

FATORES DE CRESCIMENTO ENVOLVIDOS NA CICATRIZAÇÃO DE PELE

GROWTH FACTORS INVOLVED IN SKIN HEALING

Artigo de revisão

Dayane Nayara Szwed¹
Vera Lucia Pereira dos Santos²

Recebido em 12 de agosto de 2015
Aceito em 28 de novembro de 2015

RESUMO

Quando a integridade da pele é afetada após trauma ou doença, inicia-se o processo de cicatrização como tentativa do organismo de regenerar a sua integridade. A cicatrização é o resultado de vários eventos biológicos envolvidos na reparação e reestruturação da pele, buscando o fechamento rápido da lesão, de forma que a função e a aparência sejam completas e satisfatórias. O processo de cicatrização ocorre em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação. Nessas fases atuam diferentes tipos celulares que produzem e liberam importantes fatores de crescimento com diversas funções. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura por meio de ensaios clínicos e trabalhos experimentais já publicados com a descrição do uso de fatores de crescimento, buscando a compreensão de como esses interferem na cicatrização de feridas causada por diferentes injúrias. Para isso foram selecionados artigos cujo enfoque era a utilização de fatores de crescimento sobre feridas de diferentes regiões do corpo danificadas por traumas; cirurgias ou queimaduras. Observou-se em relatos referentes ao uso dos fatores de crescimento que eles atuam na melhora da cicatrização de feridas, indicando ainda que o plasma rico em plaquetas demonstra eficácia na obtenção desses fatores e sua aplicação em feridas pode se apresentar como um importante elemento terapêutico.

DESCRITORES: fator de crescimento; cicatrização; feridas; pele.

ABSTRACT

When the integrity of the skin is affected after a trauma or disease, the healing process starts, as an attempt of the body to regenerate its integrity. Healing is the result of several biological events involved on the repairing of the skin functionality and restructuring, seeking the quick closing of the wound so that the function and the look are complete and satisfactory. The healing process occurs in three phases: inflammatory, proliferative and reshuffle. In these, different cell types operate producing and releasing important growth factors with many roles. The objective of this study was to review the literature through already published clinical tests and experimental work with the description of the use of growth factors, seeking the comprehension of how they interfere on the healing of wounds caused by different injuries. For that, articles that have focused on the use of growth factors over wounds in different body regions damaged by trauma, surgery or burns were selected. It was observed on reports about the use of growth factors that they acted improving wound healing and indicating that the platelet-rich plasma, has demonstrated efficacy in obtaining growth factors and their application to wounds can appear as an important element in a therapeutic treatment.

KEYWORDS: growth factor; healing; wounds; skin.

¹Acadêmica do 8º período de Biomedicina do Centro Universitário Autônomo do Brasil – UNIBRASIL-PR. Endereço para correspondência: Rua Januário Rodrigues da rocha, 126, Guarituba - Piraquara, Paraná. e-mail: day_sw@hotmail.com ²Mestre em Morfologia – Área de Concentração em Biologia Celular (UFPR-PR); especialista em Tutoria em EAD (Centro Universitário Internacional UNINTER-PR); Licenciada em Ciências Biológicas (UFPR-PR); Professora da Escola de Saúde do Centro Universitário Autônomo do Brasil – UNIBRASIL-PR.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo responsável pela proteção contra atrito, perda de água, radiação ultravioleta e invasão de microrganismos. Participa ainda no processo de termorregulação e desempenha um papel importante na percepção do tato.⁽¹⁾

É composta por duas camadas, a epiderme formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e a derme formada por conjuntivo frouxo e conjuntivo denso não modelado. Subjacente à pele encontra-se um tecido adiposo subcutâneo, a hipoderme. As duas camadas apresentam células especializadas e entre elas destacam-se os queratinócitos encontrados na epiderme e os fibroblastos e macrófagos encontrados na derme.⁽¹⁾

Um dano ocasionado na pele como uma injúria, pode afetar sua fisiologia, em especial se acometer a camada dérmica.⁽²⁾

