

Cicatrização cutânea no feto

Fetal wound healing

Pedro Ribeiro Soares de Ladeira¹, Cesar Isaac², Andre Oliveira Paggiaroc³,
Maria Izabel Boyaciyani⁴, Marcus Castro Ferreira⁵

Ladeira PRS, Isaac C, Paggiaroc AO, Boyaciyani MI, Ferreira MC. Cicatrização cutânea no feto / Fetal wound healing. Rev Med (São Paulo). 2011 abr.-jun.;90(2):60-7.

RESUMO: A reparação cutânea fetal tem atraído atenção de muitos pesquisadores. A cura da ferida no feto é única, pois feridas da pele fetal reparam-se rapidamente sem formação de cicatrizes. Conduzimos, neste estudo, uma revisão da literatura referente ao processo de reparo cutâneo da pele fetal comparando-o ao reparo após o nascimento. A resposta fisiológica às lesões cutâneas, ocorridas no período pós-natal, é a reparação do tegumento o que pode resultar na formação de tecido cicatricial. Entretanto, fetos em fase precoce de gestação respondem à mesma situação com regeneração completa da pele. Para explicar essa diferença, vários fatores, como produção aumentada de colágeno III por fibroblastos fetais e maior presença desse tipo de colágeno nas peles desses fetos têm sido considerados. O aumento do ácido hialurônico na matriz fetal correlaciona-se à capacidade de migração dos fibroblastos na reparação sem cicatriz. Miofibroblastos surgem na ferida fetal somente a partir do momento da gestação em que se formam cicatrizes. Além disso, observou-se o aumento na quantidade de moléculas de adesão na reparação sem cicatriz, o que aumentaria adesão e migração celular. Menores níveis de bTGF1 nas feridas fetais são correlacionados à diminuição na quantidade de colágeno I e podem ser resultado de maior expressão relativa de bTGF3, que inibe o bTGF1. Tem sido demonstrado que o ambiente hipóxico na ferida fetal conjuntamente com aumento das células Dot sanguíneas, podem estar relacionados à diferença no reparo. Expressões gênicas distintas guiam essas diferentes respostas e também podem ajudar a elucidar a regeneração cutânea fetal.

DESCRIPTORIOS: Cicatrização; Feto/fisiologia; Reparação; Lesões pré-natais/reabilitação; pele fetal; cura da ferida.

ABSTRACT: Fetal skin repair has attracted attention of many researchers. The fetal wound healing is unique because fetal skin wounds are repaired rapidly and without scarring. In this review, a study was conducted concerning the healing process in fetal skin compared to the repair after birth. The physiological response to skin lesions after birth is scarring. In comparison fetuses in early stages of gestation respond to the same degree of damage with complete regeneration of the skin. To explain the different outcome, several factors such as increased production of collagen III by fetal fibroblasts and the increased presence of this type of collagen in the skins of fetuses have been considered. The increased amount of hyaluronic acid in the fetal matrix is correlated to the greater capacity of migration of fibroblasts in scarless repair. Myofibroblasts arise in the wound over the 24th week of pregnancy when scars begin to be formed. In addition, there is an increase in the amount of adhesion molecules in the scarless repair, which would enhance cell adhesion and migration. Lower levels of fetal wounds bTGF1 can be correlated to the reduced amount of type I collagen and may be the result of higher relative expression of bTGF3, which down regulate bTGF1. Hypoxic environment of the fetus wound and the increased amount of fetal Dot blood cells can be claimed to explain the difference in the repair process. Distinct gene expressions guide these responses and may also help elucidate the scarless fetal skin regeneration.

KEYWORDS: fetal wound healing, repair of fetal skin, scarless scarring; fetal skin, wound healing.

1. Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP.
2. Médico responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Cultura Celular e Feridas – LIM 04 HCFMUSP.
3. Médico responsável pelo Banco de Tecidos do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.
4. Médica especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.
5. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica – FMUSP e Diretor Técnico da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimados - HCFMUSP.

Endereço para correspondência: César Isaac. LIM04 – Av. Dr. Arnaldo 455 – sala 1363 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP. CEP: 01246-903. cesaris@plastica.fm.usp.br

DESENVOLVIMENTO DA PELE NO FETO

O processo de reparação cutânea fetal tem atraído a atenção de muitos pesquisadores de formação e especialidades diversificadas¹. A cura da ferida fetal é única e diferente de cura pós-natal, pois feridas da pele fetal reparam-se rapidamente sem formação de cicatrizes. Se tal fenômeno puder ser elucidado, servirá como um marco significativo no estudo da cicatrização de feridas. A aplicação terapêutica no tratamento das feridas e em doenças da cicatriz seria extremamente valiosa².

