

**SENESCÊNCIA DE  
FIBROBLASTOS E  
REMODELAMENTO DA  
MATRIZ EXTRACELULAR NA  
CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA:  
POTENCIAL DE  
BIOMARCADORES  
MOLECULARES NA  
IDENTIFICAÇÃO PRECOCE  
DE FERIDAS COM RISCO DE  
CRONIFICAÇÃO**

**FIBROBLAST SENESCENCE AND EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING  
IN CUTANEOUS WOUND HEALING: POTENTIAL OF MOLECULAR  
BIOMARKERS FOR EARLY IDENTIFICATION OF WOUNDS AT RISK OF  
CHRONICITY**

Karina Cristina de Oliveira Silva Soares<sup>1</sup>

Inês Aparecida de Fátima da Silva Ferraz<sup>2</sup>

Angelique Apolinário Marcelino<sup>3</sup>

Daniele de Sousa Silva<sup>4</sup>

Carlos Ruiz da Silva<sup>5</sup>

---

## RESUMO

A cicatrização cutânea depende de interações temporais entre fibroblastos, células imunes, microcirculação e matriz extracelular. A senescência celular transitória pode favorecer a reparação; sua persistência, em contrapartida, tem sido associada à inflamação prolongada, à desorganização proteolítica e à perda de capacidade regenerativa. Este artigo analisa criticamente o papel da senescência de fibroblastos no remodelamento matricial e investiga o potencial de biomarcadores moleculares para reconhecer, precocemente, feridas com risco de não cicatrização. Foi desenvolvida revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa, baseada em literatura científica identificável, sem dados clínicos originais nem estimativas de desempenho diagnóstico próprias. São discutidos p16, p21, atividade de beta-galactosidase associada à senescência, mediadores do fenótipo secretor associado à senescência, metaloproteinases e seus inibidores, mediadores inflamatórios e marcadores de estresse oxidativo. Evidências experimentais sustentam a dualidade funcional da senescência, enquanto revisões clínicas sobre fluido de feridas apontam interesse especial nas metaloproteinases, sobretudo MMP-9, mas registram heterogeneidade metodológica e ausência de limiares prognósticos universalmente validados. Conclui-se que painéis multiparamétricos integrados à avaliação clínica podem ser promissores, desde que validados prospectivamente por tipo de ferida, temporalidade, acurácia e utilidade decisória.

**Palavras-chave:** Senescência celular; Fibroblastos; Cicatrização de feridas; Matriz extracelular; Metaloproteinases; Biomarcadores.

## ABSTRACT

Cutaneous wound healing depends on temporally coordinated interactions among fibroblasts, immune cells, microcirculation and

the extracellular matrix. Transient cellular senescence may support tissue repair, whereas persistent senescence has been associated with prolonged inflammation, proteolytic dysregulation and impaired regenerative capacity. This paper critically examines fibroblast senescence in matrix remodeling and the potential of molecular biomarkers for early identification of wounds at risk of non-healing. A qualitative systematized review with narrative synthesis was conducted using identifiable scientific literature, without original clinical datasets or independently estimated diagnostic performance. The discussion includes p16, p21, senescence-associated beta-galactosidase, senescence-associated secretory phenotype mediators, matrix metalloproteinases and their inhibitors, inflammatory cytokines and oxidative stress indicators. Experimental evidence supports context-dependent beneficial and detrimental roles of senescence. Clinical evidence on wound exudate highlights the promise of metalloproteinases, particularly MMP-9, while revealing substantial methodological heterogeneity and a lack of universally validated prognostic thresholds. Multiparametric panels combined with clinical assessment deserve prospective validation addressing wound type, timing, diagnostic accuracy and actual impact on clinical decisions.

**Keywords:** Cellular senescence; Fibroblasts; Wound healing; Extracellular matrix; Metalloproteinases; Biomarkers.

## 1. INTRODUÇÃO

A cicatrização da pele envolve a restauração de uma barreira que, ao mesmo tempo, precisa apresentar integridade mecânica, controle da exposição microbiana e capacidade de acomodar movimento. Feridas que não evoluem de forma esperada produzem sofrimento, limitações funcionais, custos assistenciais e maior complexidade

terapêutica. A expressão cronificação não descreve uma entidade biológica única: úlceras venosas, feridas relacionadas ao diabetes, lesões por pressão e outras condições compartilham atraso de reparação, mas diferem em causas e fisiopatologia. Identificar precocemente trajetórias desfavoráveis exige instrumentos que complementem a observação do leito da ferida sem apagar a importância da etiologia. Como referencial para essa distinção, Rodrigues et al. (2019) descrevem a cicatrização como um processo de coordenação espacial e temporal entre populações celulares, no qual uma interrupção pode afetar fases posteriores. O raciocínio prognóstico deve partir dessa interdependência e também reconhecer que a definição de ferida de difícil cicatrização varia com sua etiologia. Uma alteração molecular detectada após meses de lesão, embora informativa sobre o estado atual do tecido, não demonstra necessariamente que o mesmo sinal teria permitido prever a evolução quando a lesão era recente.

A transição entre reparação coordenada e persistência inflamatória não pode ser explicada por um único mediador. Os fibroblastos respondem a sinais imunes, tensão mecânica, oxigenação e componentes de matriz; por sua vez, secretam proteínas estruturais e moléculas reguladoras que condicionam o comportamento das demais células. Quando a arquitetura extracelular se fragmenta, as células deixam de receber pistas mecânicas adequadas e podem assumir fenótipos distintos dos observados em tecidos íntegros. A hipótese de que senescência persistente participe desse circuito interessa à biologia e ao desenvolvimento de biomarcadores. A literatura experimental favorece uma compreensão relacional dessa dinâmica: uma mesma via pode participar do recrutamento inicial de células e, quando persistente, colaborar com um microambiente de reparação deficiente. Essa possibilidade não permite deduzir o

comportamento de todo fibroblasto a partir de proteínas isoladas. O consenso sobre senescência de Gorgoulis et al. (2019) recomenda caracterizar estados celulares por combinações de indicadores, e não por uma única reação de coloração. Para a pesquisa de feridas, essa precaução deve ser conjugada com medidas clínicas realizadas em momentos definidos.

O objetivo geral consiste em analisar de que maneira alterações de senescência fibroblástica e de metabolismo matricial poderiam contribuir para reconhecer feridas com maior risco de evolução prolongada. Como objetivos específicos, investigam-se a natureza temporal da senescência, as famílias de marcadores candidatos, diferenças entre evidência mecanística e predição clínica, limitações de coleta e estratégias para validação. A pergunta norteadora é se conjuntos de sinais moleculares conseguem acrescentar informação prognóstica à avaliação clínica e modificar decisões em tempo útil, de maneira segura e reprodutível. A investigação foi orientada pela comparação de estudos mecanísticos, séries clínicas e revisões com diferentes desfechos. Não se presume que o estudo de marcadores secretados represente a mensuração direta de fibroblastos senescentes: em geral, há contribuição de diferentes populações celulares. Uma proposta de rastreamento precisaria indicar em qual momento da assistência o resultado seria conhecido, qual conduta poderia mudar e o que representaria um falso alarme. Essa delimitação evita transformar potencial biotecnológico em afirmação de utilidade comprovada e define a contribuição crítica da presente revisão.

## **2. METODOLOGIA**

O trabalho consiste em revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa. Foram consultadas publicações científicas identificáveis disponíveis em portais de periódicos e registros biomédicos, com ênfase em estudos experimentais sobre senescência e reparação, revisões sobre feridas crônicas e revisões sistemáticas de marcadores do fluido de feridas. Os eixos de leitura compreenderam senescência de fibroblastos, matriz extracelular, proteólise, inflamação, p16, p21, MMP-9, TIMP, fenótipo secretor associado à senescência e validação prognóstica. O método foi desenhado para comparação crítica, e não para cálculo de efeito combinado. A consulta e a verificação bibliográfica para esta versão incluíram registros indexados no PubMed, páginas de periódicos e textos científicos de acesso público, com checagem de autoria, ano, título e identificadores persistentes das fontes efetivamente citadas. Foram confrontadas publicações que abordam cicatrização celular, consenso de senescência, marcadores de exsudato, prognóstico clínico e modelos de predição. Não se construiu uma base completa de registros de busca, nem foram realizadas seleção dupla, avaliação padronizada de risco de viés ou extração quantitativa. Por essa razão, o trabalho não se apresenta como revisão sistemática formal.

