

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n9e1453>

## Uso de células-tronco para cicatrização de pele em uma anta (*Tapirus terrestris*): Relato de caso

Filipe Carvalho Pereira<sup>1\*</sup>, Matheus Werner Rêgo<sup>1</sup>, Patrícia Furtado Malard<sup>2</sup>, Victor Moraes Amorim<sup>2</sup>, Gabriella Accardi Iglesias<sup>3</sup>, Hilana dos Santos Sena Brunel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aluno de Graduação de Medicina Veterinária da Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF Brasil

<sup>2</sup>Pesquisador Laboratório Bio Cell Terapia Celular, Brasília – DF, Brasil

<sup>3</sup>Doutoranda em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Mato Grosso - Brasil

\*Autor para correspondência, e-mail: [carvalhufilipe@gmail.com](mailto:carvalhufilipe@gmail.com)

**Resumo.** Uma anta (*Tapirus terrestris*) foi encontrada com uma grave lesão na cabeça, foi capturada e tratada durante 35 dias com limpeza local e pomada cicatrizante. Todavia, com pouca evolução na cicatrização. O animal recebeu então a aplicação intradérmica de células-tronco mesenquimais (CTMs) heterólogas nas bordas da ferida. As CTMs foram isoladas do tecido adiposo de um equino doador saudável, cultivadas e caracterizadas de acordo com os critérios da *International Society for Cell Therapy*. A partir desse momento, a ferida passou a apresentar maior vascularização e presença de tecido de granulação, levando ao completo fechamento do local ao fim de três meses. Nesse momento, a anta pôde ser reintroduzida na natureza. A terapia com CTMs mostrou-se eficaz no processo de aceleração da cicatrização da ferida do animal.

**Palavras chave:** Angiogênese, animal silvestre, fatores tróficos, tecido de granulação

## *Use of stem cells for skin healing in a tapir (Tapirus terrestris): Case report*

**Abstract.** A tapir (*Tapirus terrestris*) was found with a serious injury to the head. The animal was captured and treated for 35 days with local cleaning and healing ointments, but with little progress in the wound healing process. The animal then received intradermal application of heterologous mesenchymal stem cells (MSCs) at the edges of the wound. MSCs were isolated from adipose tissue of a healthy donor horse, cultured and characterized according to the criteria of the International Society for Cell Therapy. From that moment on, the wound began to show greater vascularization and the presence of granulation tissue, leading to complete closure of the site after 3 months - the tapir was then reintroduced into nature. Therapy with MSCs proved to be effective in accelerating the healing process of the animal's wound.

**Keywords:** Angiogenesis, trophic factors, granulation tissue, wild animal

### Introdução

O processo de cura de feridas envolve diversos fatores e etapas, incluindo a interação entre a formação de novos vasos sanguíneos, produção de tecido de granulação e regeneração da camada superficial da pele ([Campos et al., 2007](#); [Lins & Andena, 2023](#); [Oliveira & Dias, 2012](#)). Esses processos ocorrem em conjunto para reparar o tecido danificado e restaurar a integridade da pele ([Balbino et al., 2005](#); [Szwed & Santos, 2016](#)). A cicatrização anormal de feridas é um problema de saúde significativo que afeta diversas populações de animais de diferentes espécies, portanto, encontrar formas de otimizar o processo cicatricial é de extrema relevância. As células-tronco mesenquimais (CTMs) demonstraram desempenhar papéis importantes na regeneração tecidual e no reparo de feridas por meio da aceleração do fechamento da ferida, aumentando a reepitelização e a angiogênese e modulando a inflamação ([Malard et al., 2020](#); [Monteiro et al., 2010](#); [Santos et al., 2019](#)). As células-tronco mesenquimais (CTMs)

são uma categoria de células-tronco somáticas que se encontram em quantidades limitadas em várias regiões perivasculares de tecidos adultos, tais como a medula óssea, tecido adiposo, periósteo, tecido muscular e órgãos parenquimatosos ([Zucconi et al., 2010](#)).