No embrião humano, a epiderme primitiva aparece no 20º dia de gestação. A epiderme então se desenvolve e se diferencia em camadas periderme e

basal durante 4ª e 8ª semanas de gestação. Durante este período, a derme embrionária é altamente celular. A epiderme fetal começa a se estratificar na 9ª semana, e o processo de queratinização tem início a partir da 14ª semana. Ao redor da 16ª semana de gestação a epiderme fetal já apresenta muitos dos componentes da epiderme adulta, a saber: uma camada de células basais, uma camada de células intermediárias, folículos pilosos, glândulas sudoríparas, e queratinização folicular. Durante este período, a derme começa a transição de seu estado altamente celular para uma estrutura mais fibrosa. Após 24 semanas de gestação, o desenvolvimento fetal da pele é caracterizado por rápido crescimento e maturação, assim, no nascimento, a pele neonatal é histologicamente indistinguível da pele de adultos³ (Figura 1).

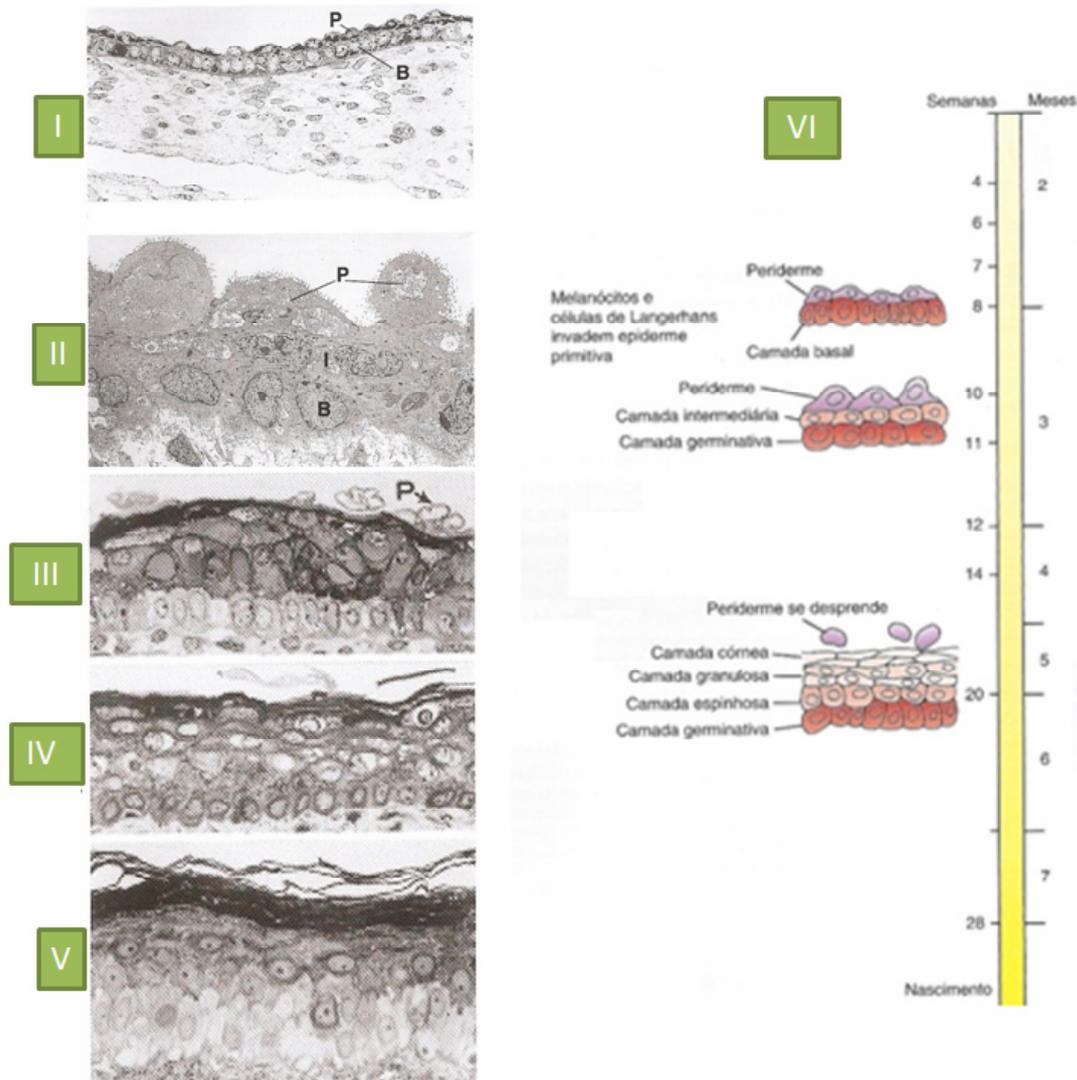


Figura 1. Microscopia da pele em desenvolvimento. Na oitava semana (I) podem-se observar a periderme (P) e a camada basal (B). Na décima primeira semana (II) a pele apresenta uma camada intermediária (I) entre a camada basal (B) e periderme (P). Durante a décima sétima semana (III) é visível o desprendimento da periderme (P) e na vigésima quarta (IV), pode-se observar o desenvolvimento das camadas córnea, granulosa e espinhosa. Na figura V há uma microscopia da pele adulta. No esquema da figura VI há uma correlação do tempo da gestação com o desenvolvimento da pele. (Adaptado de Schoenwolf et al.⁴)

