméricas feto-maternas são recrutadas para as feridas maternas, assumindo diversos fenótipos para atuar na fase de cicatrização do tecido, e que a sua natureza e forma de atuação oferecem importantes bases para estudos em terapia de células-tronco fetais naturais.

Quadro 7: Síntese dos artigos.



AUTOR	POPULAÇÃO DE ESTUDO	MODELO DE LESÃO	TÉCNICAS DE ANÁLISE	DE	A S P E C T O ESTUDADO	DESFECHO
Zhoung e Weiner (2007)	Camundongos fêmeas.	Hipersensibilidade e de contato e lesão medular por perfuração com agulha.	Micrografias de campo claro e fluorescente.	de	Recrutamento de células microquiméricas fetais para pele inflamada.	O nível de microquimerismo é influenciado pela lesão materna.
Nassar et al., (2012)	Camundongos fêmeas.	Fibrose e feridas cirúrgicas excisionais.	Imuno-histoquímica e citometria de fluxo.		Recrutamento de células microquiméricas fetais para pele inflamada.	O processo de cicatrização de feridas mobiliza células fetais circulantes, e a presença de células fetais na pele está relacionada ao grau de cicatrização.
Seppanen et al., (2013)	Camundongos fêmeas.	Feridas excisionais.	Análise de imagem de bioluminescência in vivo, imuno-histoquímica e FISH.		Recrutamento de células microquiméricas fetais para pele inflamada e plasticidade fenotípica e plasticidade fenotípica.	O recrutamento e enxerto de células da linhagem mesenquimal endógena de locais distantes no tecido da ferida e produzem colágeno, e células microquiméricas fetais podem apresentar diversos fenótipos atuantes na cicatrização de feridas maternas.
Mahmood & O'Donoghue (2014)	Mulheres humanas submetidas ao parto cesariana, com e sem abortos.	Biópsia de pele removendo cicatrizes de cesarianas.	FISH combinado com imuno-histoquímica para microscopia.		Plasticidade fenotípica.	Células de suposta origem masculina diferenciada em queratinócitos na epiderme, especulando-se possível origem fetal.



Castela et al. (2017)	Camundongos fêmeas pós-parto	Feridas excisionais.	PCR e sequenciamento de RNA.	Recrutamento de células microquiméricas fetais para pele inflamada e potencial terapêutico.	A sinalização Ccl2 melhora a cicatrização, promovendo a neovascularização de feridas maternas e a formação de vasos derivados de células fetais e estabelecem bases para um novo conceito de terapia com células-tronco fetais naturais.
-----------------------	------------------------------	----------------------	------------------------------	---	--

Quadro organizativo com o desfecho da revisão integrativa de todos os artigos.

CONCLUSÕES

- As células microquiméricas feto-maternas participam da cicatrização de feridas cutâneas maternas, principalmente na inflamação e na angiogênese;
- O recrutamento e o nível de proliferação destas células parecem ser mediados por sinalizadores moleculares do tecido materno;
- Nos tecidos inflamados, elas parecem assumir importantes papéis de acordo com os diversos fenótipos que podem assumir;
- Devido a este potencial de diferenciação fenotípica e ao fato de serem bem toleradas pelo sistema imune materno, podem representar uma ferramenta alternativa à estudos de terapia com células-tronco fetais naturais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARCELLOS, K. S. A.; ANDRADE, L. E. C. Microquimerismo fetal-materno nas doenças reumáticas auto-ímmunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44(1): 53-61, 2004.



BIANCHI, D. W. et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* PMID: 8570620 PMCID: PMC40117, v. 93, n. 2, p. 705–708, 23 jan. 1996.

BIANCHI, D. W.; KHOSROTEHRANI, K.; WAY, S. S.; MACKENZIE, T. C.; BAJEMA, I.; O'DONOGHUE, K. Forever Connected: The Lifelong Biological Consequences of Fetomaternal and Maternofetal Microchimerism, *Clinical Chemistry*, 67(2): 351-362, 2021.

BILLINGHAM, R.E.; BRENT, L.; MEDAWAR, P.B. Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells. *Nature*. 1953;172:603–606.

BODDY, A.M.; FORTUNATO, A.; SAYRES, M. W.; AKTIPIIS, A. Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *BioEssays*, 37(10): 1106-1118, 2015.