Quando as CTMs são aplicadas diretamente na área da lesão ou em suas proximidades, elas se integram e se transformam em diversos tipos de células presentes na pele, como queratinócitos, células endoteliais e pericitos. Esse processo contribui de maneira significativa para o aprimoramento do processo de cicatrização ([Brower et al., 2011](#)). A promoção da formação de novos vasos sanguíneos e o restabelecimento da camada epitelial são os principais fatores que conferem o efeito benéfico desse tratamento na cicatrização ([Jackson et al., 2012](#)). Os efeitos regenerativos promovidos pelas células-tronco mesenquimais estão associados, principalmente, à secreção de moléculas bioativas, que são dotadas de atividade parácrina, incluindo fatores solúveis (proteínas, ácidos nucléicos, lipídios) e vesículas extracelulares, ou seja, o secretoma ([Chouaib et al., 2023](#)). Portanto, como já evidenciado por grande parte dos trabalhos científicos, as CTMs são capazes de secretar um painel de fatores tróficos como citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas, os quais estimulam a proliferação, diferenciação, migração celular e uma melhoria na proteção celular e do microambiente ([King et al., 2014](#); [Machado et al., 2009](#); [Mazini et al., 2020](#)).

Um dos eventos cruciais durante a fase de crescimento ativo na cicatrização de feridas é a angiogênese, que é o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos ([Pinho, 2005](#); [Rocha, 2004](#)). Esse processo é importante para fornecer os nutrientes necessários às células locais, que desempenham um papel essencial na produção do tecido de granulação, fundamental para o reparo adequado da lesão ([Mazini et al., 2020](#)). Células-tronco têm sido usadas para promover a cicatrização de feridas de forma parácrina por regulação de macrófagos, células T, células B para reduzir a inflamação, secretar VEGF para promover a angiogênese, promover a proliferação e diferenciação de fibroblastos e células formadoras de queratinócitos, estimular células endoteliais microvasculares ([Chouaib et al., 2023](#)). As CTMs desempenham um papel vital na promoção da revascularização por meio de ações parácrinas, liberando fatores de crescimento como FGF e VEGF-A. Esses fatores estimulam a proliferação, migração e diferenciação das células endoteliais que compõem os vasos sanguíneos. Além disso, as CTMs também desempenham um papel fundamental na revascularização ao se diferenciarem em pericitos, que são células especializadas encontradas no revestimento dos vasos sanguíneos (endotélio vascular) ([Maxson et al., 2012](#)).

Esses processos que envolvem o estímulo à cicatrização são de extrema relevância para casos em que o fechamento da ferida precisa ser acelerado, como é o caso de animais silvestres que sofrem lesões e precisam ser resgatados para tratamento. Esses animais que passam por incidentes como como atropelamento, tentativa de caça precisam passar pela soltura, que é a sua reintrodução à natureza ([Kleiman, 1989](#); [Kleiman et al., 2004](#)) e, o quanto antes isso acontecer, melhor para o indivíduo.

Nesse contexto, o objetivo do presente relato foi apresentar o uso de terapia com células-tronco mesenquimais heterólogas em ferida de uma anta, animal silvestre que foi resgatado para ser tratada e posteriormente reintroduzida na natureza.

## Relato de caso

Uma anta (*Tapirus terrestris*) foi resgatada pela Secretaria de Estado de Meio Ambiente (Sema) em Nova Mutum, Mato Grosso do Sul, após ser encontrada com uma lesão extensa na cabeça. Foi realizado o procedimento para limpeza do local e acompanhamento diários do animal, com aplicação de pomada cicatrizante. Como a ferida estava em processo lento de cicatrização, optou-se por realizar a aplicação de células-tronco mesenquimais heterólogas, da espécie equina, provenientes de um banco comercial de células – Bio Cell Terapia Celular. A aplicação teve a aprovação da CEUA-ANCLIVEPA 8.A/2022.

As células-tronco mesenquimais (CTMs) do equino foram isoladas e cultivadas a partir do tecido adiposo de doador saudável. A caracterização das CTMs foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela *International Society for Cell Therapy* (ISCT), que incluem a aderência das células ao plástico, apresentação de marcadores de superfície específicos e capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condrócitos *in vitro* osteoblastos, adipócitos e condrócitos *in vitro*.