Reparo de feridas

O processo de cura sem cicatriz depende tanto da idade gestacional do feto quanto do tamanho da ferida. Fetos humanos em fase precoce de gestação (< 24 semanas) curam feridas incisionais sem cicatriz, enquanto que fetos a partir deste período apresentam cicatrizes decorrentes dessa cura². Este fenômeno de transição também tem sido demonstrado em ovinos⁵, roedores⁶ e macacos⁷. O desenvolvimento de cicatrizes ocorre nas feridas em que são perdidos apêndices epidérmicos, porém o padrão de colágeno permanece reticular, como na pele íntegra. Na fase mais tardia da gestação, as feridas se comportam como no pós-natal: presença de cicatriz com desorganização das fibras de colágeno⁷.

Cass et al.⁸ e Horne et al.⁹ demonstraram que o tamanho da ferida também afeta o grau de reparação sem cicatriz. Fetos de ovelhas em fase precoce de gestação são capazes de curar feridas excisionais sem a formação de cicatriz, mas a ocorrência de cicatriz aumenta em feridas de mesmo tamanho feitas mais tardiamente na gestação.

Com a progressão do processo de cura, fibroblastos da ferida começam a sintetizar macromoléculas da matriz extracelular (MEC) e coordenar o remodelamento dessa matriz. Essas células parecem ser cruciais no reparo sem cicatriz. Uma série de estudos começou a definir as diferenças funcionais entre fibroblastos fetal e adulto. Primeiro, fibroblastos fetais sintetizam *in vitro* mais colágeno total que fibroblastos adultos. Até a 20^a semana de gestação, estas células também apresentam maior atividade de prolil-hidroxilase (enzima envolvida na síntese do colágeno) que fibroblastos em fase tardia da gestação ou fibroblastos adultos. Fibroblastos fetais também sintetizam maior proporção de colágeno tipo III e V do que fibroblastos adultos. Fibroblastos fetais são capazes de migrar mais rapidamente que fibroblastos adultos. Sua velocidade de migração aumenta durante a reparação, provavelmente alterando a deposição de colágeno e seu crosslink¹⁰.

O ácido hialurônico (AH), um componente importante da matriz extracelular fetal, estimula a migração de fibroblastos. Ao contrário de fibroblastos adultos, os fibroblastos fetais não diminuem a produção de AH durante sua proliferação. Alguns autores chegam a relacionar a capacidade de migração de fibroblastos fetais com o aumento na síntese de AH¹¹. Além disso, fibroblastos fetais têm de duas a quatro vezes mais receptores de AH que células adultas. O aumento da expressão desses receptores, no entanto, relaciona-se a maior fibroplasia em modelos de cicatrização humana e

de pele fetal de cordeiro¹². Estudos em andamento estão se concentrando na definição do mecanismo pelo qual o aumento do número de receptores de AH, o aumento da quantidade de AH na matriz fetal e o aumento da capacidade migratória do fibroblasto fetal se combinam para resultar no aumento da taxa e eficiência de cura fetal.

Fibroblastos têm participação fundamental na cicatrização de feridas e, expressando proteínas contráteis como α -actina de musculatura lisa, ganham motilidade e passam a ser denominados miofibroblastos. Estas células têm certas características clínicas da célula muscular lisa, e contribuem para a formação e contração de cicatrizes, no entanto, sua presença durante o processo de cura da ferida fetal é controversa. No adulto, miofibroblastos, parcialmente responsáveis pela contração da ferida, remodelamento da cicatriz e fibrose¹³, aparecem 5-7 dias após o traumatismo e persistem na ferida até que a matriz seja remodelada. Feridas excisionais em cordeiros com 75 dias de vida intra-uterina não têm miofibroblastos e nenhuma formação de cicatriz. Após 100 dias de gestação, miofibroblastos estão presentes e há formação de cicatrizes caso a pele seja ferida¹⁴. Estudos têm demonstrado que, no feto, miofibroblastos aparecem logo após o ferimento e depois desaparecem conforme o processo de cura progride¹⁵.

Diferenças entre a migração de fibroblastos fetais e adultos, a produção de MEC, e a diferenciação celular podem refletir modificações na sinalização celular. Fibroblastos de pele fetal de rato no início da gestação (fenótipo sem cicatriz) demonstraram padrões únicos de fosforilação tanto nos receptores de superfície celular quanto nas moléculas sinalizadoras intracelulares, quando comparados aos fibroblastos da pele de ratos adultos (fenótipo cicatriz)¹⁶.