Foram priorizadas fontes com pertinência explícita ao mecanismo ou ao desfecho estudado. Resultados em modelos animais ou celulares foram usados para discutir plausibilidade, não apresentados como demonstração de sensibilidade, especificidade ou benefício clínico em pacientes. Revisões de marcadores em úlceras de pé relacionadas ao diabetes foram tratadas como evidência referente àquele contexto específico, sem extrapolação automática para todas as feridas. Não foi executada triagem bibliográfica com registro integral de identificação e exclusão de documentos, razão pela qual não são apresentados fluxogramas

PRISMA ou números fictícios de seleção. Essa decisão metodológica torna necessário explicitar o alcance de cada classe de evidência. Demaria et al. (2014) investigaram mecanismos de reparação em modelos experimentais, enquanto Yu et al. (2024) avaliaram associações entre achados de biópsia e tempo de cicatrização em uma coorte clínica. Os desenhos respondem a perguntas diferentes; nenhum, isoladamente, determina um teste de triagem universal. A presente síntese analisa consistência biológica, plausibilidade de aplicação e limites de generalização, sem gerar estimativas novas de sensibilidade, especificidade, risco relativo ou valor preditivo.

A síntese utilizou análise por domínios: biologia temporal da senescência; deposição e degradação da matriz; famílias de marcadores; amostragem e plataformas analíticas; relação com características clínicas; e requisitos de implementação. Como limitações, reconhecem-se heterogeneidade de definição da cronificação, diferenças entre ensaios, variação temporal dos marcadores e ausência de avaliação formal de risco de viés de cada estudo primário. A interpretação, portanto, produz proposições fundamentadas para pesquisa translacional, não protocolo clínico validado. O contraste entre resultados foi conduzido pelo tipo de material estudado, momento de obtenção das amostras, etiologia das lesões, definição do desfecho e natureza das medidas. Dados ausentes sobre esses elementos não foram preenchidos por inferência. Recomendações metodológicas para modelos prognósticos, como o TRIPOD+AI (Collins et al., 2024), foram usadas somente para discutir exigências futuras de relato transparente, e não para atribuir ao presente texto uma validação inexistente. O objetivo da síntese é formular problemas verificáveis e identificar lacunas relevantes à prática clínica.

### **3. FASES DA CICATRIZAÇÃO E CONTINUIDADE BIOLÓGICA**

A organização clássica da cicatrização em hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento tem utilidade didática, mas tais fases se sobrepõem. Após a lesão, sinais derivados de plaquetas, matriz provisória e células inflamatórias orientam recrutamento, formação de novos vasos, migração de queratinócitos e ativação de fibroblastos. A temporalidade importa porque determinado mediador pode ser necessário nas horas iniciais e indesejável caso permaneça elevado. Uma aferição isolada fora do contexto temporal frequentemente produz interpretação ambígua. No início do reparo, sinais plaquetários e mediadores inflamatórios condicionam a migração celular, enquanto a formação de tecido de granulação e a reepitelização dependem de angiogênese, migração de queratinócitos e reorganização da matriz. Rodrigues et al. (2019) demonstram, em revisão abrangente, que esses acontecimentos não são etapas rigidamente separadas. Consequentemente, uma concentração elevada de determinada citocina pode ser compatível com reparação normal no período inicial e merecer interpretação distinta em uma lesão de longa duração. A dimensão temporal integra a própria definição de biomarcador de risco.

O fibroblasto não constitui população homogênea. Subpopulações apresentam diferenças de localização, resposta a citocinas, produção de colágeno e predisposição à contração. A diferenciação em miofibroblastos contribui para aproximar bordas e organizar a matriz provisória; persistência excessiva desse fenótipo, contudo, pode favorecer cicatrização patológica. A cicatrização bem-sucedida requer balanço entre construção e remoção de material, de modo que o objetivo biológico não é produzir a maior quantidade possível de matriz, mas estabelecer uma estrutura funcional. Essa

diversidade implica avaliar em qual compartimento dérmico as células foram identificadas e qual propriedade matricial foi mensurada. Uma mesma amostra pode conter fibroblastos com capacidade de síntese preservada e outras populações sob estresse persistente; médias globais de expressão mascaram essa heterogeneidade. Os estudos celulares discutidos por Rodrigues et al. (2019) ajudam a contextualizar tal complexidade, embora não ofereçam um painel clínico padronizado para distinguir subpopulações em feridas individuais. A pesquisa translacional deve associar distribuição espacial, marcadores funcionais e trajetória de fechamento, sem presumir equivalência entre esses níveis.

Fatores sistêmicos alteram a trajetória de reparação: insuficiência vascular, hiperglicemia, pressão persistente, edema, neuropatia e infecção modificam disponibilidade de oxigênio e nutrientes. A hipótese molecular só se torna clinicamente útil se for analisada sobre essas condições. Uma ferida pode apresentar marcadores inflamatórios elevados em consequência de uma causa reversível ainda não tratada; classificar esse perfil como predisposição intrínseca à cronificação sem considerar o problema vascular ou mecânico seria reducionista. Há, portanto, uma hierarquia clínica importante: a identificação da causa e o manejo das condições que impedem perfusão ou proteção mecânica precedem interpretações moleculares experimentais. Uma assinatura de inflamação pode refletir pressão mantida ou infecção não reconhecida; seu desaparecimento após a correção desses fatores seria diferente de uma predisposição celular persistente. Modelos longitudinais deverão registrar quando as condutas etiológicas ocorreram, evitando comparar amostras sob tratamentos radicalmente diversos como se resultassem do mesmo processo. O biomarcador ganha

valor quando acrescenta informação às variáveis clínicas já disponíveis.

#### **4. SENESCÊNCIA CELULAR: FENÔMENO PROTETOR E RISCO DE PERSISTÊNCIA**

Senescência celular descreve estados de interrupção relativamente estável do ciclo celular acompanhados de alterações metabólicas e secretórias. Não equivale simplesmente a envelhecimento cronológico, tampouco se identifica por um único marcador universal. Danos no DNA, encurtamento telomérico, estresse oxidativo e sinais oncogênicos podem contribuir para sua instalação. No tecido lesionado, respostas transitórias desse tipo podem limitar proliferação desordenada e auxiliar a coordenação da reparação, razão pela qual se deve evitar caracterizar toda célula senescente como prejudicial. As diretrizes de identificação molecular propostas por Gorgoulis et al. (2019) evidenciam que a parada proliferativa, os sinais de dano e as alterações secretórias não se apresentam necessariamente em combinação idêntica em todos os tecidos. Portanto, p16 e p21 devem ser interpretados em associação a localização celular, proliferação e outros indicadores, com técnicas adequadas. Essa exigência é particularmente relevante para o tecido lesionado, no qual células temporariamente fora do ciclo proliferativo não representam de forma automática senescência patológica. A hipótese central é a persistência disfuncional, e não qualquer ocorrência de parada celular.

Em modelos murinos, Demaria et al. (2014) observaram que células senescentes participam de etapas precoces da cicatrização e que sua secreção de PDGF-AA favorece diferenciação de miofibroblastos e fechamento da ferida. A remoção experimental dessas células

prejudicou a velocidade de fechamento em condições investigadas. Esse resultado fornece uma advertência mecanística: uma intervenção que reduza indiscriminadamente sinais de senescência pode interferir em funções reparadoras fisiológicas. Não se deve convertê-lo em recomendação terapêutica direta para humanos. O estudo de Demaria et al. (2014) é especialmente útil por introduzir uma intervenção experimental que modifica o curso do reparo, aproximando a hipótese de uma relação mecanística. Ainda assim, os resultados foram obtidos em condições específicas e não demonstram que a manutenção indiscriminada de células senescentes favoreça feridas humanas crônicas. A tradução para pacientes exige considerar duração, tipo de lesão e diferenças da biologia cutânea. A atividade reparadora dependente de PDGF-AA no período inicial não exclui que sinais secretórios prolongados tenham consequências adversas em um ambiente de inflamação persistente.