Para garantir a segurança do uso terapêutico das CTMs, foram realizados testes de PCR para detectar a presença de contaminantes ou patógenos no meio de cultura das células. A viabilidade das CTMs foi avaliada após o descongelamento, utilizando citometria de fluxo. As CTMs foram utilizadas para tratar feridas na anta, com um protocolo de uma aplicação local por via intradérmica nas bordas da ferida. As CTMs foram descongeladas e lavadas antes da aplicação, em meio de transporte produzido pelo laboratório. Foram utilizados 10 milhões de células da espécie equina, as quais foram aplicadas nas bordas da ferida, utilizando seringas de um ml acopladas a agulhas 13X0,45mm.

## Resultados e discussão

Existem diversas modalidades terapêuticas que podem ser empregadas para a cicatrização de feridas em animais, variando de acordo com o tipo e a severidade da lesão ([Campos et al., 2007](#); [Carneiro et al., 2010](#); [Oliveira & Dias, 2012](#); [Ramalho et al., 2018](#)). Dentre essas opções, incluem-se procedimentos de limpeza e desinfecção da ferida, curativos, terapias tópicas, terapia com laser ([Carneiro et al., 2010](#); [Coltro et al., 2011](#); [Ribeiro et al., 2013](#); [Scheffer et al., 2013](#)). De acordo com [Souza et al. \(2022\)](#), o menor tempo de cicatrização de lesões está relacionado à menor taxa de infecções e complicações pós-tratamento, Assim como uma maior taxa de sobrevivência. Logo, a aplicação tópica de células-tronco mesenquimais se destaca de maneira positiva em comparação a algumas das outras abordagens disponíveis. A agilidade na recuperação de lesões e na promoção da cicatrização é de extrema importância para casos como o abordado, de um animal silvestre que será reintroduzido na natureza. No caso do presente relato, a anta estava com uma grave ferida em processo lento de cicatrização, mesmo recebendo tratamento com limpeza diária do local e pomada para cicatrização durante 35 dias ([Figura 1](#)). Sabe-se que quanto maior o tempo em cativeiro para recuperação, menores as chances do animal ser bem reintroduzido ao seu habitat natural. Portanto, optou-se por adicionar a terapia com células-tronco mesenquimais aos cuidados do animal, visando uma maior resposta de regeneração tecidual.



**Figura 1.** Lesão na cabeça da Anta antes da aplicação de células-tronco mesenquimais.

As células-tronco mesenquimais usadas para tratar a ferida da anta foram cultivadas, expandidas e caracterizadas em laboratório de acordo com as definições internacionais. As CTMs foram preparadas e aplicadas nas bordas da ferida, por via intradérmica, com o auxílio de seringa de 10 ml e agulha 13x0,45mm ([Figura 2](#)).

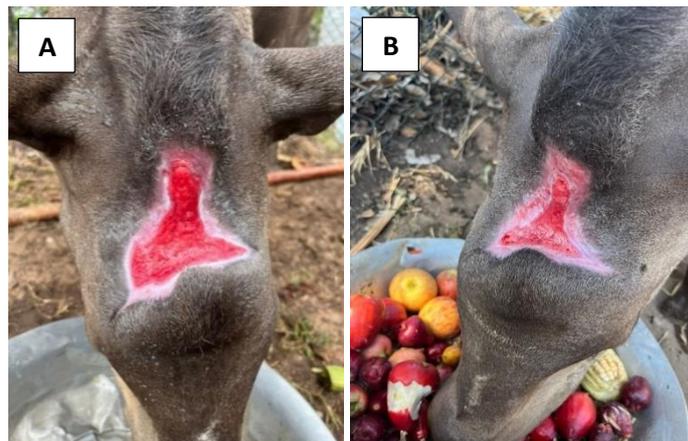


**Figura 2.** Aplicação de células-tronco mesenquimais na lesão da anta resgatada.

Ao serem aplicadas no local lesionado, as CTMs liberam fatores tróficos que estimulam a angiogênese e formação do tecido de granulação, auxiliando no processo de cicatrização. Como evidenciado pela maioria dos estudos, esses fatores tróficos fazem parte do secretoma, o qual estimula a proliferação, diferenciação, migração celular. Esse secretoma corresponde a um painel de fatores tróficos, como citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas, que permitem que as CTMs atuem como ferramentas parácrinas (Mazini et al., 2020).