Segundo Campos et al.⁽³⁾, a cicatrização de feridas, consiste em processos organizados da cascata de eventos celulares e bioquímicos que interagem para a regeneração do tecido lesionado.⁽³⁾

A organização dos eventos ordenados da cicatrização foi descrita por Carrel em 1910, sendo dividida em cinco elementos principais como inflamação, proliferação celular, formação do tecido de granulação, contração e remodelação da ferida.^(3,4)

Em meados de 1985, Clark reclassificou tais processos didaticamente dividindo-os em três fases: fase inflamatória, proliferação ou de granulação e de remodelação ou de maturação. Seu estudo demonstra que alguns fatores podem influenciar no processo de cicatrização sendo isquemia, infecção, técnicas cirúrgicas, presença de corpo estranho, edema e pressão tecidual elevada, ou seja, estes são os fatores que influenciam na cicatrização podendo ser extrínsecos ou intrínsecos ao organismo.⁽³⁾

Vieira e cols.⁽⁵⁾ cita que os fatores de crescimento são moléculas biologicamente ativas que regulam o ciclo celular e que tais proteínas trabalham atuando em receptores de membrana que ativam uma cascata bioquímica promovendo a transcrição de genes específicos.⁽⁵⁾

Estudos em outros países mostram a eficácia dos fatores de crescimento, porém o seu custo elevado torna-se inviável para as pesquisas brasileiras. Na busca de meios mais viáveis financeiramente, pesquisadores brasileiros vêm obtendo fatores de crescimento através do plasma rico em plaquetas.⁽⁶⁾

Tendo em vista a importância do estudo sobre os fatores de crescimento envolvidos na cicatrização, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura através de ensaios

clínicos e trabalhos experimentais que descrevessem o uso de fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fatores de crescimento transformante beta (TGF- β), fatores de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), visando o resultado de como esses fatores de crescimento interferem na cicatrização causada por diferentes injúrias.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura baseada em livros, artigos científicos e trabalhos acadêmicos disponíveis em meio eletrônico a respeito dos fatores de crescimento envolvidos no processo de cicatrização. É uma pesquisa de caráter qualitativo, explicativo e descritivo, que teve como base publicações do período de 2000 até 2015.

Foram utilizados dados obtidos através de pesquisa realizadas em bibliotecas eletrônicas como SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (US National Library of Medicine) e Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), usando-se como indexadores as seguintes palavras: pele, cicatrização, ferida e fator de crescimento.

Foram analisados um total de 70 artigos e selecionados 24. Os artigos considerados pertinentes tiveram como critério de inclusão o uso de fatores de crescimento utilizados em pele que tivesse sido danificada por uma injúria tecidual, seja ela provocada por trauma, queimadura ou cirurgia, além de artigos que abordassem o tema cicatrização e fatores de crescimento. Os critérios de exclusão foram os artigos que continham a descrição de formas farmacêuticas contendo fatores de crescimento.

REVISÃO DE LITERATURA

A cicatrização ocorre após um trauma ou uma doença, constituindo mecanismos muito complexos que buscam o fechamento rápido da ferida de forma que a função e a aparência do local afetado sejam completas e satisfatórias.^(3,7)

As feridas são classificadas em feridas fechadas por primeira intenção, muito conhecidas na área médica cirúrgica e que consistem na incisão do local afetado e cujas bordas são aproximadas por suturas cirúrgicas, ou feridas abertas por segunda intenção onde ocorre a perda da integridade do tecido e não há possibilidade de aproximação das bordas.⁽⁸⁾

Os dois tipos de feridas são mediadas por processos complexos, sinais químicos, síntese de matriz extracelular e a organização de células,⁽⁷⁾ porém a cicatrização também

depende de fatores gerais como localização anatômica, características da pele, raça, técnica utilizada na cirurgia e condição do paciente.⁽⁷⁾

Processo de Cicatrização

Inicialmente a cicatrização foi classificada em cinco fases: coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelação⁽⁹⁾. Recentemente estudos reclassificaram didaticamente a cicatrização em três fases como: fase inflamatória, proliferativa e de remodelação.^(2,3,4,7,10)