A MEC desempenha papel crucial no reparo das feridas, alguns autores acreditam que componentes da matriz original podem contribuir para a cura fetal sem cicatriz. Várias diferenças entre MEC fetal e adulta têm sido descritas: primeiro, feridas fetais apresentam colágeno com padrão bem reticular que se confunde com aquele presente na derme não lesada ao redor da ferida. Segundo, além das diferenças arquitetônicas do colágeno de pele fetal, estas proteínas apresentam um tipo de colágeno diferente daquele existente na cicatrização da pele de adultos. Estudos em fetos de cordeiros sugerem que esta diferença na deposição de colágeno contribui para a cura sem cicatriz¹⁷.

Sabe-se que colágeno tipo I é a forma predominante na pele tanto fetal quanto adulta, porém, na pele humana fetal o colágeno tipo III representa 30% a 60% do total, enquanto que na pele

de adultos representa somente 10% a 20%. À medida que o feto se desenvolve, a proporção de colágenos vai se modificando até chegar àquela existente no adulto, fato relacionado à transição de reparação sem cicatriz à formação de cicatrizes. Colágenos tipo I, III, IV e V, estudados em feridas fetais de cordeiro, são rapidamente depositados aos 75, 100 e 120 dias de gestação, respectivamente⁵.

Duas semanas após o ferimento, a arquitetura do colágeno de feridas em fetos de 75 e 100 dias é idêntica àquela existente na derme sem ferimentos circundantes. No entanto, em fetos com 120 dias, uma cicatriz de colágeno denso está presente na ferida. Fibroblastos fetais também produzem mais colágeno III e V *in vitro* que fibroblastos adulto. Análise da deposição de colágeno em esponjas de acetato de polivinila (PVA) revelou aumento na deposição de colágeno, durante as primeiras fases de cura fetal em ovinos. Crosslinks de colágeno aumentam com a idade gestacional, concomitante à transição para fenótipo com cicatriz¹⁸.

O crosslink de colágeno aumenta a rigidez da matriz e está associado com cicatrizes mais maduras. Acredita-se que uma preponderância de colágeno não lincado na fase inicial da gestação possibilite a formação de uma matriz mais flexível, contribuindo assim para a reparação sem cicatriz. Além disso, o aumento da produção e regulação de colágeno tipo I e o rápido crosslink desse colágeno durante o reparo pós-natal podem contribuir para uma resposta mais rápida e, portanto, cicatricial, ao invés de um padrão de resposta mais lento e portanto regenerativo¹⁸.

As diferenças entre a produção de colágeno fetal e adulto podem resultar de interações com receptores celulares específicos de superfície dos fibroblastos. Fibras de colágeno ligam-se aos receptores de domínio discóide, uma família de tirosina quinases que regulam a proliferação celular, diferenciação e cicatrização de feridas. Chin et al.¹⁹ demonstraram que receptor-1 de domínio discóide (DDR1) é expresso, em grandes quantidades, na superfície de fibroblastos fetais no início da gestação e que essa expressão diminui com a idade gestacional. Em contraste, receptor-2 de domínio discóide (DDR2) tem expressão relativamente constante ao longo da gestação. Assim, a expressão diferencial de receptores de superfície celular pode modular a produção de colágeno e contribuir para as propriedades únicas da cicatrização de feridas fetais.

Moléculas de adesão celular (fibronectina e tenascina) e receptores de superfície celular (integrinas) surgem mais cedo na cicatrização da ferida fetal que em feridas de adultos, o que potencialmente permite uma mais rápida infiltração

celular na derme ferida e uma taxa mais rápida da migração de fibroblastos fetais²⁰. Durante o desenvolvimento, tenascina facilita a movimentação das células, e fibronectina celular facilita a ancoragem. Curiosamente, a fibronectina é depositada em maiores quantidades em feridas fetais quando comparadas a feridas do adulto. Fibronectina é depositada no prazo de 1 hora após a lesão em feridas fetais, neonatais e em ratos adultos. Porém, tenascina aparece depois de uma hora no feto, após 12 horas no recém-nascido, e depois de 24 horas no rato adulto. Assim, comparando-se o tempo da primeira aparição da tenascina e a taxa de cura percebe-se que esta é mais rápida no feto e mais lenta no adulto. As grandes quantidades de fibronectina fetal em feridas podem estimular adesão celular e ativação para reparação, enquanto que deposição rápida de tenascina estimula migração celular precoce. Em conjunto, estes fatores promovem rápida deposição de matriz e epitelização²⁰.