Em contrapartida, revisões sobre feridas crônicas descrevem a possibilidade de acumulação de células com fenótipo senescente, menor resposta proliferativa e produção mantida de mediadores inflamatórios e proteases. A questão decisiva passa a ser duração, contexto tecidual, população celular e capacidade de remoção. Um teste prognóstico ideal teria de distinguir a senescência transitória que integra a cura daquela associada à manutenção de um microambiente disfuncional, algo que marcadores isolados ainda não demonstraram fazer com confiabilidade clínica suficiente (Wang; Shi, 2020). Dados humanos começam a oferecer uma ponte entre a hipótese molecular e desfechos acompanhados no tempo. Em estudo com 79 pessoas com feridas crônicas, Yu et al. (2024) encontraram associação entre maior expressão de CDKN1A, que codifica p21, e maior tempo até cicatrização; observaram ainda maior

positividade para p16 em contextos específicos, incluindo feridas relacionadas ao diabetes. A investigação, contudo, envolveu uma amostra limitada de um centro e não estabeleceu desempenho diagnóstico validado. Seu principal valor é justificar hipóteses prospectivas, com seleção apropriada de participantes antes da estagnação clínica.

## **5. FIBROBLASTOS, MECANOTRANSDUÇÃO E MEMÓRIA MATRICIAL**

Fibroblastos percebem propriedades mecânicas de seu entorno por meio de adesões celulares e sistemas de sinalização. Rigidez, disposição fibrilar e ligações cruzadas da matriz interferem na maneira como tais células produzem componentes extracelulares. O tecido fragmentado pode oferecer estímulos incompatíveis com a síntese ordenada, contribuindo para um circuito em que matriz alterada induz comportamento celular disfuncional e este aprofunda a perda de integridade estrutural. A observação desse circuito em estudos mecanísticos não significa, entretanto, que exista uma medida clínica simples de sua intensidade. A mecanotransdução permite compreender por que a mesma quantidade de colágeno pode produzir propriedades funcionais distintas conforme orientação, conexão e rigidez das fibras. Em feridas submetidas a tensão desigual, os fibroblastos recebem sinais espaciais heterogêneos e podem responder de maneira variável à matriz provisória. A revisão de Rodrigues et al. (2019) oferece base para integrar forças mecânicas e comunicação celular à cicatrização, mas a mensuração clínica desse processo permanece complexa. Um possível biomarcador circulante não pode substituir, por si, a análise local de deformação, vascularização e organização tecidual.

Processos de estresse replicativo e inflamatório podem reduzir a capacidade de resposta fibroblástica a fatores de crescimento. Em feridas crônicas, a literatura registra diminuição de respostas celulares e presença de níveis elevados de proteases que podem degradar proteínas reguladoras. Com isso, o problema não é apenas insuficiência de síntese de colágeno, mas dificuldade em conservar sinais necessários à construção do tecido. A escolha de biomarcadores deve contemplar tanto formação quanto degradação, acompanhadas do estado de vascularização e da inflamação. Nesse cenário, a concentração de um produto de degradação pode refletir simultaneamente dano matricial, atividade imune e tentativa de renovação. Diferenciar essas possibilidades requer considerar a atividade das proteases, a presença de inibidores e os intervalos entre coletas. Kandhwal et al. (2022) descrevem funções fisiológicas e patológicas das metaloproteinases, reforçando que a interpretação depende do balanço entre produção e remoção de matriz. O uso de p21 como marcador adicional pode ser investigado, mas sua contribuição independente deve ser demonstrada em dados clínicos e não apenas postulada a partir do mecanismo celular.

A heterogeneidade espacial importa: bordas, centro, tecido de granulação e pele perilesional podem apresentar composições celulares distintas. Uma amostra obtida na periferia não equivale a exsudato recolhido do leito e tampouco representa o estado biológico da ferida inteira. Estudos que pretendem vincular senescência ao prognóstico precisam descrever o local da coleta, a profundidade, a preparação e a razão de selecionar determinada população celular. Sem essa padronização, a variabilidade de amostragem pode parecer sinal biológico. Atribuir um sinal de senescência especificamente ao fibroblasto requer evidência de

colocalização com marcadores de linhagem e não somente a quantificação do gene na amostra inteira. Uma biópsia da margem pode conter queratinócitos, vasos e células imunes com expressões concorrentes. Yu et al. (2024) empregaram métodos histológicos e moleculares em feridas humanas, ilustrando possibilidades e limites dessa aproximação. Estudos futuros precisam relatar a proporção de amostras analisáveis e o grau de correspondência entre regiões, sobretudo quando o objetivo for extrapolar um achado localizado para o comportamento de toda a lesão.

## **6. MATRIZ EXTRACELULAR: DEPOSIÇÃO, DEGRADAÇÃO E QUALIDADE**

A matriz extracelular contém colágenos, fibronectina, proteoglicanos, elastina e outras estruturas que sustentam migração celular e transmissão de sinais. Durante a cicatrização, uma matriz provisória é progressivamente substituída e remodelada. A presença de colágeno recém-formado não garante, por si, que a ferida esteja em trajetória favorável: fibras desorganizadas ou uma deposição insuficientemente integrada podem produzir tecido frágil. Medidas de quantidade e de qualidade devem ser distinguidas na interpretação. O tecido de granulação deve ser entendido como uma estrutura temporária, com composição diferente daquela da derme não lesionada. A substituição de fibronectina provisória por colágenos organizados demanda comunicação entre células residentes, vasos e componentes de matriz. Um aumento isolado da expressão de colágeno pode acompanhar tanto avanço da reparação quanto resposta fibrótica desordenada, dependendo da localização e da trajetória. A revisão fisiológica de Rodrigues et al. (2019) sustenta essa distinção; por isso, pesquisas sobre cronificação

devem associar marcadores de construção e degradação à evolução morfológica da ferida.

As metaloproteinases da matriz exercem função fisiológica ao remover componentes e permitir remodelamento; seu excesso ou desbalanço com inibidores teciduais pode comprometer fatores de crescimento e matriz recém-formada. Assim, uma MMP elevada em determinado momento não é necessariamente patológica, mas a persistência de atividade proteolítica incompatível com a fase esperada pode sugerir ambiente de reparo desfavorável. O emprego prognóstico exige saber se o ensaio mede concentração total, forma ativa ou atividade funcional. A literatura sobre MMPs aponta que enzimas distintas apresentam substratos e funções que variam com o momento do reparo (Kandhwal et al., 2022). Isso dificulta interpretações binárias segundo as quais valores elevados seriam invariavelmente nocivos. Além da concentração, é relevante informar se o método quantifica proteínas inativas, frações biologicamente ativas ou a atividade total da amostra. A razão MMP/TIMP é conceitualmente atrativa, mas pode variar conforme qual par de analitos foi estudado. Comparações responsáveis precisam preservar essas diferenças analíticas.

Uma proposta de classificação precoce de risco precisa levar em conta que arquitetura tecidual, proteólise e condição circulatória interagem. A comparação de diferentes tipos de ferida pode revelar padrões compartilhados, mas a inferência não pode ignorar o predomínio de etiologias locais. O potencial de um biomarcador reside em acrescentar informação acionável: indicar reavaliação precoce, maior vigilância ou investigação etiológica, em vez de substituir procedimentos consagrados de avaliação da causa. Sheehan et al. (2003) mostraram, em uma população específica com

úlceras de pé associadas ao diabetes, que a mudança de área nas primeiras quatro semanas possuía valor prognóstico para cicatrização posterior. Tal estudo fornece um parâmetro clínico de comparação para futuras assinaturas moleculares, sem transformar o intervalo de quatro semanas em regra válida para toda etiologia. A contribuição incremental de um painel deveria ser demonstrada diante desse tipo de informação já coletável no atendimento. Sem ganhos consistentes, maior complexidade analítica não implica melhoria efetiva da assistência.

## **7. p16, p21 E OUTROS MARCADORES DE SENESCÊNCIA**

Os reguladores p16INK4a e p21CIP1/WAF1 integram vias de controle do ciclo celular frequentemente estudadas em senescência. Sua expressão pode ser útil para caracterizar populações celulares, mas não funciona como selo universal de senescência: diferentes condições de estresse, diferenciação e reparação podem influenciar sua presença. A especificidade biológica depende de combinação com outros indicadores, contexto histológico e análise do estado proliferativo. O risco de resultados falsamente interpretados aumenta quando se usa um único marcador sem controles apropriados. O consenso de Gorgoulis et al. (2019) propõe avaliação combinada de estados celulares, enfatizando que nenhum indicador isolado oferece identificação universalmente segura. A imunomarcagem de p16, por exemplo, precisa ser interpretada à luz da identidade das células positivas, do padrão tecidual e do contexto de dano. A mesma exigência vale para p21, cuja elevação pode refletir respostas a estresse e controle do ciclo celular. O estudo clínico de Yu et al. (2024) apoia a relevância investigativa desses marcadores, mas não constitui uma validação de rastreio precoce.