A fase inflamatória inicia logo ao surgimento da lesão e libera substâncias vasoconstritoras como primeira resposta.⁽³⁾

No local onde o endotélio é lesado há um estímulo para que se inicie a cascata de coagulação visando a homeostasia. Quando a cascata é iniciada são liberados das plaquetas fatores de crescimento, tais como fator de transformação beta (TGF- β), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento derivado dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), prostaglandinas e tromboxanas, que atraem neutrófilos para ferida.^(2,3,11)

O coágulo formado é composto por colágeno, plaquetas e trombina, que servem de reservatório proteico para síntese de citocinas e fatores de crescimento, aumentando seus efeitos. A resposta inflamatória se inicia com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo a quimiotaxia.⁽³⁾

Após vinte e quatro horas da lesão, as substâncias quimiotáticas liberadas pelas plaquetas atraem neutrófilos para o local. Essas células são as primeiras a chegar em maior concentração e produzir radicais livres que ajudam na eliminação de bactérias.⁽³⁾

Após quarenta e oito até noventa e seis horas, os macrófagos migram para a ferida, essas células desempenham papel fundamental no final do debridamento iniciado pelos neutrófilos. A sua maior contribuição é a secreção de citocinas e fatores de crescimento, além de desempenhar papel importante na angiogênese.⁽³⁾

Já a fase proliferativa tem início quatro dias após a lesão e estende-se até o final da segunda semana. A fase proliferativa é dividida em quatro etapas: reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno.⁽³⁾

A reepitelização ocorre precocemente se a membrana basal estiver intacta. As células epiteliais migram em direção superior e as camadas normais da epiderme são restauradas em

três dias. Se houver lesão na membrana basal, as células epiteliais das bordas da ferida começam a proliferar tentando restabelecer a barreira protetora.⁽³⁾

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sintetizado principalmente por macrófagos, estimula a angiogênese, caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares, muito importantes para a cicatrização.⁽³⁾

O tecido de granulação é a parte final da fase proliferativa, sendo as principais células da fase proliferativa os fibroblastos e as células endoteliais.⁽³⁾

Para que os fibroblastos que estão no tecido vizinho migrem para o local da ferida precisam ser ativados para sair de seu estado de quiescência. O PDGF é o fator de crescimento mais importante na proliferação e ativação dos fibroblastos. O TGF- β estimula os fibroblastos a produzirem colágeno tipo I e a transformarem-se em miofibroblastos que promovem o fechamento da ferida.⁽³⁾

Na fase de remodelação atuam os fibroblastos que produzem o colágeno e o depositam de maneira organizada. O colágeno é uma proteína encontrada abundantemente na matriz extracelular (MEC), fundamental na organização do tecido e na resistência, sendo a mais abundante do tecido conectivo em fase de cicatrização.^(2,3)

O colágeno produzido inicialmente é o colágeno tipo III, menos espesso do que o colágeno presente na pele normal e com posição paralela a pele. O colágeno tipo III é substituído progressivamente pelo colágeno tipo I, um colágeno mais espesso e resistente^(3,21) e organizado ao longo das linhas de tensão. Devido a essas mudanças há um aumento da força tênsil da ferida.^(2,3,13)

A lise da matriz antiga é promovida por collagenases que são secretadas por fibroblastos e leucócitos. Alguns autores citam que uma cicatriz cutânea em completa recuperação possui apenas 70% da resistência da pele normal⁽³⁾ e para os outros 80%⁽²⁾, porém, todos concordam que uma vez a pele lesionada, essa nunca mais apresentará o colágeno completamente organizado quando comparado com a de uma pele íntegra onde não houve lesão, pois a força tênsil jamais será a mesma dessa pele.^(2,3,6)

No processo de reparação tecidual os fatores de crescimento desempenham papel fundamental pois estimulam e ativam a proliferação celular, a angiogênese, a mitogênese e a transcrição genética.⁽¹⁴⁾

