

BIOMARCADORES HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS FASES DA CICATRIZAÇÃO EPITELIAL

Maira Lenina Pontes Bouty

maira_bouty@hotmail.com

Área Temática: Biomedicina

RESUMO

Introdução: A cicatrização é um processo biológico complexo e dinâmico, organizado em quatro fases: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento, nas quais ocorrem eventos celulares e moleculares específicos para a restauração da pele. Nessa perspectiva, os biomarcadores histológicos desempenham papel central na identificação dessas etapas, permitindo reconhecer alterações como infiltrado inflamatório, angiogênese, proliferação celular e remodelação da matriz extracelular, o que amplia a compreensão do reparo tecidual.

Objetivo: Descrever os principais biomarcadores histológicos envolvidos na cicatrização epitelial e sua relação com as fases do reparo tecidual. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa, com buscas nas bases PubMed, SciELO e Google Scholar usando os descritores “wound healing” e “histological biomarkers”, sem recorte temporal ou de idioma. Foram incluídos estudos de qualquer delineamento, desde que o texto completo abordasse marcadores histológicos, imuno-histoquímicos ou imunológicos relacionados à cicatrização epitelial, e excluídos os estudos voltados a outros tecidos. **Resultados e Discussão:** Os resultados mostraram que os biomarcadores histológicos acompanham cada fase do processo de cicatrização, refletindo as mudanças celulares e estruturais de cada etapa. Na hemostasia, destacam-se a agregação plaquetária e a matriz provisória formada por fibrina, fibronectina, vitronectina e trombospodinas. Na fase inflamatória, predominam neutrófilos e macrófagos, com expressão de CD14, CD68 e IL-8. Já na fase proliferativa, observam-se marcadores de proliferação e reepitelização, como FGF, Ki-67 e α -SMA, além de sinais de angiogênese, como VEGF e CD34. No remodelamento, TGF- β , MMPs e TIMPs assumem papel central na reorganização da matriz extracelular e na substituição do colágeno tipo III por colágeno tipo I. Em conjunto, os achados indicam que esses biomarcadores permitem compreender a dinâmica do reparo tecidual e avaliar a progressão da cicatrização com maior precisão. **Conclusão:** As evidências indicam que os biomarcadores histológicos acompanham de forma específica as diferentes fases do reparo tecidual, permitindo avaliar a evolução da cicatrização e a qualidade da regeneração.

Palavras-chave: Cicatrização, Biomarcadores histológicos.

1 INTRODUÇÃO

A cicatrização é um processo complexo e coordenado que envolve eventos celulares e moleculares, geralmente dividida em quatro fases: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento, que culminam na restauração parcial ou completa da integridade dérmica e da funcionalidade epitelial (Fernández-Guarino et al., 2023; Du et al., 2026). É de grande importância avaliar, em nível histológico, os eventos nas diferentes fases da cicatrização, uma vez que a avaliação histológica permite identificar biomarcadores específicos em cada etapa do processo de reparação da pele (Muñoz-Torres et al., 2025).

Nesse cenário, os biomarcadores histológicos emergem como ferramentas essenciais para a delimitação precisa das fases reparativas (Ahmed et al., 2026), assim como para a identificação de desfechos terapêuticos. Nos últimos anos, diferentes abordagens terapêuticas surgiram como adjuvantes promissores no tratamento de feridas, particularmente em lesões crônicas e de difícil cicatrização, estudos experimentais vêm sendo conduzidos para avaliar a eficácia dessas terapias (Du et al., 2026).

Dessa maneira, o presente trabalho tem por objetivo descrever os principais biomarcadores histológicos envolvidos na cicatrização epitelial e sua relação com as fases do reparo tecidual.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual as buscas foram realizadas nas bases Pubmed, Scielo e Google Scholar, utilizando os descritores em inglês “wound healing” e “histological biomarkers”.