CAMPAGNOLI C.; ROBERTS I.A.; KUMAR S.; BENNETT P.R.; BELLATUONO I.; FISK N.M. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood* 98:2396- 2402, 2001

CARMELIET, P. Angiogenesis in health and disease. *Nature Medicine*, 9(6): 653–660, 2003.

CASTELA, M.; NASSAR, D.; SBEIH, M.; JACHIET, M.; WANG, Z.; ARACTINGI, S. Ccl2/Ccr2 signalling recruits a distinct fetal microchimeric population that rescues delayed maternal wound healing. *Nature Communications*, 8: 15463, 2017.

CHODOROWSKA, G.; ROGUŚ-SKORUPSKA, D. Cutaneous wound healing. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio D: Medicina*, 59(2): 403–407, 2004.

DAVIES, D.; DEMIRHAN, O. Pregnancy-related microchimerism unknown pathophysiological effects. *Frontiers in Women's Health*, 4: 1-4, 2019.

DAWE, G. S.; TAN, X. W.; XIAO, Z. C. Cell migration from baby to mother. *Cell Adhesion & Migration*, 1(1): 19–27, 2007.



DUTTA, P.; DART, M. L.; SCHUMACHER, S. M.; BURLINGHAM, W. J. Fetal microchimerism persists at high levels in c-kit stem cells in sensitized mothers. *Chimerism*, 1(2): 51–55, 2010.

ERICKSON, J. R.; ECHEVERRI, K. Learning From Regeneration Research Organisms: The Circuitous Road To Scar Free Wound Healing. *Developmental Biology*, 433(2): 144–154, 2018.

FUJIKI, Y.; JOHNSON, K. L.; TIGHIOUART, H.; PETER, I.; BIANCHI, D. W. Fetomaternal trafficking in the mouse increases as delivery approaches and is highest in the maternal lung. *Biology of Reproduction*, 79(5): 841–848, 2008.

GAMMILL, H. S.; HARRINGTON, W. E. Microchimerism: Defining and redefining the prepregnancy context - A review. *Placenta*, 60: 130–133, 2017.

GAMMILL, H. S.; NELSON, J. L. Naturally acquire microchimerism. *The International Journal of Developmental Biology*, 54(2-3): 531–543, 2010.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em cores*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017, 576p.

GRAHAM, C. D.; SHIEH, H. F.; BRAZZO, J. A.; 3RD, ZURAKOWSKI, D.; FAUZA, D. O. Donor mesenchymal stem cells home to maternal wounds after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(6): 1006–1009, 2017.

GREAVES, N. S.; ASHCROFT, K. J.; BAGUNEID, M.; BAYAT, A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *Journal of Dermatological Science*, 72(3): 206–217, 2013.

GUETTIER, C.; SEBAGH, M.; BUARD, J.; FENEUX, D.; ORTIN-SERRANO, M.; GIGOU, M.; TRICOTTET, V.; REYNÈS, M.; SAMUEL, D.; FÉRAY, C. Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adulthood. *Hepatology*, 42: 35-43, 2005.

HALTEREN, A. G. van.; JANKOWSKA-GAN, E.; JOOSTEN, A.; BLOKLAND, E.; POOL, J.; BRAND, A.; BURLINGHAM, W. J.; GOULMY, E. Naturally acquired tolerance and sensitization to minor histocompatibility antigens in healthy family members. *Blood*, 114(11): 2263–2272, 2009.



HUU, N.; TOAN; PRESTON, T. R. Evaluation of uncultivated vegetables for pigs kept in upland households. *Livest. Res. Rural Dev.*, 19 (10):150, 2007.

HUU, S. N., OSTER, M., AVRIL, M.F. Fetal Microchimeric Cells Participate in Tumour Angiogenesis in Melanomas Occurring during Pregnancy. *Am J Pathol*, 174: 630–637, 2009.

ICHINOHE, T. Long-term feto-maternal microchimerism revisited: Microchimerism and Tolerance In Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chimerism*, 1(1): 39–43, 2010.

ISAAC, C.; LADEIRA, P. R. S. de; RÊGO, F. M. P. do; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Comunicação & Educação*, 89(3-4): 125-131, 2010.

ISHIDA, T.; KURATA, T.; Okada K, WADA, T.; A genetic regulatory network in the development of trichomes and root hairs. *Annu Rev Plant Biol.* 59:365-86. 2008

JOHNSON, K. L.; TAO, K.; STROH, H.; KALLENBACH, L.; PETER, I.; RICHEY, L.; RUST, D.; BIANCHI, D. W. Increased fetal cell trafficking in murine lung following complete pregnancy loss from exposure to lipopolysaccharide. *Fertility and Sterility*, 93(5): 1718–1721, 2010.