A atividade de beta-galactosidase associada à senescência é instrumento conhecido em estudos laboratoriais, porém apresenta limitações de aplicação e interpretação em amostras clínicas heterogêneas. Mudanças de lamin B1, focos de dano ao DNA e alterações mitocondriais também têm sido investigadas. A força da hipótese aumenta quando sinais convergem em uma mesma população celular, mas isso exige técnicas frequentemente incompatíveis com testagem rápida à beira do leito. A distância entre um painel de pesquisa e um dispositivo rotineiro deve ser reconhecida. A presença de atividade lisossomal aumentada em células com beta-galactosidase associada à senescência pode contribuir à caracterização experimental, mas seu desempenho depende do preparo e das condições de observação. Em tecido heterogêneo, esse sinal não substitui marcadores de dano, alterações de cromatina e evidências de arresto celular. Thau et al. (2025) contextualizam aplicações e limitações da senescência em doenças da pele, enquanto Gorgoulis et al. (2019) oferecem recomendações para interpretação multidimensional. O obstáculo atual é converter essa combinação laboratorial em uma medida suficientemente robusta e acessível à prática assistencial.

O desafio translacional não é identificar somente a existência de células com determinados marcadores, mas quantificar como sua frequência e persistência se associam a uma trajetória mensurável de fechamento. É necessário demonstrar desempenho incremental após ajuste para tamanho, duração, localização e causa da lesão. Na ausência dessa demonstração, o marcador permanece útil para compreender mecanismos e selecionar hipóteses, não para prever individualmente cronificação com segurança. Uma etapa prioritária seria avaliar concordância entre observadores e laboratórios, estabilidade do material coletado e associação com desfechos pré-

definidos. A classificação de pacientes a partir de poucos genes, sem controles por etiologia e duração da lesão, pode apenas reproduzir diferenças clínicas já conhecidas. A experiência relatada por Yu et al. (2024) oferece fundamento para novas coortes, mas a acurácia precisa ser demonstrada antes de propor limiares operacionais. Essas exigências tornam preferível formular hipóteses verificáveis em estudos prospectivos a divulgar testes como se fossem imediatamente aplicáveis.

## **8. SASP, CITOCINAS E COMUNICAÇÃO INFLAMATÓRIA**

O fenótipo secretor associado à senescência, frequentemente designado SASP, inclui mediadores cuja composição varia entre células, tecidos e circunstâncias. Citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e enzimas capazes de remodelar a matriz participam do diálogo entre células senescentes e ambiente. Na cicatrização aguda, parte dessa sinalização pode auxiliar recrutamento e reparação; quando se prolonga, pode contribuir para inflamação persistente. A existência de uma mesma citocina em duas condições não permite atribuir a ambas o mesmo significado. Em termos de mecanismo, o SASP não constitui uma mistura fixa de proteínas. Sua composição varia segundo o estímulo que desencadeou senescência, o tempo decorrido, a identidade celular e o estado do tecido. Thau et al. (2025) discutem esse repertório no contexto cutâneo, destacando conexões com inflamação e modificações matriciais. Assim, um painel secretório só terá interpretação prognóstica quando associado a um momento de coleta e a uma lesão definida. A coexistência de marcadores relacionados a senescência e inflamação não basta para atribuir a origem do sinal ao fibroblasto.

IL-6, IL-8 e outros mediadores são frequentemente discutidos em estudos de inflamação e senescência, mas não são exclusivos da condição senescente. Infecção, trauma recente, isquemia e diferenças de técnica de coleta também modificam suas concentrações. Para distinguir inflamação adaptativa e inflamação sustentada, desenhos longitudinais com medidas repetidas oferecem vantagens claras sobre fotografias moleculares de um único instante. O padrão de evolução pode ser mais informativo do que a concentração absoluta. Ensaio que apresentam médias de IL-6 e IL-8 sem dispersão ou informação sobre infecção podem exagerar a impressão de especificidade. O SASP inclui mediadores compartilhados por queratinócitos, leucócitos e outras células lesionadas, de modo que sua origem precisa ser investigada em subamostras representativas. Goto e Saligan (2020) documentam variedade de moléculas estudadas no exsudato e limitações de padronização de coleta. Para a investigação de cronificação, perfis seriados e mudanças em relação à linha de base merecem comparação com valores absolutos, desde que se demonstre vantagem real nos modelos prognósticos.

A proposta de usar uma assinatura de SASP como biomarcador deve especificar origem da amostra, célula produtora presumida e finalidade clínica. Um sinal inflamatório que correlaciona com gravidade no início não necessariamente prediz falha de cicatrização após tratamento adequado. Modelos prognósticos precisam separar correlação com extensão da doença de antecipação independente do desfecho e demonstrar aplicabilidade fora da população em que foram desenvolvidos. A escolha de analitos também envolve viabilidade assistencial. Um conjunto extenso de citocinas pode apresentar boa separação exploratória entre grupos, mas ser instável em diferentes locais de coleta ou caro para aplicação longitudinal.

Estudos multicêntricos deveriam testar painéis reduzidos, compatíveis com análises reprodutíveis e prazos clínicos úteis. A avaliação do custo de cada informação deve integrar o desenho desde o início. Sobretudo, a presença de alvos potencialmente moduláveis não pode ser tomada como justificativa para terapias antissenescência sem ensaios capazes de caracterizar riscos e benefícios.

## **9. METALOPROTEINASES E RELAÇÃO MMP/TIMP**

Entre os marcadores estudados no exsudato, a MMP-9 recebeu atenção especial em revisões de literatura. A revisão sistemática de Longfield et al. (2023) sobre medidas no fluido de úlceras relacionadas ao diabetes identificou a MMP-9 como uma das candidatas mais promissoras, mas ressaltou a impossibilidade de comparações quantitativas robustas entre publicações devido às diferenças metodológicas. O achado sustenta interesse em pesquisa, não um ponto de corte clínico aplicável de maneira automática. A diversidade de procedimentos laboratoriais impede assumir que um aumento da concentração total de MMP-9 corresponde sempre ao mesmo grau de atividade proteolítica. As diferentes plataformas de mensuração podem captar sinais de natureza não equivalente, especialmente quando a amostra contém proteínas inativas e inibidores endógenos. Sem essa distinção, associações observadas em uma técnica podem não se reproduzir em outra, ainda que o nome do analito seja idêntico. Isso distingue interesse científico de ferramenta diagnóstica validada. A maior parte dos resultados não autoriza interpretar valores individuais fora das populações e técnicas pesquisadas, especialmente quando se deseja reconhecer risco antes de uma evolução clinicamente desfavorável.

A relação entre metaloproteinases e seus inibidores, entre eles TIMP-1, oferece hipótese mais próxima da biologia de equilíbrio proteolítico do que a concentração de uma única enzima. A revisão de Power, Moore e O'Connor (2017) sobre pH, composição do exsudato e temperatura registrou potencial de relações MMP/TIMP para indicar trajetórias de reparação, mas também resultados divergentes e métodos de mensuração não padronizados. Estudos posteriores devem distinguir variação de concentração, atividade enzimática e efeito clínico. A comparação entre medições físico-químicas, atividade enzimática e resultados de reepitelização deve considerar que os sinais respondem a fenômenos biológicos diferentes. Uma mudança no pH da superfície não equivale a menor atividade de uma MMP específica; os dois fenômenos podem ocorrer conjuntamente ou não. Desenhos que os mensurem na mesma série temporal poderiam esclarecer o ganho oferecido por uma combinação, desde que incluam controles clínicos adequados. Não seria adequado atribuir superioridade a uma razão protease/inibidor sem comparar diretamente seu desempenho com medidas tradicionais. A utilidade depende de estabilidade analítica, limiares previamente definidos e capacidade de modificar decisões com segurança.