Uma semana após a aplicação das CTMs, foi feita a avaliação do animal para análise da cicatrização da ferida. Nesse momento, foi possível observar a melhora nas bordas da lesão e na coloração do tecido, indicando um progresso na vascularização da região, como pode ser observado na [figura 3A](#).

Decorridas duas semanas, a lesão foi novamente reavaliada, revelando um aumento significativo no progresso de fechamento da ferida, sendo observado na [figura 3B](#).



**Figura 3.** Lesão na cabeça da anta após uma semana da aplicação de células-tronco mesenquimais (A) e lesão em processo de fechamento, duas semanas após a aplicação de células-tronco mesenquimais(B).

A lesão se regenerou completamente três meses após a aplicação de CTMs, com formação de tecido recobrendo completamente o local que foi lesionado ([Figuras 4A e 4B](#)).

Por fim, o animal se recuperou completamente, ficando apto a ser solto de volta à natureza ([Figura 4C](#)), podendo gerar os benefícios de melhora no potencial de conservação da espécie e retorno do cumprimento do seu papel biológico e ecológico ([Magroski et al., 2017](#)).



**Figura 5.** Lesão cicatrizada (A e B). Dia da soltura da anta na natureza após sua completa recuperação(C).

## Conclusão

O presente relato de caso destaca a possibilidade de uso de células-tronco mesenquimais (CTMs) no tratamento de feridas em animais. A administração das CTMs auxiliou na melhora da cicatrização de ferida de uma anta, com cicatrização completa alcançada e reintrodução do animal na natureza. Esses achados, associados ao que já existe de evidência na literatura sugerem que a terapia com CTMs é uma estratégia eficaz para auxiliar a cicatrização de feridas em animais de diferentes espécies.

**Referências bibliográficas**

- Balbino, C. A., Pereira, L. M., & Curi, R. (2005). Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41(1), 27–51.
- Brower, J., Blumberg, S., Carroll, E., Pastar, I., Brem, H., & Chen, W. (2011). Mesenchymal stem cell therapy and delivery systems in nonhealing wounds. *Advances in Skin & Wound Care*, 24(11), 524–532. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10855>.
- Campos, A. C. L., Borges-Branco, A., & Groth, A. K. (2007). Cicatrização de feridas. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 20, 51–58. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202007000100010>.
- Carneiro, C. M., Sousa, F. B., & Gama, F. N. (2010). Tratamento de feridas: assistência de enfermagem nas unidades de atenção primária à saúde. *Revista de Enferm Integrada*, 3(2), 494–505.
- Chouaib, B., Haack-Sørensen, M., Chaubron, F., Cuisinier, F., & Collart-Dutilleul, P.-Y. (2023). Towards the Standardization of Mesenchymal Stem Cell Secretome-Derived Product Manufacturing for Tissue Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12594. <https://doi.org/10.3390/ijms241612594>.
- Coltro, P. S., Ferreira, M. C., Batista, B. P. S. N., Nakamoto, H. A., Milcheski, D. A., & Tuma Júnior, P. (2011). Atuação da cirurgia plástica no tratamento de feridas complexas. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 38(6), 381–386. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912011000600003>.
- Jackson, W. M., Nesti, L. J., & Tuan, R. S. (2012). Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Research & Therapy*, 3(3), 1–9. <https://doi.org/10.1186/scrt111>.
- King, A., Balaji, S., Keswani, S. G., & Crombleholme, T. M. (2014). The role of stem cells in wound angiogenesis. *Advances in Wound Care*, 3(10), 614–625. <https://doi.org/10.3390/ijms161025476>.
- Kleiman, D. G. (1989). Reintroduction of captive mammals for conservation. In *BioScience* (Vol. 39, Issue 3, pp. 152–161). JSTOR.
- Kleiman, D. G., Geist, V., & McDade, M. C. (2004). *Grzimek's animal life encyclopedia*.
- Lins, S., & Andena, S. (2023). Tratamento integrativo com ozonioterapia e fotobiomodulação em ferida causada por loxoscelismo cutâneo em cão: Relato de caso. *PUBVET*, 17(3), 1–9. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n03a1360>.
- Machado, L. H. A., Antunes, M. P. P., Mazini, A. M., Sakate, M., Torres-Neto, R., Fabris, V. E., Vailati, M. C. F., & Lourenço, M. L. G. (2009). Necrotic skin lesion in a dog attributed to *Loxosceles* (brown spider) bite: a case report. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 15(3), 572–581. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992009000300017>.
- Magroski, L. M., Pessoa, A. N., Lucena, W. G., Loures-Ribeiro, A., & Araújo, C. B. (2017). Where to release birds seized from illegal traffic? The value of vocal analyses and ecological niche modeling. *Perspectives in Ecology and Conservation*, 15(2), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.pecon.2017.05.001>.
- Malard, P. F., Peixer, M. A. S., Santana, L. R., Dallago, B. S. L., Milistetd, M., Queiroz, L. M., & Brunel, H. dos S. S. (2020). Avaliação da terapia com células-tronco mesenquimais halógenas em doença renal crônica de cães e gatos. *PUBVET*, 14(11), 1–8. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n11a700.1-8>
- Maxson, S., Lopez, E. A., Yoo, D., Danilkovitch-Miagkova, A., & LeRoux, M. A. (2012). Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Translational Medicine*, 1(2), 142–149. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0018>.
- Mazini, L., Rochette, L., Admou, B., Amal, S., & Malka, G. (2020). Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1306. <https://doi.org/10.3390/ijms21041306>.
- Monteiro, B. S., Argolo Neto, N. M., & Del Carlo, R. J. (2010). Células-tronco mesenquimais. *Ciência Rural*, 40, 238–245. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000100040>.