KARA, R. J.; BOLLI P.; KARAKIKES, I.; MATSUNAGA, I.; TRIPODI, J.; TANWEER, O.; ALTMAN, P.; SHACHTER, N. S.; NAKANO, A.; NAJFELD, V.; CHAUDHRY, H. W. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. *Circulation Research*, 110(1): 82–93, 2012.

KHOSROTEHRANI, K.; BIANCHI, D. W. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *Journal of Cell Science*, 118(8): 1559–1563, 2004.

KHOSROTEHRANI, K.; MERY, L.; ARACTINGI, S.; BIANCHI, D. W.; JOHNSON, K. L. Absence of fetal cell microchimerism in cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(1): 159–160, 2005.

KOLIALEXI, A.; TSANGARIS, G.T.; ANTSAKLIS, A.; MAVROUA, A. Rapid Clearance of Fetal Cells from Maternal Circulation after Delivery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1022: 113-118, 2004.



KOOPMANS, M.; KREMER HOVINGA, I. C.; BAELDE, H. J.; HARVEY, M. S.; HEER, E. der.; BRUIJN, J. A.; BAJEMA, I. M. Chimerism occurs in thyroid, lung, skin and lymph nodes of women with sons. *Journal Of Reproductive Immunology*, 78(1): 68–75, 2008.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. *Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. Elsevier, Rio de Janeiro, 2017. 1458p.

LAPAIRE, OLAV et al. Impact of fetal-maternal microchimerism on women's health--a review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, The Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* PMID: 17437192, v. 20, n. 1, p. 1–5 , jan. 2007.

LAUREANO, A.; RODRIGUES, A. M. Wound Healing. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 69(3), p. 355, 2011.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1): 9–18, 2007.

LO, Y. M.; TEIN, M. S.; LAU, T. K.; HAINES, C. J.; LEUNG, T. N.; POON, P. M.; WAINSCOAT, J. S.; JOHNSON, P. J.; CHANG, A. M.; HJELM, N. M. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *American Journal Of Human Genetics*, 62(4): 768–775, 1998.

LORENZ, H. P.; LONGAKER, M. T.; PERKOCHA, L. A.; JENNINGS, R.W.; HARRISON, M.R.; ADZICK, N.S. Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development*, 114(1): 253–259, 1992.

MAHMOOD, U.; O'DONOGHUE, K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. *Chimerism*, 5(2): 40–52, 2014.

MALONEY, S.; SMITH, A.; FURST, D. E.; MYERSON, D.; RUPERT, K.; EVANS, P. C.; NELSON, J. L. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *The Journal Of Clinical Investigation*, 104(1): 41–47, 1999.



MONAVARIAN, M.; KADER, S.; MOEINZADEH, S.; JABBARI, E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, 25(4): 294–311, 2019.

MOORE, A. L.; MARSHALL, C. D.; BARNES, L. A.; MURPHY, M. P.; RANSOM, R. C.; LONGAKER, M. T. Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 7(2): 10.1002/wdev.309, 2018.

NASSAR, D.; DROITCOURT, C.; MATHIEU-D'ARGENT, E.; KIM, M.J.; KHOSROTEHRANI, K.; ARACTINGI, S. Fetal progenitor cells naturally transferred through pregnancy participate in inflammation and angiogenesis during wound healing. *The FASEB Journal*, 26: 149-157, 2012.

NASSAR, D.; KHOSROTEHRANI, K.; ARACTINGI S. Fetal microchimerism in skin wound healing. *Chimerism*, 3(2): 45-47, 2012.

NELSON J. L. Microchimerism: implications for autoimmune disease. *Lupus*, 8(5): 370–374, 1999.

NELSON J. L. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends in Immunology*, 33(8): 421–427, 2012.

NELSON, J. L.; FURST, D. E.; MALONEY, S.; GOOLEY, T.; EVANS, P. C.; SMITH, A; BEAN, M. A.; OBER, C.; BIANCHI, D. W. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*, 351(9102): 559–562, 1998.

O'DONOGHUE, K.; CHAN, J.; DE LA FUENTE, J.; KENNEA, N.; SANDISON, A.; ANDERSON, J. R.; ROBERTS, I. A.; FISK, N. M. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet*, 364(9429): 179–182, 2004.