A interpretação de MMP-9 depende de contexto infeccioso e inflamatório, além da quantidade de líquido coletado e da forma de armazenamento. Não seria apropriado comunicar a profissionais que um resultado elevado equivale a diagnóstico estabelecido de cronificação. O caminho de validação passa pela definição de população-alvo, comparação com preditores clínicos, avaliação de limiares e estudo do efeito das decisões guiadas pelo teste. Sem essas etapas, o marcador permanece promissor, mas preliminar. Também importa considerar que o exsudato é uma mistura

dinâmica, e a dosagem de MMP-9 não estabelece sua fonte celular nem sua contribuição causal. Goto e Saligan (2020) descrevem métodos de coleta variados e enfatizam a necessidade de ampliar a evidência clínica sobre biomarcadores de cicatrização. Comparações entre estudos devem controlar interferências relacionadas ao curativo, à presença de bactérias, à quantidade de líquido e ao processamento. Do contrário, diferenças pré-analíticas podem ser confundidas com biomarcadores de prognóstico e gerar expectativas desproporcionais sobre exames ainda experimentais.

## **10. ESTRESSE OXIDATIVO, HIPÓXIA E METABOLISMO**

Espécies reativas de oxigênio fazem parte de mecanismos fisiológicos de sinalização e defesa, mas o desequilíbrio oxidativo sustentado pode contribuir para dano molecular e alteração da resposta reparativa. Fibroblastos submetidos a estresse metabólico podem apresentar mudanças na proliferação e na síntese de matriz, enquanto o tecido hipóxico apresenta dificuldades para sustentar processos de reparação dependentes de oxigênio. Entretanto, sinais de estresse oxidativo também surgem em inflamação transitória, razão pela qual sua interpretação requer tempo e contexto. A hiperglicemia e a hipoperfusão podem modificar simultaneamente o estado energético celular, a inflamação e a resposta de fibroblastos. Não existe, porém, uma leitura simples pela qual mais espécies reativas de oxigênio representem necessariamente maior risco clínico, pois pequenas quantidades participam da defesa e da sinalização fisiológica. Wang e Shi (2020) situam a senescência em uma rede de fatores implicados na persistência das feridas. A relevância de marcadores redox dependerá de demonstrar que antecipam desfechos mesmo após controlar os determinantes vasculares e metabólicos da reparação.

Marcadores de dano oxidativo e de função mitocondrial são investigados em estudos laboratoriais, porém enfrentam desafios de estabilidade, especificidade e variação pré-analítica. Aferições sistêmicas podem não refletir o ambiente local da ferida; aferições locais podem sofrer interferência de exsudato, microbiota ou curativos. Um painel clínico só será útil se demonstrar repetibilidade adequada e relação com o desfecho de interesse, e não apenas diferenças estatísticas entre grupos extremos. Indicadores séricos e locais respondem a compartimentos distintos. Uma variação na circulação pode refletir doença sistêmica, enquanto um produto do exsudato pode ser afetado por limpeza, diluição e composição microbiológica. Nenhuma dessas medidas informa automaticamente qual fração do sinal deriva de fibroblastos senescentes. Para estudar sua utilidade, seria necessário comparar o método escolhido com uma referência analítica definida, conhecer a estabilidade temporal do analito e documentar perdas de amostras. Resultados laboratoriais isolados não constituem validação clínica, mesmo quando existe racional fisiopatológico convincente.

Hiperglicemia, redução de perfusão e inflamação modificam conjuntamente o microambiente. Um biomarcador que se eleva diante de sofrimento metabólico pode estar captando gravidade geral, e não mecanismo específico de cronificação. Essa distinção orienta o desenho de modelos multivariáveis e a seleção de controles. O valor de sinais moleculares deve ser avaliado acima das informações já obtidas por exame vascular, evolução da área da ferida e avaliação clínica contextualizada. A construção de modelos conjuntos requer atenção à colinearidade: sinais de inflamação, perfusão prejudicada e estresse oxidativo podem variar juntos e, por isso, aparentar fornecer informação independente quando não o fazem. A estrutura do estudo deve permitir demonstrar o que cada

marcador acrescenta a medições clínicas repetidas. Collins et al. (2024) destacam a necessidade de relato transparente das estratégias de desenvolvimento e avaliação de modelos preditivos. Na aplicação a feridas, esse princípio inclui justificar tratamento de dados ausentes, interações relevantes, incerteza de calibração e transferibilidade para diferentes serviços.

## **11. EXSUDATO, BIÓPSIA E MÉTODOS DE COLETA**

O exsudato oferece oportunidade de análise relativamente menos invasiva, com repetição ao longo do acompanhamento. Contudo, sua composição é influenciada por volume, tipo de cobertura, tempo de permanência, limpeza prévia e localização da amostra. A diluição de analitos e a degradação proteica podem comprometer comparações entre visitas. Um protocolo deve descrever coleta, transporte, tempo até processamento, controle de temperatura e método de normalização dos resultados. A revisão de escopo de Goto e Saligan (2020) identificou diferentes procedimentos de obtenção de fluido de ferida, com implicações para comparabilidade de concentrações. Para pesquisas longitudinais, o instrumento escolhido deve permanecer estável entre visitas ou ter sua equivalência validada. Também se deve decidir antecipadamente se o resultado será apresentado por volume de exsudato, proteína total ou outro denominador, considerando os efeitos da diluição. A especificação da etapa pré-analítica é parte do critério de validade do biomarcador, não detalhe dispensável da execução laboratorial.

A biópsia permite avaliar a distribuição espacial de fibroblastos, infiltrado celular e matriz, aproximando marcadores moleculares de alterações histológicas. Sua obtenção, porém, pode representar carga adicional e não é indicada apenas para fins exploratórios de

rotina, sem justificativa clínica e ética. Também podem existir diferenças significativas entre borda e centro, limitando a extrapolação de uma pequena amostra à ferida completa. Métodos menos invasivos merecem investigação em contextos apropriados. Em contraste com o exsudato, a biópsia preserva informações sobre localização de células marcadas e arquitetura da matriz. Yu et al. (2024) demonstraram a viabilidade científica dessa abordagem em feridas crônicas, mas o procedimento não resolve toda a heterogeneidade espacial. Uma amostra limitada pode subrepresentar determinadas áreas, e a obtenção seriada de tecido merece justificativa ética proporcional aos benefícios esperados. A seleção do método deve começar pela pergunta de pesquisa: identificação de um mecanismo celular requer instrumentos diferentes daqueles necessários à elaboração de um teste de acompanhamento não invasivo.

Plataformas de dosagem imunológica, proteômica e transcriptômica fornecem amplitudes diferentes de informação e demandam validações próprias. Um ensaio de laboratório de pesquisa não é automaticamente um teste diagnóstico. A adoção requer reprodutibilidade entre lotes, limites de detecção conhecidos, controles de qualidade e interpretação padronizada. Além disso, custos e disponibilidade condicionam o benefício real em serviços de baixa complexidade e regiões com acesso limitado a infraestrutura. Para que uma tecnologia emergente seja utilizada fora do laboratório que a desenvolveu, precisa oferecer resultados equivalentes entre operadores e unidades. O relatório deveria especificar precisão, repetibilidade, limite de detecção, controles positivos e negativos e estabilidade em condições usuais de transporte. A conveniência de plataformas multiplex não dispensa esses requisitos. O achado descrito por Longfield et al. (2023), de

impossibilidade de comparação quantitativa robusta entre estudos, ilustra o custo científico da heterogeneidade. A adoção de painéis deve priorizar métodos acessíveis e interpretáveis, sem acrescentar atrasos desnecessários à avaliação clínica.

## **12. MODELOS MULTIPARAMÉTRICOS E ESTRATIFICAÇÃO**

A biologia das feridas recomenda cautela diante de um marcador único. Combinações de proteases, mediadores inflamatórios e sinais de senescência podem teoricamente capturar dimensões complementares; a combinação, entretanto, não garante melhora prognóstica. Quanto maior o número de variáveis, maior o risco de ajuste excessivo quando a amostra é pequena. Modelos devem ser desenvolvidos com tamanho amostral adequado, penalização quando apropriado e pré-especificação dos desfechos. A escolha de candidatos para um escore deve partir de hipóteses fisiopatológicas explícitas, evitando selecionar dezenas de mediadores somente por significância estatística em uma amostra pequena. Proteases, sinais inflamatórios e variáveis da lesão podem conter informação redundante; técnicas de penalização e validação externa são caminhos para reduzir otimismo. As recomendações TRIPOD+AI de Collins et al. (2024) favorecem documentação transparente de definição dos preditores, amostragem e avaliação do desempenho. Um modelo de risco precisa ser testado como um sistema integrado, não como um conjunto de descobertas independentes.