- Oliveira, I. V. P. M., & Dias, R. V. C. (2012). Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Veterinaria Brasilica*, 6(4), 267–271.
- Pinho, M. S. L. (2005). Angiogênese: o gatilho proliferativo. *Revista Brasileira de Coloproctolo*, 25, 396–402.
- Ramalho, M. P., Santos, S. L. F., Castro, N. M., Vasconcelos, L. M. O., Morais, I. C. O., & Pessoa, C. V. (2018). Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: Revisão de literatura. *Revista Experimental Católica de Saúde*, 3(2), 65–70.
- Ribeiro, G., Silva, M. A. G., Martins, C. B., Borges, V. P., & Lacerda Neto, J. C. (2013). Associação fitoterápica no tratamento de feridas cutâneas induzidas em equinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(5), 1427–1433.
- Rocha, J. C. T. (2004). Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogênese. *Revista Brasileira Em Promoção Da Saúde*, 17(1), 44–48.
- Santos, E. J. C., Winck, C. P., Alves, C. A. M., & Fernandes, R. A. (2019). Células-tronco mesenquimais alogênicas no tratamento de sequelas neurológicas de cinomose canina. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 49(3), 32–40.
- Scheffer, J. P., Atallah, F. A., Gomes, C., Estupñan, O. F. T., Silva, S. J. Q., Silva, T. I. R., Vale, D. F., & Oliveira, A. L. A. (2013). Cirurgia reconstrutiva no tratamento de feridas traumáticas em pequenos animais. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 35(Supl. 1), 70–78.
- Souza, J. A., Eduardo, L. S., Gomes, G. V. A., Silva, R. B., Nascimento, D. R., & Nascimento, J. W. A. (2022). Principais evidências clínicas da terapia com células-tronco na cicatrização de queimaduras: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 11(10), e184111032781–e184111032781. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32781>.
- Szwed, D. N., & Santos, V. L. P. (2016). Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de pele. *Cadernos Da Escola de Saúde*, 1(15), 7–17.
- Zucconi, E., Vieira, N. M., Bueno, D. F., Secco, M., Jazedje, T., Ambrosio, C. E., Passos-Bueno, M. R., Miglino, M. A., & Zatz, M. (2010). Mesenchymal stem cells derived from canine umbilical cord vein - a novel source for cell therapy studies. *Stem Cells and Development*, 19(3), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.06.006>.

**Histórico do artigo:****Recebido:** 21 de agosto de 2023**Aprovado:** 1 de setembro de 2023**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.