A derme fetal também é rica em glicosaminoglicanas. Em particular, AH está presente em altas concentrações no início da gestação. O ácido hialurônico regula a hidratação da MEC possibilitando a criação de espaços de 1000 a 10.000 vezes o seu volume próprio, o que permite que as células proliferem e evita contatos inibitórios. A matriz da ferida fetal contém uma abundância de AH que persiste por mais tempo na ferida fetal do que em feridas de adultos. Além disso, as feridas fetais contêm uma quantidade maior de fatores estimulantes da atividade de AH (HA stimulating activity - HASA) que feridas de adultos, sendo que os receptores de AH também são mais abundantes em células fetais do que em células adultas²¹. Além disso, experimentos recentes comparando fibroblastos humanos fetais e adultos mostraram expressão diferencial de sintases de ácido hialurônico, que são responsáveis pela produção de AH, em resposta às citocinas inflamatórias. Esta regulação diferencial pode, então, resultar em uma maior concentração de AH em feridas fetais que em feridas de indivíduos adultos, tornando a matriz da ferida fetal mais permissiva para a migração de fibroblastos e a reparação acelerada²².

Altos níveis de AH também podem contribuir para a diminuição de inflamação na ferida fetal. No sistema *in vitro*, a migração quimiotática e aleatória de leucócitos do sangue pode ser inibida por AH. A atividade fagocitária dos fagócitos mononucleares também é inibida por concentração relativamente baixa de AH (0,05 mg/ml). Portanto, AH exerce regulação sobre os processos biomecânicos, como na inflamação, através de sua capacidade de modificar a atividade das células envolvidas neste

tipo de resposta²³. A rede molecular de AH é capaz de excluir grandes moléculas, tais como fibrinogênio e outras proteínas, alterando o gradiente quimiotático e, assim, influenciando na magnitude e natureza da resposta inflamatória. Ácido hialurônico também serve como um removedor de radicais livres. Sugere-se que a presença de AH tem efeito físico sobre a matriz de fibrina que se forma. O ácido hialurônico também limita a formação de fibrina através da ligação à molécula de fibrinogênio, com a prevenção resultante da deposição excessiva de colágeno²³.

Uma vez que síntese e degradação destes componentes da matriz são necessárias para o reparo de feridas, as enzimas responsáveis pela quebra da matriz também podem diferir entre pele fetal e de adulto. Metaloproteinases de matriz (MMPs) compreendem uma família de proteinases que têm sido relacionadas à remodelação da MEC e cicatrização de feridas. Esta família inclui várias colagenases, gelatinases, e estromelisinases²⁴.

A ferida em cicatrização contém citocinas e fatores de crescimento. Entre estes, o fator de crescimento transformador beta (bTGF) tem sido mais amplamente estudado na cicatrização fetal. bTGF afeta todas as fases de cura e é marcadamente pró-fibrótico quando adicionado exogenamente às feridas fetais e de adultos. Há três isoformas de bTGF em seres humanos. b1TGF aumenta a expressão de gene de colágeno, deposição de proteínas e diminui a degradação da matriz através da inibição aumentada de MMPs via aumento da expressão de TIMPs. Além disso, aumenta a angiogênese e bTGF1 é quimiotático para fibroblastos e macrófagos²⁵. Shah et al.²⁶ trataram feridas de roedores adultos com anticorpos neutralizantes específicos para cada isoforma isolado ou em associação. A adição exógena de anticorpos neutralizantes anti-bTGF1 resultou em redução da resposta inflamatória e angiogênica, bem como na redução da deposição de matriz extracelular nas fases iniciais.

No processo de cicatrização sem cicatriz há uma maior proporção de MMP do que inibidores tissulares de metaloproteinases (tissue inhibitor of metalloproteinases - TIMP), favorecendo a remodelagem e o menor acúmulo de colágeno. Isto pode ser devido à diminuição da expressão da bTGF1, pois este fator diminui MMP e aumenta a expressão de TIMP, predispondo ao acúmulo de colágeno e cicatrizes.

No entanto, como a idade gestacional está associada à reparação sem cicatriz, são expressos baixos níveis de bTGF1 e níveis elevados de bTGF3. Em experimentos em feridas fetais, alta proporção de expressão bTGF3 / bTGF1 foi associada com a cura sem cicatriz, sugerindo que a proporção relativa de

cada isoforma seja crucial para este tipo de reparo²⁷. Ainda, a expressão da fibromodulina (moduladora de atividade de bTGF) diminui em função da idade gestacional na pele de rato, sugerindo um papel na transição do processo de reparação para o tipo cicatricial adulto. Por outro lado, decorina (proteoglicana moduladora de bTGF) foi expressa em níveis mais baixos em reparo sem cicatriz do que em feridas de adultos²⁸.

Outros fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), também mostram diferenças temporal e espacial sutis na cicatrização fetal²⁹. PDGF exógeno (fator mitógeno e quimiotático para fibroblastos) induz fibrose nas feridas fetais em coelho. Isoformas 2, 5, 7, 9 e 10 de FGF têm expressão diferencial em feridas sem cicatriz em comparação a feridas com cicatrizes³⁰.