A utilidade clínica precisa ser demonstrada além de métricas de discriminação. Calibração, probabilidade estimada, comparação com preditores simples e análise de consequências de falsos positivos são fundamentais. Classificar incorretamente uma lesão como de alto risco pode gerar encaminhamentos e custos desnecessários; o

inverso pode atrasar intervenções essenciais. Assim, biomarcadores devem ser avaliados como instrumentos de decisão em sistemas de cuidado, e não como números isolados. Um escore que discrimina razoavelmente pacientes em uma única amostra ainda pode oferecer probabilidades inadequadas em outro serviço. Por essa razão, a avaliação de calibração deve acompanhar medidas de discriminação e de utilidade em decisões. A frequência do desfecho, a infraestrutura de tratamento e os critérios de encaminhamento diferem entre hospitais e regiões. O marco clínico estudado por Sheehan et al. (2003), a evolução da área nas primeiras semanas em úlceras de pé, mostra como comparadores simples e úteis podem servir de referência. Apenas benefício adicional mensurável justificaria a complexidade de um painel.

Um modelo translacional plausível incorporaria etiologia, área e duração da ferida, evolução dimensional, perfusão, presença de pressão ou edema e tendências moleculares serializadas. O ganho informacional deveria ser analisado por tipo de ferida e unidade assistencial. Até que resultados prospectivos mostrem melhora relevante e transportabilidade para outras populações, painéis propostos não devem ser apresentados como prontamente disponíveis para rastreio clínico. O acompanhamento também deve definir o horizonte de predição: risco de não cicatrização em doze semanas, demora até epitelização e necessidade de procedimentos adicionais não são eventos equivalentes. A comparação prospectiva com modelos clínicos simples exige desfechos delimitados e seguimento suficiente. Uma rede multicêntrica precisa informar como pacientes com infecção, revascularização ou amputação foram considerados na análise, pois esses eventos podem alterar o prognóstico de maneiras distintas. O rigor estatístico, nesse caso,

deve permanecer subordinado a uma pergunta clinicamente relevante e previamente formulada.

### **13. DIFERENÇAS ENTRE ETIOLOGIAS E PERFIS DE PACIENTES**

Úlceras venosas envolvem hipertensão venosa, edema e alterações inflamatórias específicas; lesões por pressão decorrem de forças e tempo de exposição que prejudicam perfusão; úlceras relacionadas ao diabetes podem combinar neuropatia, doença arterial e susceptibilidade a infecção. Essas diferenças criam bases biológicas e clínicas distintas. Um marcador útil em exsudato de lesão diabética não deve ser transferido sem validação para ferida cirúrgica, lesão traumática ou úlcera venosa. As diferenças etiológicas interferem na interpretação do mesmo analito. Em feridas relacionadas ao diabetes, neuropatia e isquemia podem se combinar; nas venosas, edema e hipertensão venosa desempenham papel central; nas lesões por pressão, forças mecânicas sustentadas precisam ser modificadas. Longfield et al. (2023) analisaram especificamente úlceras de pé relacionadas ao diabetes, de modo que sua conclusão não valida o marcador em todas essas condições. Estudos futuros deveriam inicialmente demonstrar utilidade dentro de grupos etiológicos bem caracterizados antes de explorar uma assinatura prognóstica que atravessasse categorias clínicas diferentes.

Idade, condições vasculares, medicações, estado nutricional, microbiota e tratamentos prévios modificam a reparação. É necessário verificar se os candidatos moleculares se comportam de modo semelhante entre subgrupos e se o desempenho persiste após controle dos principais determinantes clínicos. Estudos que recrutam principalmente pessoas com feridas já estabelecidas podem não responder à questão mais difícil: identificar risco antes

de sinais clínicos manifestos de estagnação. A interpretação também deve reconhecer interações entre fatores, como idade e perfusão, sem presumir que representem causas equivalentes. Um marcador associado a atraso de cicatrização em uma população mais idosa pode perder força após ajustar para doença arterial ou dimensão inicial da lesão. Yu et al. (2024) oferecem um exemplo concreto da complexidade de investigar marcadores de senescência em feridas humanas e da necessidade de amostras maiores. Para o prognóstico precoce, a coleta deve ocorrer antes de conhecer o resultado final, com definição prévia das variáveis de ajuste e do tratamento habitual recebido.

Além da etiologia, é essencial padronizar o que se define como cronificação. A simples duração acima de um limiar arbitrário pode não corresponder ao mesmo prognóstico em todas as condições. Definições baseadas em taxa de redução de área, tempo até epitelização ou necessidade de escalonamento terapêutico produzem perguntas diferentes. Pesquisas devem escolher e justificar o desfecho antes de procurar associações moleculares, reduzindo a possibilidade de interpretações oportunistas. A duração isolada não descreve toda a fisiopatologia da ferida, e uma mesma velocidade de fechamento pode ter significados diferentes conforme a área inicial e o sítio anatômico. A escolha de desfecho deve considerar fechamento completo, tempo até cicatrização, recorrência e eventos adversos, quando pertinentes à população estudada. Sheehan et al. (2003) demonstraram a utilidade de um horizonte temporal explícito para avaliação de úlceras de pé. Esse tipo de definição oferece maior clareza do que empregar cronificação como categoria indefinida ou como explicação retroativa para diferenças moleculares encontradas.

## 14. LIMITES ÉTICOS E RESPONSABILIDADE CLÍNICA

A introdução de testes moleculares em feridas envolve consentimento, proporcionalidade da coleta, manejo de dados e comunicação de incertezas. Marcadores não validados podem provocar ansiedade injustificada quando apresentados como certeza de não cicatrização. O resultado deve ser contextualizado por profissional habilitado e nunca utilizado para dispensar avaliação vascular, controle de infecção, alívio de pressão ou outras medidas indicadas segundo a etiologia. A devolutiva de um resultado experimental deve deixar claro que a classificação representa incerteza probabilística e não um destino clínico determinado. A indicação de novas biópsias ou intervenções baseada somente em marcadores não validados pode impor riscos sem comprovação de benefício. Além de consentimento e governança de dados, protocolos precisam prever o tratamento de achados incidentais e a responsabilidade pela interpretação. As fontes atuais justificam investigação científica, mas não estabelecem que painéis de senescência já sejam exames rotineiros indicados para todas as feridas.

O uso de tecnologias preditivas também precisa considerar desigualdades de acesso. Um sistema que exige coleta complexa e laboratório distante pode atrasar uma decisão que poderia ser tomada por acompanhamento clínico organizado. A avaliação econômica deve perguntar se a informação molecular muda a conduta e melhora o resultado, não apenas se representa inovação tecnológica. Custos de reagentes, coleta e interpretação são parte da efetividade em mundo real. A adoção responsável exige avaliar tempo entre coleta e laudo, infraestrutura laboratorial, treinamento da equipe e custos que podem recair sobre pacientes e serviços

públicos. Uma variável de baixo custo, como medida seriada da área de úlcera, pode ser mais efetiva que um exame complexo quando a conduta recomendada é semelhante. Na pesquisa de implementação, a comparação entre estratégias deve analisar não apenas poder discriminativo, mas também acesso equitativo e resultados clínicos relevantes. Isso impede que a inovação amplie desigualdades ou substitua indevidamente medidas etiológicas já necessárias.

A documentação de autoria e de conflitos de interesse nos estudos é necessária para que profissionais possam ponderar a evidência. Diferenças de formação dos autores de um artigo não equivalem a autorização regulatória para execução de procedimentos. O trabalho científico se limita à análise dos mecanismos e dos requisitos de validação; diagnóstico, tratamento e intervenções devem observar competências profissionais, protocolos assistenciais e características de cada pessoa atendida. Há ainda uma responsabilidade editorial em tornar verificável o percurso das afirmações. Estudos sobre células senescentes, biomarcadores de exsudato e modelos preditivos pertencem a níveis de inferência diferentes e não devem ser apresentados como evidência homogênea. Uma análise científica responsável exige que as afirmações sejam proporcionalmente qualificadas pelo desenho das fontes: o experimento autoriza inferências distintas das de uma coorte, e ambos diferem de uma revisão de escopo. A avaliação formal de certeza exigiria metodologia específica que ultrapassa a presente síntese narrativa. Esse reconhecimento torna mais transparente a discussão sem converter associações iniciais em alegações de eficácia diagnóstica ou terapêutica.