Foram incluídos estudos de qualquer delineamento, desde que o texto completo abordasse marcadores histológicos, imuno-histoquímicos ou imunológicos relacionados à cicatrização epitelial, sem recorte temporal ou de idioma. Foram excluídos estudos que abordavam marcadores histológicos, imuno-histoquímicos ou imunológicos relacionados a outros tipos de tecidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 10 estudos nesta revisão, sendo o tipo de estudo predominante a revisão da literatura, conforme apresentado no quadro 1.

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos.

Autor/ano	Tipo de estudo	Principais marcadores
LEE et al., 2017	Estudo experimental	α -SMA, TGF- β , Ki-67, CD34, PCNA
ELLIS et al., 2018	Revisão de literatura	CD68, Ki-67, IL-1 β , TNF- α , TGF- β , VEGF
BALBINO et al., 2005	Revisão de literatura	Colágeno tipos I e III, fibronectina, TGF- β , FGF, VEGF, IL-10, α -SMA (miofibroblastos)
KHALAF et al., 2019	Estudo experimental	CD68, α -SMA, VEGF, TGF- β 1
GONZALEZ et al., 2016	Revisão de literatura	IL-1, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , MCP-1, PDGF, VEGF, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, colágeno I/III, fibronectina, α -SMA
AHMED et al., 2026	Revisão de literatura	Fibronectina, CD62p, fator VIII, TNF- α , CD14, CD68, MPO, IL-8, MCP-1, MIP-1 α , ORP150, VEGF, colágenos, MMPs, TGF- β
FERRANDIZ et al., 2023	Revisão de literatura	CD14, CD68, IL-8, MMP-9, colágeno III
CONCEIÇÃO et al., 2022	Artigo experimental	α -SMA, TGF- β , Colágeno I/III, MMP-9, VEGF, Ki-67, S100A4, FGF
MUÑOZ-TORRES et al., 2025	Revisão de literatura	Tgf- β , colágeno I e III, MMP-2, MMP-9, IL-1, IL-6, TNf- α , VEGF, PDGF, Ki-67, PCNA
DU ET AL., 2026	Estudo experimental	CD68, MMP-2, MMP-9, MMP-2, IL-1 β , IL-6, TNF- α , colágeno

A análise dos 10 estudos selecionados nesta revisão demonstrou que os biomarcadores histológicos desempenham papel essencial na identificação e diferenciação das fases do processo de cicatrização. Observou-se que a expressão e a organização desses marcadores variam de acordo com a progressão do reparo tecidual, refletindo alterações celulares e estruturais específicas em cada etapa. Para melhor compreensão, os achados foram organizados conforme as fases da cicatrização e os diferentes grupos de biomarcadores, permitindo uma análise integrada dos eventos histológicos ao longo do processo.

3.1 Fase hemostática

Os eventos iniciais do processo de reparo estão voltados para o tamponamento dos vasos, promovendo vasoconstrição. Essa fase é marcada por biomarcadores hemostáticos, representados pela agregação plaquetária, formando um trombo rico em plaquetas, que rapidamente é infiltrado pela fibrina, transformando-se em um trombo fibrinoso. Essa fase também é caracterizada pela presença de fibronectina, vitronectina e trombospondinas, que são biomarcadores da matriz extracelular provisória. Esses elementos são responsáveis por fornecer uma matriz preliminar que dará suporte à migração das células envolvidas no desencadeamento do processo de reparo (Balbino et al., 2005).

3.2 Fase inflamatória

Feridas intermediárias, com período de um a dez dias, estão associadas à fenotipagem de células imunes e à expressão de mediadores inflamatórios, incluindo CD14, CD68 e interleucina-8 (IL-8), conforme evidenciado por Ahmed et al. (2026). Na fase inflamatória da cicatrização, o principal achado histológico é o infiltrado celular, inicialmente composto por neutrófilos, responsáveis pela eliminação de patógenos, seguido pela chegada de macrófagos, que atuam na remoção de tecido necrótico (Ellis et al., 2018).