Segundo Medeiros e cols.⁽¹⁵⁾, os fatores de crescimento são substâncias moduladoras do processo de cicatrização.⁽¹⁵⁾ Os principais fatores envolvidos na cicatrização são o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), O fator de crescimento transformador alfa (TGF-

α), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF).⁽⁶⁾

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é sintetizado por plaquetas e macrófagos, com a função de recrutar neutrófilos e monócitos no início da cicatrização e promover a síntese de colágeno e proteoglicanos. O PDGF é o fator mais importante no processo de ativação e proliferação dos fibroblastos⁽¹⁶⁾ e a conversão de fibroblastos para miofibroblastos que conduzem a contração da ferida, produção e reorganização da matriz extracelular.^(3,17)

O fator de crescimento transformador alfa (TGF- α) é secretado pelas plaquetas, macrófagos e células epidérmicas e é responsável pela angiogênese e epitelização⁽³⁾, e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) constitui a superfamília de mediadores locais que regulam a proliferação e as funções das células, sendo produzidos por plaquetas e macrófagos. O TGF- β é responsável pela ativação dos fibroblastos a produzirem colágeno e a transformarem-se em miofibroblastos que promovem a contração da ferida.⁽¹⁸⁾

Outro fator importante é o fator de crescimento epidérmico (EGF), um peptídeo produzido por plaquetas, células epiteliais e macrófagos e que facilita a regeneração de células epidérmicas, no processo de cicatrização cutânea por estimular a proliferação e migração de queratinócitos e fibroblastos.⁽¹⁹⁾

Também destaca-se o fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF) sintetizado e secretado por fibroblastos e macrófagos, caracterizado como importante indutor da angiogênese tumoral, inflamação crônica e no processo de cicatrização de feridas.⁽¹⁹⁾

Ressalta-se ainda a importância do fator de crescimento fibroblástico (FGF) secretado pelos macrófagos, fibroblastos mastócitos e células endoteliais e os principais fatores de crescimento fibroblástico são os FGF-a (ácido) e FGF-b (básico) que estão envolvidos no recrutamento na ativação a mitogênese, migração e diferenciação de vários tipos celulares.⁽¹⁹⁾

Na Tabela 1 estão descritos os principais fatores de crescimento envolvidos no processo de cicatrização, as células responsáveis por sua produção e suas respectivas funções.

Tabela 1: Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização

Fator de crescimento	Origem	Função
TGF- α (fator de crescimento de transformação alfa)	Plaquetas Macrófagos Células epidérmicas	Proliferação celular Estimulação da epitelização

TGF- β (fator de crescimento de transformação beta)	Plaquetas Fibroblastos Macrófagos	Mitogênicos para fibroblastos Formação de tecido de granulação
PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas)	Plaquetas; Células Endoteliais Macrófagos	Quimiotaxia para neutrófilos, monócito e fibroblastos Produção de fibroblastos e de matriz extracelular
VEGF (fator de crescimento derivado do endotélio vascular)	Fibroblastos Macrófagos	Angiogênese e proliferação de células endoteliais
EGF (fator de crescimento epidérmico)	Plaquetas Macrófagos Células epiteliais	Reepitelização

Adaptado: Broughton and Attinger (2006) apud Campos ⁽³⁾.

Estudos em animais vêm demonstrando que a aplicação de géis e curativos ricos em fatores de crescimento aplicados nas feridas promove significativa resposta, acelerando o reparo tecidual, porém os custos elevados do produto contendo tais fatores interferem na disponibilidade para a maioria da população, dificultando seu uso.⁽⁶⁾

Como mencionado anteriormente, o plasma rico em plaquetas (PRP) se tornou muito utilizado em pesquisas, na obtenção de fatores de crescimento através da centrifugação do sangue com adição de trombina e cálcio.⁽²⁰⁾ A utilização do PRP mostra-se muita promissora visto que o sangue é obtido do próprio indivíduo diminuindo a possibilidade da transmissão de doenças infectocontagiosas como a hepatite e o HIV, bem como o risco de rejeição.⁽⁶⁾