OSADA, Y., KAJIWARA, K., FUSHIMI, T., IRASA, O., HIROKAWA, Y., MATSUNAGA, T., SHIMOMURA, T., WANG, L. & ISHIDA, H. *Gels Handbook: The Fundamentals*. Vol. 4. Elsevier, Waltham. 2001

PASTAR, I.; STOJADINOVIC, O.; YIN, N. C.; RAMIREZ, H.; NUSBAUM, A. G.; SAWAYA, A.; PATEL, S. B.; KHALID, L.; ISSEROFF, R. R.; TOMIC-CANIC, M. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Advances in Wound Care*, 3(7): 445–464, 2014.



PETERSON, S. E.; NELSON, J. L.; GUTHRIE, K. A.; GADI, V. K.; AYDELOTTE, T. M.; OYER, D. J.; PRAGER, S. W.; GAMMILL, H. S. Prospective assessment of fetal-maternal cell transfer in miscarriage and pregnancy termination. *Human Reproduction*, 27(9): 2607–2612, 2012.

PITCHFORD, S. C.; FURZE, R. C.; JONES, C. P.; WENIGNER, A. M.; RANKIN, S. M. Differential mobilization of subsets of progenitor cells from the bone marrow. *Cell Stem Cell*, 4(1): 62–72, 2009.

REINKE J. M.; SORG, H. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*, 49:35-43, 2012.

RIJNINK, E. C.; PENNING, M. E.; WOLTERBEEK, R.; WILHELMUS, S.; ZANDBERGEN, M.; DUINEN, S. G. von.; SCHUTTE, J.; BRUJIN, J. A.; BAJEMA, I. M. Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study. *Molecular Human Reproduction*, 21(11): 857–864, 2015.

RIPPA, A. L.; KALABUSHEVA, E. P.; VOROTELYAK, E. A. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*, 8(6): 607, 2019.

SEPPANEN, E.; ROY, E.; ELLIS, R.; BOU-GHARIOS, G.; FISK, N. M.; KHOSROTEHRANI, K. Distant mesenchymal progenitors contribute to skin wound healing and produce collagen: evidence from a murine fetal microchimerism model. *PloS One*, 8(5), e62662, 2013.

SHAFIEE, A.; FISK, N. M.; HUTMACHER, D. W.; KHOSROTEHRANI, K.; PATEL, J. Fetal endothelial and mesenchymal progenitors from the human term placenta: potency and clinical potential. *Stem Cells Translational Medicine*, 4(5): 419–423, 2015.

SHRIVASTAVA, S.; NAIK, R.; SURYAWANSHI, H.; GUPTA, N. Microchimerism: A new concept. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 23(2): 311, 2019.

SI Y., TSOU CL, CROFT K. & CHARO IF CCR2 medeia o tronco hematopoiético e o tráfego de células progenitoras para locais de inflamação em camundongos . *J. Clin. Investir.* 120 , 1192–1203, 2010.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine*, 341(10): 738–746, 1999.



TAN, X. W.; LIAO, H.; SUN, L.; OKABE, M.; XIAO, Z. C.; DAWE, G. S. Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: a novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier?. *Stem Cells*, 23(10): 1443–1452, 2005.

TAZIMA M.F.; VICENTE Y.A.; MORIYA T. Biologia da ferida e cicatrização. *Medicina Ribeirão Preto*. 41(3): 259-64, 2008.

TOLAR, J.; BLAZAR, B. R.; WAGNER, J. E. Concise Review: Transplantation of Human Hematopoietic Cells for Extracellular Matrix Protein Deficiency in Epidermolysis Bullosa. *Stem Cells Translational Medicine*, 29(6): 900-906, 2011.

VADAKKE-MADATHIL, S.; CHAUDHRY, H. W. Chimerism as the basis for organ repair. *Ann N Y Acad Sci*, 1487(1): 12-20, 2021.

VERNOCHET, C.; CAUCHETEUX, S. M.; KANELLOPOULOS-LANGEVIN, C. Bi-directional cell trafficking between mother and fetus in mouse placenta. *Placenta*, 28(7): 639-649, 2007.

ZHOUNG, J. F.; & WEINER, L. P. Role of fetal stem cells in maternal tissue regeneration. *Gene Regulation and Systems Biology*, 1: 111–115, 2007.