3.3 Fase proliferativa

A fase proliferativa é definida pelo aumento de biomarcadores relacionados à proliferação e à reepitelização, como FGF, Ki-67 e α -SMA, que evidenciam a atuação de fibroblastos e queratinócitos na restauração epitelial. Observa-se também a presença de biomarcadores de angiogênese, como VEGF e CD34, que indicam o processo de neovascularização (Conceição et al., 2022; Lee et al., 2017; Khalaf et al., 2019).

3.4 Fase de remodelamento

No remodelamento, marcadores de estágio avançado surgem, como o TGF- β , responsável pela substituição progressiva do colágeno tipo III pelo colágeno tipo I, que confere maior resistência ao tecido lesionado. Há também a expressão de MMPs e TIMPs, que desempenham um papel crucial na remodelação da matriz extracelular (Ferrándiz et al., 2023; Gonzalez et al., 2016).

Em síntese, os resultados demonstram que os biomarcadores histológicos refletem, de forma integrada, a complexidade e a dinamicidade do processo cicatricial, com variações específicas nas diferentes fases do reparo tecidual.

4 CONCLUSÃO

As evidências mostram que diferentes biomarcadores histológicos se distribuem de forma específica ao longo das fases do reparo tecidual, entre os principais marcadores associados a esse processo destacam-se infiltrado inflamatório, fibroblastos, miofibroblastos, colágeno I e III, TGF- β , VEGF, α -SMA, CD68 e MMPs, os quais permitem avaliar a evolução do reparo e a qualidade da regeneração.

Apesar disso, limitações relacionadas à variabilidade dos métodos e à ausência de padronização na avaliação histológica ainda dificultam a comparação entre os estudos. Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de pesquisas mais robustas e padronizadas, que integrem esses biomarcadores a desfechos clínicos, ampliando sua aplicabilidade e contribuindo para avanços no diagnóstico e nas estratégias terapêuticas em cicatrização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, A. E. et al. Biomarcadores histológicos e imuno-histoquímicos para estimativa da idade da ferida na pele humana: uma revisão sistemática. *Cureus*, [S. l.], v. 18, n. 1, e100607, 2026. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.100607>.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R.. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 1, p. 27–51, jan. 2005. DOI: doi.org/10.1590/S1516-93322005000100004

CONCEIÇÃO, M. et al. Histological, immunohistochemical and antioxidant analysis of skin wound healing influenced by the topical application of Brazilian red propolis. *Antioxidants*, [S. l.], v. 11, p. 2188, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11112188>.

DU, J. et al. Assessment of inflammatory biomarkers and their correlation with wound healing status following application of chitosan hydrogel with PRP. *Microbial Pathogenesis*, [S. l.], v. 210, p. 108146, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.108146>.

ELLIS, S.; LIN, E. J.; TARTAR, D. Immunology of wound healing. *Current Dermatology Reports*, [S. l.], v. 7, p. 350–358, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>.

FERNÁNDEZ-GUARINO, M.; HERNÁNDEZ-BULE, M. L.; BACCI, S. Cellular and molecular processes in wound healing. *Biomedicines*, [S. l.], v. 11, p. 2526, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>.

GONZALEZ, A. C. et al. Wound healing: a literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 91, n. 5, p. 614–620, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>.

KHALAF, A. A. et al. Histopathological, immunohistochemical and molecular studies for determination of wound age and vitality in rats. *International Wound Journal*, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 1416–1425, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.13206>.

LEE, Pedro et al. Stimulation of hair follicle stem cell proliferation through an IL-1 dependent activation of $\gamma\delta\gamma\delta$ T-cells. *eLife*, v. 6, e28875, 2017. DOI: 10.7554/eLife.28875.

MUÑOZ-TORRES, J. R. et al. HEALS-A and GRADES: new histological and clinical scales for evaluation of skin regeneration in murine wound healing models. *Diagnostics*, [S. l.], v. 15, p. 387, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics150303>.