A técnica para obtenção do plasma rico em plaquetas vem sendo empregada com a retirada de sangue no próprio paciente, utilizando volume de 5 mL do sangue total. É feita uma dupla centrifugação durante 10 minutos para obter um maior concentrado em torno de 1000 000 plaquetas/ μ l. Concentrações maiores ou inferiores não garantem resultados promissores com o uso do plasma rico em plaquetas em cicatrização de injúrias. A primeira centrifugação é para separar as células vermelhas do plasma e na segunda centrifugação ocorre a concentração das plaquetas, resultando no plasma rico em plaquetas e no plasma pobre em plaquetas. É feita em seguida a adição de trombina ou glucano de cálcio no plasma, resultando na ativação das plaquetas, iniciando o processo de coagulação formando o plasma rico em fatores de crescimento.^(6,18)

São várias as técnicas utilizadas para obtenção do plasma rico em fatores de crescimento, mas o que deve ser levado em consideração é a concentração das plaquetas que através de seus alfa-grânulos plaquetários liberam vários fatores de crescimento. O plasma rico em plaquetas desempenha papel fundamental por atuar na cicatrização e também por se

apresentar como uma biotecnologia ao crescimento tecidual, interessar à engenharia de tecidos e à terapia celular. ⁽⁶⁾

Há vários fatores que interferem na cicatrização das feridas, como por exemplo as queimaduras. Após uma queimadura grave, a superfície da ferida fica fragilizada e suscetível às bactérias, isso devido à perda da barreira protetora, diminuindo dessa maneira a disponibilidade de fatores de crescimento e conseqüentemente retardando o processo de cura. ⁽²¹⁾

O diabetes também é um importante fator de complicação, pois o uso de fármacos para o controle da doença e o tipo de dieta feita por indivíduos diabéticos, levam a alterações no processo de cicatrização. ⁽²²⁾

Segundo Lima e Araújo ⁽²³⁾, o processo de reparo tecidual em indivíduos com diabetes mellitus é lento devido à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e da diminuição do óxido nítrico, da resposta aos fatores de crescimento e das proteínas da via de sinalização da insulina. ⁽²³⁾

Andrade e cols. ⁽²²⁾ relatou em seus estudos que o diabetes prejudica os fatores intrínsecos da cicatrização, como os fatores de crescimento e a produção da matriz extracelular, fazendo com que o processo se dê exclusivamente por granulação e reepitelização, quase não havendo contração das bordas da ferida, processo extremamente necessária para o recuperação ⁽²²⁾. Os pacientes portadores de diabetes apresentam defeitos na expressão de uma série de fatores de crescimento e entre eles estão o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); o fator de crescimento fibroblastos (FGF); o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e o fator transformador do crescimento- β 1 (TGF- β 1). ⁽²²⁾

Galiano e cols. ⁽²⁴⁾ apud Travi-Carneiro ⁽¹⁹⁾ investigou a diminuição da produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e da angiogênese, ambos importantes na reparação do tecido danificado em pacientes diabéticos. Para esse estudo foram utilizados ratos diabéticos modificados geneticamente e que apresentavam feridas provocadas por escaldamento na pele do dorso, simulando um acidente doméstico. Um grupo recebeu aplicação tópica de 20 μ g de VEGF e outro recebeu placebo (solução salina tamponada com fosfato) durante cinco dias. Os animais tratados com VEGF apresentaram um aumento da reepitelização, da deposição de moléculas de matriz extracelular e da proliferação celular, aproximadamente 12 dias após o tratamento, demonstrando que o reparo das feridas foi acelerado de forma significativa, em contrapartida aos animais que receberam placebo e que obtiveram a mesma resposta em um prazo de 21 dias. ^(19,24)