Embora estes fatores de crescimento estejam claramente envolvidos na cicatrização de feridas fetais, nenhum deles parece ter participação tão grande como as isoformas bTGF. Recente interesse na angiogênese levou à investigação do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Constante et al.³¹ demonstraram que, no início da gestação, fluidos de ferida fetal em ovelhas continham níveis mais elevados de VEGF que fluidos de feridas em idade gestacional mais elevada. Estudos em ratos demonstraram aumento da expressão de VEGF durante o desenvolvimento normal da pele e aumento dramático dessa regulação durante o reparo de feridas fetais sem cicatriz em comparação à cicatrização de feridas em adultos³². Este alto nível de VEGF em feridas fetais pode aumentar a angiogênese e a permeabilidade vascular durante o início da reparação. Mais estudos são necessários para delinear o papel desempenhado pelo VEGF na cicatrização de ferida fetal. O uso da nicotina acelera a angiogênese e cicatrização de feridas no modelo do rato diabético. Por outro lado, é mostrado que endostatina, um inibidor da angiogênese, minimiza cicatrizes de feridas no rato³². É difícil interpretar esses resultados, dado que VEGF é expresso mais na reparação sem cicatriz. Portanto, o papel do VEGF nesse processo precisa ser melhor compreendido.

A pele fetal é relativamente hipóxica. A pO₂ tissular em fetos de cordeiro na metade do período gestacional é cerca de 16 mmHg, enquanto que no tecido adulto a pO₂ fica na faixa de 45-60 mmHg. A produção de bTGF1 por fibroblastos fetais pode ser bloqueada em condições de hipóxia³³. Concentrações de oxigênio fisiologicamente baixas na pele fetal aumentam hipóxia induzida por fator 1, que é um regulador transcricional potente de fatores de crescimento oxigênio-dependentes, tais como genes

VEGF e bTGF³⁴.

Em 2008, Kong et al.³⁵ identificaram pela primeira vez um grupo de células E-caderina positivas no sangue de ratos fetal e adulto, nomeando-as "células Dot". Células Dot têm formato de um pequeno ponto com um diâmetro entre 1 e 7µm. Sugere-se que as células Dot são células relativamente primitivas ou células-tronco por causa de seu tamanho pequeno e expressão de marcadores de células-tronco, como E-caderina, b1-integrina e CD34. A percentagem de células Dot no sangue fetal de ratos é mais de 20 vezes maior em comparação ao sangue de adultos. Células Dot migram para feridas e se diferenciam em células dérmicas, que liberam menos colágeno intersticial e reduzem cicatrizes. Transplante de células Dot para camundongos adultos cura as feridas da pele com menos cicatrizes devido à redução da alfa actina de músculo liso e expressão de colágeno no tecido de reparação. Estes resultados inferem que as células Dot são um componente não identificado anteriormente na reparação de feridas sem cicatriz.

Feridas fetais sem cicatriz têm menos infiltrado inflamatório, o que pode levar à melhoria no processo de cicatrização final. O processo inflamatório pode ser diminuído, em parte, devido à diminuição da degranulação plaquetária fetal e da agregação resultando em níveis mais baixos de quimioatrativos como bTGF e PDGF. Além disso, neutrófilos fetais podem não possuir capacidade quimiotática como neutrófilos de adultos³⁵. Ambas interleucinas (IL) -6 e IL-8, importantes na quimiotaxia e ativação de células inflamatórias, estão significativamente mais baixas no início do desenvolvimento fetal. Tratamento de feridas de camundongos adultos com IL-10, que tem efeito anti-inflamatório pela diminuição da produção de IL-6 e IL-8, reduz a inflamação e ajuda a produzir a cura sem cicatriz. Isto pode ter implicações terapêuticas em feridas humano adulto²⁹.

O saldo de citocinas no feto favorece expressão AH. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e fator de necrose tumoral alfa, que diminuem a expressão AH, são hipoexpressas nas feridas fetais, enquanto que em adultos há aumento dessas citocinas em resposta à cicatrização de feridas. Como mencionado anteriormente, HASA também contribui para a maior produção de AH na pele fetal.

Estudos recentes indicam que ACE (enzima conversora de angiotensina) aumentada pode participar na formação de cicatrizes cutâneas patológicas³⁶, sugerindo que os inibidores da ACE podem exercer um efeito anti-cicatriz. Além disso, os inibidores da ACE também retardam a função de Smad3, que desempenha um papel importante na fibrose induzida bTGF³⁷.