## **15. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A síntese evidencia uma convergência biológica relevante: a senescência não deve ser classificada de modo binário. A presença transitória de células senescentes pode contribuir para reparação, enquanto sua persistência, combinada a alterações de sinalização e proteólise, constitui hipótese mecanística para feridas de difícil resolução. Os resultados de Demaria et al. (2014), desenvolvidos em modelos animais, mostram por que seria incorreto propor eliminação indiscriminada de senescência como estratégia de recuperação cutânea. A literatura sobre feridas crônicas expõe o outro lado da relação, mas exige confirmação com desenho longitudinal em humanos. A interpretação conjunta sugere que o papel da senescência é dependente do momento e do tipo celular. Demaria et al. (2014) fornecem evidência experimental para funções reparadoras precoces, enquanto Yu et al. (2024) descrevem associações de marcadores com evolução desfavorável em feridas já crônicas. Esses resultados não se anulam: interrogam circunstâncias diferentes e distinguem reparação transitória de possível persistência disfuncional. A inferência adequada é formular uma hipótese sobre trajetória temporal, que ainda requer coortes iniciadas antes da cronificação e mensurações sequenciais de mudanças celulares.

Entre os biomarcadores do fluido de feridas, as metaloproteinases se destacam como candidatas de investigação, particularmente MMP-9. Revisões sistemáticas e de escopo sugerem associações entre concentrações ou atividade proteolítica e status de cicatrização, mas diferenças de amostragem, definição de desfechos e ensaios dificultam uma recomendação universal. A passagem de associação a predição individual requer acurácia, calibração, discriminação e impacto demonstrado em decisões. Também é possível que parte do sinal reflita inflamação ou extensão inicial da ferida, e não um

processo específico de senescência fibroblástica. Longfield et al. (2023) e Power, Moore e O'Connor (2017) convergem ao apontar interesse em proteases do exsudato, mas também evidenciam que a variabilidade dos ensaios limita comparações e impede recomendar um limiar universal. A revisão de Goto e Saligan (2020) amplia o panorama ao documentar diferentes materiais coletados e métodos de obtenção. Essas fontes diferem em população, escopo e desenho, razão pela qual sua aproximação deve ser qualitativa. A repetição do nome MMP-9 em diferentes publicações não demonstra automaticamente sensibilidade, especificidade ou benefício decisório suficiente para implementação.

Os marcadores de senescência, como p16 e p21, oferecem informação mecanística, mas apresentam desafios adicionais de especificidade e obtenção de amostras. O SASP amplia o painel potencial ao introduzir mediadores secretados; entretanto, citocinas são produzidas por múltiplos tipos celulares e modificadas por infecção ou lesão recente. A distinção entre mecanismo, associação e prognóstico é o principal resultado interpretativo desta revisão. Um painel ideal combinaria domínios distintos e seria testado quanto ao benefício incremental sobre parâmetros clínicos simples. O achado de associação entre CDKN1A e tempo de cicatrização em Yu et al. (2024) oferece um suporte humano específico à hipótese, mas permanece insuficiente para afirmar que a expressão de p21 identifica, precocemente, todas as feridas destinadas à estagnação. As recomendações de Gorgoulis et al. (2019) lembram que a identificação de células senescentes exige conjunto de características; um gene em uma amostra heterogênea pode refletir mais de um fenômeno. A contribuição futura depende de replicação independente e de esclarecimento sobre quais populações celulares originam o sinal.

As divergências entre fontes não necessariamente significam contradição biológica. Estudos em modelos murinos investigam intervenções de causalidade e sequências celulares; revisões clínicas reúnem associações observacionais com grande heterogeneidade; pesquisas instrumentais comparam metodologias de coleta. A interpretação deve respeitar a escala de cada desenho. O avanço científico dependerá menos de aumentar indefinidamente a lista de moléculas candidatas e mais de estabelecer protocolos, coortes externas e desfechos de valor clínico. Assim, a síntese não estabelece ordem de superioridade entre MMP-9, p16, p21 e citocinas. A evidência de exsudato tem maior proximidade prática da coleta repetida; os marcadores teciduais podem oferecer especificidade mecanística, mas com maior custo e invasividade. A combinação entre domínios é hipótese de pesquisa e deve ser confrontada com parâmetros de rotina, inclusive redução de área e avaliação vascular. A principal implicação é melhorar a qualidade dos estudos de validação, em vez de multiplicar preditores não comparáveis ou propor plataformas sem benefício assistencial demonstrado.

## **16. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A cicatrização cutânea é um processo de integração celular e matricial em que a temporalidade determina parte substancial do resultado. A análise indica que fibroblastos, células inflamatórias, proteases e componentes da matriz constituem uma rede interdependente, e não variáveis independentes. A senescência pode auxiliar o reparo em fases específicas e contribuir para disfunção quando se torna persistente em contextos desfavoráveis. Essa dualidade impede conclusões que apresentem a ausência de senescência como condição ideal em todos os momentos. A discussão sobre cronificação deve, portanto, apoiar-se em dinâmica

e contexto, não na presença isolada de marcadores. Os resultados de Demaria et al. (2014) apoiam a existência de participação funcional de células senescentes no reparo experimental, enquanto as associações descritas por Yu et al. (2024) mantêm aberta a hipótese de prejuízo relacionado a marcadores de senescência em determinados cenários clínicos. A coexistência dessas evidências recomenda investigar sequência temporal e estado celular, não tratar o processo como uma variável que deva ser minimizada incondicionalmente. A contribuição teórica do artigo é vincular essa dualidade a perguntas passíveis de teste sobre o risco de persistência da ferida e a qualidade da matriz reconstruída.

O conjunto de evidências confere relevância à hipótese de que a perda de equilíbrio entre deposição e degradação de matriz participa da persistência de feridas. A expressão e atividade de metaloproteinases podem refletir tal desequilíbrio, mas seu significado depende do tipo de lesão e do estágio de reparação. A MMP-9 aparece recorrentemente como alvo de interesse; ainda assim, a literatura consultada não estabelece limiares universais validados para antecipar desfechos individuais em todas as etiologias. A continuidade do cuidado deve se basear em avaliação clínica qualificada. As revisões de Longfield et al. (2023) e Power, Moore e O'Connor (2017) mostram que a utilidade clínica das medidas do exsudato ainda enfrenta lacunas de comparabilidade, temporalidade e reprodutibilidade. A presença recorrente de MMP-9 na literatura deve estimular padronização de coleta e de atividade analítica, mas não autoriza classificações determinísticas. Também se impõe comparar sinais moleculares com a trajetória clínica observável, porque o benefício de um teste decorre de sua informação adicional. O desenvolvimento científico será mais

convvincente quando integrar esses componentes em delineamentos prospectivos com desfechos claramente descritos.

Marcadores de senescência fibroblástica oferecem caminhos de investigação translacional, sobretudo quando relacionados à expressão de p16, p21 e aspectos do fenótipo secretor. Contudo, cada indicador possui limitações de especificidade, sensibilidade ou praticidade. A quantificação de uma proteína não informa automaticamente a proporção de fibroblastos senescentes e tampouco indica se o fenômeno é reparador ou patológico. A adoção clínica demanda estudos capazes de demonstrar relação independente com cicatrização, além de métodos reprodutíveis e acessíveis. A maior precisão da pesquisa dependerá de distinguir expressão gênica, quantidade de proteína, fração celular positiva e função efetiva do tecido. A contribuição de Yu et al. (2024), embora relevante, não substitui investigações multicêntricas com amostragem precoce e acompanhamento uniforme. O consenso de Gorgoulis et al. (2019) fornece base para evitar diagnósticos de senescência sustentados por marcador único. Em síntese, os candidatos moleculares têm valor heurístico e potencial para modelos integrados, mas permanecem distantes de uma ferramenta individual validada para prever cronificação.