Genes homeobox são fatores de transcrição que estão envolvidos em eventos de padronização e especificação do tipo celular durante o desenvolvimento fetal. Genes humanos homeobox MSX-1, MSX-2, e MOX-1 são diferencialmente expressos no desenvolvimento da pele. Além disso, a reparação fetal sem cicatriz está associada à diminuição da expressão de HOXB13 e aumento de PRX-2³⁸. Assim, a ativação do PRX-2 é um importante estimulante para a geração de dérmica. Por outro lado, HOX-B13, que é fortemente expresso em pele normal a partir do segundo trimestre de gestação, é marcadamente diminuído em resposta a ferimentos. Desta forma, HOX-B13 pode ser um inibidor da proliferação dérmica, e sua expressão constante pode estar relacionada à manutenção de uma arquitetura estática dérmica ao invés de promover o crescimento dérmico³⁹.

Genes Hox, outro subgrupo de genes homeobox, codificam uma família de fatores de transcrição que são importantes reguladores da migração dos tecidos e diferenciação celular durante a embriogênese. Em estudo de 2005, Jain et al.⁴⁰ relataram o aumento da expressão de gene Hox-D8 em feridas excisionais ocasionadas na metade da gestação de ratos, quando comparadas às amostras de pele íntegra no mesmo período gestacional e feridas excisionais provocadas no final da gestação. Assim, os autores acreditam que esse gene pode ter efeitos anti-cicatriz na cicatrização da ferida fetal. Por outro lado, a expressão do gene Hox-D3 estava aumentada em ambas as feridas excisionais e amostras de pele íntegra obtidas na metade da gestação de ratos, em comparação com ratos no final do período gestacional. Portanto, acreditam os autores que este gene é de expressão constitutiva na pele de ratos na metade da gestação. É provável que fetos mamíferos tenham a capacidade de curar grandes defeitos da pele feitos no início da gestação, porque os genes de fatores de transcrição de padronização, tais como genes homeobox, são mais ativos no ambiente fetal. Como resultado, os pesquisadores levantaram a hipótese de que fatores de transcrição, como os dos genes homeobox, podem ser "o primeiro domínio" na cascata reguladora de reparação cutânea fetal³⁸. Como estes genes homeobox podem coordenar o reparo de feridas fetais sem cicatriz tem sido uma área de muito estudo. Vários possíveis alvos foram identificados, incluindo as regiões promotoras dos membros da superfamília bTGF, várias moléculas de adesão celular e proteínas da superfície celular, como as integrinas³⁸.

A pesquisa em cicatrização fetal é uma forma de se entenderem as causas da formação de cicatriz e como interferir na sua formação na vida adulta. Deste

modo, estes avanços na biologia do desenvolvimento começam a fornecer dados de como transformar o

mecanismo de regeneração fetal novamente ativo no adulto^{41,42}.

REFERÊNCIAS

- Besteiro JM. Cirurgia fetal intrauterina: mecanismo de cura de feridas cutâneas em coelhos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.
- Isaac C, Ladeira PRS, Rego FMP, Aldunate JCB, Ferreira MC. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. Rev Med (São Paulo). 2010;89(3/4):125-31.
- Lane AL. Human fetal skin development. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:487-91.
- Schoenwolf GC, et al. Larsen, embriologia humana. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.182,184.
- Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing. VI. Second and third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg*. 1990;25:63-9.
- Ihara S, Motobayashi Y, Nagao E, et al. Ontogenic transition of wound healing pattern in rat skin occurring at the fetal stage. *Development*. 1990;110:671-80.
- Lorenz HP, Whitby DJ, Longaker MT, et al. Fetal wound healing: the ontogeny of scar formation in the nonhuman primate. *Ann Surg*. 1993;21:391-6.
- Cass DL, Bullard KM, Sylvester KG, et al. Wound size and gestational age modulate scar formation in fetal wound repair. *J Pediatr Surg*. 1997;32:411-5.
- Horne RS, Hurley JV, Crowe DM, et al. Wound healing in the foetal sheep: a histological and electron microscope study. *Br J Plast Surg*. 1992;45:333-44.
- Schor SL, Schor AM, Rushton G, et al. Adult, foetal, and transformed fibroblasts display different migratory phenotypes on collagen gels: evidence for an isoformic transition during foetal development. *J Cell Sci*. 1985;73:221-34.
- Chen WY, Grant ME, Schor AM. Differences between adult and fetal fibroblasts in the regulation of hyaluronate synthesis: correlation with migratory activity. *J Cell Sci*. 1989;94:577-84.
- Lovvorn HN, Cass DL, Sylvester KG, et al. Hyaluronan receptor expression increases in fetal excisional skin wounds and correlates with fibroplasia. *J Pediatr Surg*. 1998;33:1062-9.
- Gabbiani G. The biology of the myofibroblast. *Kidney Int*. 1992;41:530-2.
- Estes JM, Vandenberg J, Adzick NS, et al. Phenotypic and functional features of myofibroblasts in sheep fetal wounds. *Differentiation*. 1994;56:173-81.
- Cass DL, Sylvester KG, Yang EY, et al. Myofibroblast association with scar formation and their absence in scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*. 1997;32:1017-21.
- Chin GS, Kim WJH, Lee TY, et al. Differential expression of receptor tyrosine kinases and Shc in fetal and adult rat fibroblasts: toward defining scarless versus scarring fibroblast phenotypes. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:972-9.
- Burd DAR, Longaker MT, Adzick NS, et al. Fetal wound healing in a large animal model: the deposition of collagen is confirmed. *Br J Plastic Surg*. 1990;43:571-7.
- Lovvorn HN, Cheung DT, Nimni ME, et al. Relative distribution and crosslinking of collagen distinguish fetal from adult sheep wound repair. *J Pediatr Surg*. 1999;34:218-23.
- Chin GS, Lee TY, Hsu M, et al. Discoidin domain receptors and their ligand, collagen, are temporally regulated in fetal rat fibroblasts in vitro. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:769-76.
- Cass DL, Bullard KM, Sylvester KG, et al. Epithelial integrin expression is rapidly upregulated in human fetal wound repair. *Surg Fórum*. 1995;47:765-7.
- Alaish SM, Yager D, Diegelmann RF, et al. Biology of fetal wound healing: hyaluronate receptor expression in fetal fibroblasts. *J Pediatr Surg*. 1994;29:1040-3.
- Kennedy CI, Diegelmann RF, Haynes JH, et al. Proinflammatory cytokines differentially regulate hyaluronan synthase isoforms in fetal and adult fibroblasts. *J Pediatr Surg*. 2000;35:874-9.
- Balazs EA, Larsen NE. Hyaluronan: aiming for perfect skin regeneration. In: Garg HG, Longaker MT, editors. Scarless wound healing. New York: Marcel Dekker; 2000. p.143-61.
- Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays*. 1992;14:455-63.
- Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor- β : recent progress and new challenges. *J Cell Biol*. 1992;119:1017-21.
- Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ. Neutralisation of TGF- β 1 and TGF- β 2 or exogenous addition of TGF- β 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Science*. 1995;108: 985-1002.
- Dang C, Beanes SR, Soo C, et al. A high ratio of TGF- β 3 to TGF- β 1 expression in wounds is associated with scarless repair [abstract]. *Wound Repair Regen*. 2001;9:153.
- Beanes S, Dang C, Soo C, et al. Down-regulation of decorin, a TGF β modulator, is associated with scarless fetal wound healing. *J Pediatr Surg*. 2001;36:1666-71.
- Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistochemical studies in fetal and adult wound healing. In: Adzick NS, Longaker MT, editors. Fetal wound healing. New

- York: Elsevier; 1992. p.161-76.
30. Dang C, Ting K, Soo C, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing current perspectives. *Clin Plast Surg*. 2003;30(1):13-23.
 31. Constant JS, Bullard KM, Hunt TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor in hypoxic fetal wounds. *Surg Forum*. 1997;48:519-21.
 32. Beanes S, Dang C, Soo C, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor in fetal wounds [abstract]. *Wound Repair Regen*. 2001;9:153.
 33. Shah M, Rorison P, Ferguson MWJ. The role of transforming growth factors-beta in cutaneous scarring. In: Garg HG, Longaker MT, editors. *Scarless wound healing*. New York: Marcel Dekker; 2000. p.213-27.
 34. Scheid A, Wenger RH, Schäffer L, et al. Physiologically low oxygen concentrations in fetal skin regulates hypoxiainducible factor 1 and transforming growth factor-beta3. *FASEB J*. 2002;16:411-3.
 35. Kong W, Li S, Longaker MT, Lorenz HP. Blood-derived small Dot cells reduce scar in wound healing. *Exp Cell Res*. 2008;314:1529-39.
 36. Morihara K, Takai S, Takenaka H, et al. Cutaneous tissue angiotensin-converting enzyme may participate in pathologic scar formation in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:251-7.
 37. Namazi H. ACE inhibitors: a novel treatment for neurofibroma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1538-9.
 38. Colwell A, Longaker M, Lorenz PH. Fetal wound healing. In: Falabella AF, Kirsner RS, editors. *Wound healing*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p.9-16.
 39. Chin GS, Stelnicki EJ, Gittes GK, Longaker MT. Characteristics of fetal wound repair. In: Garg HG, Longaker MT, eds. *Scarless Wound Healing*. New York: Marcel Dekker; 2000. p.239-63.
 40. Jain K, Sykes V, Kordula T, et al. Homeobox genes Hoxd3 and Hoxd8 are differentially expressed in fetal mouse excisional wounds. *J Surg Res*. 2008;148:45-8.
 41. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453:314-21.
 42. Martin P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276:75-81.

Artigo recebido em: 07/01/2011

Artigo aceito em: 15/03/2011