O potencial de painéis multiparamétricos reside na combinação de informações que capturem proteólise, inflamação, função celular e condições microambientais. Entretanto, acrescentar variáveis pode gerar sobreajuste e piorar transporte para outras populações. A qualidade do modelo depende de validação externa, calibração, análise de subgrupos e demonstração de benefício decisório. Uma ferramenta que identifica risco sem fornecer informação útil à assistência não representa avanço suficiente para justificar

implementação. Modelos mais complexos precisarão demonstrar estabilidade quando aplicados a serviços com outras etiologias, padrões demográficos e tecnologias assistenciais. As recomendações de Collins et al. (2024) oferecem diretrizes úteis para apresentação transparente de desenvolvimento e avaliação, inclusive dados ausentes e comparação com modelos de referência. Resultados expressivos em uma população de desenvolvimento podem não se repetir após transporte. A adoção clínica exigirá verificar se probabilidades estimadas modificam encaminhamentos, reduzem atraso de tratamento e não aumentam intervenções desnecessárias. Até lá, o painel deve ser considerado experimental.

As exigências metodológicas constituem parte da conclusão científica. Protocolos de coleta, localização de amostras, armazenamento, ensaios e definição de desfecho devem ser padronizados. Também se devem registrar tratamentos concomitantes, etiologia, condição vascular e variação temporal das feridas. Estudos transversais podem mapear associações, mas coortes prospectivas são indispensáveis para avaliar predição precoce e evitar interpretações retrospectivas sobre um desfecho já conhecido. Também será necessário preservar distinção entre execução analítica e interpretação prognóstica. Dois laboratórios podem obter medidas técnicas semelhantes e, ainda assim, aplicar limiares que não funcionem na mesma população. Ensaios de repetibilidade, critérios de interpretação e verificação externa são etapas complementares, que demandam planejamento coordenado. Por outro lado, alterações de conduta propostas a partir de um resultado devem respeitar etiologia, perfusão e sinais clínicos. A análise molecular é mais promissora como complemento à avaliação longitudinal do que como substituta dos cuidados fundamentais da ferida.

A pesquisa futura poderá integrar exames clínicos seriados com análises do exsudato e instrumentos celulares em subamostras justificadas. Os protocolos deverão explicitar previamente hipóteses, desfechos e critérios de inclusão, incluindo diversidade de etiologias e perfis populacionais. A relação entre custos, disponibilidade e benefício precisará ser investigada para não produzir tecnologias de aplicação restrita ou baixa efetividade. A promessa de inovação biomédica só se concretiza quando informação adicional resulta em decisões melhores, equitativas e seguras. Uma agenda viável inclui coortes de início recente, amostragem seriada padronizada, protocolos de desfecho e comparação direta com preditores clínicos simples. Estudos em subgrupos poderão identificar se a assinatura de senescência tem significado distinto nas lesões venosas, diabéticas ou por pressão. A análise dos custos e do tempo para disponibilização do resultado deve ocorrer paralelamente à validação estatística. Nesse percurso, a publicação de achados nulos é tão relevante quanto a de associações positivas, pois delimita marcadores pouco reprodutíveis e reduz o risco de seleção oportunista de resultados.

A responsabilidade ética exige comunicação precisa das incertezas. Pacientes e equipes não devem interpretar um candidato molecular como diagnóstico confirmado nem como previsão determinística. A estratificação, se validada, poderá orientar a intensidade do acompanhamento e motivar reavaliações, mas não eliminará o dever de investigar e tratar causas vasculares, metabólicas, mecânicas e infecciosas. Conservar essa prioridade clínica permite que a biologia molecular complemente, em vez de fragmentar, o cuidado. Tal prudência é particularmente importante quando a pessoa atendida recebe a informação de risco antes de existir confirmação prognóstica independente. Não é legítimo apresentar

uma elevação de p21 ou MMP-9 como certeza de que a ferida não cicatrizará. A comunicação deve informar finalidade, limites do exame e possibilidades reais de intervenção disponíveis naquele cenário. A melhor prática de pesquisa também prevê proteção dos dados, consentimento proporcional e avaliação da necessidade de procedimentos invasivos. Essas exigências são parte integrante da qualidade científica e da segurança assistencial.

Conclui-se que a associação entre senescência de fibroblastos e remodelamento extracelular constitui área biologicamente fundamentada e com potencial para melhorar a identificação de feridas de risco. A utilidade prognóstica, entretanto, depende de demonstrar que os marcadores antecipam trajetórias de cicatrização de modo mais confiável do que informações clínicas existentes e que sua aplicação modifica desfechos relevantes. Até que essa evidência seja produzida, recomenda-se tratá-los como instrumentos promissores de investigação, preservando a distinção entre possibilidade mecanística, associação observacional e tecnologia validada. O encaminhamento mais sólido consiste em tratar a identificação precoce de cronificação como um problema de predição clínica contextualizada, não como mera mensuração molecular. Estudos futuros deverão mostrar que modelos combinados, validados externamente, melhoram decisões quando comparados a sinais clínicos de evolução e avaliação da causa. Até que isso ocorra, recomenda-se apresentar p16, p21, MMP-9 e mediadores do SASP como candidatos em investigação, com níveis heterogêneos de evidência. A integração entre biologia, método analítico e resultado assistencial delimita um campo de pesquisa relevante, mas ainda não conclui sua aplicação rotineira.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

COLLINS, G. S. et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*, v. 385, e078378, 2024. DOI: 10.1136/bmj-2023-078378.

DEMARIA, M. et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Developmental Cell*, v. 31, n. 6, p. 722–733, 2014. DOI: 10.1016/j.devcel.2014.11.012.

GORGOULIS, V. et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*, v. 179, n. 4, p. 813–827, 2019. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.005.

GOTO, T.; SALIGAN, L. N. Wound pain and wound healing biomarkers from wound exudate: a scoping review. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, v. 47, n. 6, p. 559–568, 2020. DOI: 10.1097/WON.0000000000000703.

KANDHWAL, M. et al. Role of matrix metalloproteinase in wound healing. *American Journal of Translational Research*, v. 14, n. 7, p. 4391–4405, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35958464/>.

LONGFIELD, M. S. G. et al. Do diabetes-related foot ulcer wound fluid measures have clinical utility as biomarkers for healing? A systematic review. *Journal of Wound Care*, v. 32, n. Sup4a, p. xlvii–lxii, 2023. DOI: 10.12968/jowc.2023.32.Sup4a.xlvii.

POWER, G.; MOORE, Z.; O'CONNOR, T. Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: a systematic review. *Journal of Wound Care*, v. 26, n. 7, p. 381–397, 2017. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.7.381.

RODRIGUES, M. et al. Wound healing: a cellular perspective. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 1, p. 665–706, 2019. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.

SHEEHAN, P. et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care*, v. 26, n. 6, p. 1879–1882, 2003. DOI: 10.2337/diacare.26.6.1879.

THAU, H. et al. Senescence as a molecular target in skin aging and disease. *Ageing Research Reviews*, v. 105, artigo 102686, 2025. DOI: 10.1016/j.arr.2025.102686.

WANG, Z.; SHI, C. Cellular senescence is a promising target for chronic wounds: a comprehensive review. *Burns & Trauma*, v. 8, tkaa021, 2020. DOI: 10.1093/burnst/tkaa021.

YU, G. T. et al. Clinicopathological and cellular senescence biomarkers in chronic stalled wounds. *International Journal of Dermatology*, v. 63, n. 9, p. 1227–1235, 2024. DOI: 10.1111/ijd.17072.

---

<sup>1</sup> Estética e Cosmetologia; Pós-graduação em Estética Facial e Corporal Avançada; Clínica Lythera, Itu/SP.

<sup>2</sup> Biomédica Esteta; Pós-graduação em Estética Corporal/Facial Avançada; Pele Perfeita Alta Estética, Maringá/PR.

<sup>3</sup> Enfermeira; Especialista em Enfermagem Estética e Enfermagem Cardiologia; Clínica Dra. Angelique Apolinário, São Paulo, Brasil.

<sup>4</sup> Fisioterapia Dermatofuncional; Mesquy Clinic, Louveira/SP.

<sup>5</sup> Professor da Faculdade CTA e Harold Gillies University, USA; Pós-Doutor, Doutor, Mestre, Fisioterapeuta, Esteticista e Acadêmico de Odontologia. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).