Abruceze ⁽²¹⁾ analisou o efeito de um biocurativo (produto biotecnológico, obtido a partir da adição *in vitro* de trombina e glucano de cálcio ao concentrado de plaquetas). O biocurativo foi obtido através da ativação das plaquetas que iniciaram o processo de coagulação, formando o gel de PRP rico em fatores de crescimento, como o PDGF e o TGF- β , que atuam no processo de cicatrização. O estudo foi realizado com ratos da raça Wistar que apresentavam queimaduras de pele por escaldo. Um grupo desses animais recebeu o biocurativo e outro grupo recebeu o tratamento convencional à base de colagenase mais cloranfenicol. Os resultados obtidos mostraram que os animais que foram tratados com o gel de plaqueta apresentaram crostas maiores em relação aos outros animais que receberam o tratamento convencional. O estudo sugere que o gel de plaquetas rico em fatores de crescimento (PDGF e TGF- β) poderia ter estimulado a formação dessas crostas maiores.⁽²¹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos revisados indicam que os fatores de crescimento desempenham importante papel nas fases do processo de cicatrização da pele danificada por uma injúria, provocada por trauma, queimadura ou cirurgia.

A obtenção dos fatores de crescimento por meio do plasma rico em plaquetas vem demonstrando eficácia e sua aplicação em feridas pode representar importante elemento terapêutico por apresentar características angiogênica e mitogênica que estimulam as diferentes fases do processo de cicatrização, diminuindo assim o tempo de fechamento da ferida e possíveis complicações dessas lesões.

Enfatiza-se assim a necessidade de mais pesquisas no intuito de alcançar em um futuro próximo maior aproveitamento dos fatores de crescimento obtidos principalmente a partir do plasma rico em plaquetas. Tais pesquisas possibilitarão a disponibilidade dos fatores de crescimento a um baixo custo para um grupo maior de pessoas cuja pele apresente alguma injúria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J. **Histologia básica: texto e atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 359-370.
2. ISAAC C, LADEIRA PRS, RÊGO FMP, ALDUNATE JCB, FERREIRA MC. **Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica**. Rev. Med. (São Paulo) 2010; 89 (3/4): 125-31.

3. CAMPOS ACL, BORGES-BANCO A, GROTH AK. **Cicatrização de feridas.** Arq. Bras. Cir. Dig. 2007; 20(1): 51–8.
4. BALBINO CA, PEREIRA LM, CURI R. **Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2005; 41 (1): 27-51.
5. VIEIRA ACQ, MEDEIROS LA, PALÁCIO SB, LYRA MAM, ALVES LDS, ROLIM LA, ROLIM NETO, PJ. **Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceútica para o cuidado antienvhecimento.** Rev. Bras. Farm. 2011; 92(3): 80–9.
6. VILLELA DL. **Terapia tópica de úlceras crônicas de perna com plasma rico em plaquetas-PRP: revisão sistemática da literatura.** Dissertação (Mestrado em Enfermagem), São Paulo. Universidade de São Paulo, 2007.
7. MENDONÇA RJ, COUTTINHO NETO J. **Aspectos celulares da cicatrização.** An. Bras. Dermatol. 2008; 84(3):257-62.
8. MELO CML, CORREIA MTS. **Avaliação da atividade cicatrizante da Lectina de Cratylia mollis em camundongos normais e imunodeprimidos experimentalmente.** Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Recife. Universidade Federal de Pernambuco, 2007.
9. MANDELBAUM S, DI SANTIS EP, MANDELBAUM MHSA. **Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte I Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part I.** An. Bras. Dermatol. 2003; 78(4):393-410.
10. LAUREANO A, RODRIGUES AM. **Cicatrização de feridas.** Rev. da Soc. Port. Dermatologia e Venereol. 2011; 69(3):355-365.
11. ALMEIDA ARH, MENEZES JA, ARAÚJO GKM, MAFRA AVC. **Utilização de plasma rico em plaquetas, plasma pobre em plaquetas e enxerto de gordura em ritidoplastias: análise de casos clínicos.** Rev. Bras. Cir. Plást. 2008; 23(2): 82-8.
12. NITZ A. **Estudo morfométrico na cicatrização de feridas cutâneas em ratos, utilizando Coronopus didymus e Calendula officinalis.** Dissertação (Mestrado em Medicina), Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.
13. PAGGIARO AO, NETO NT, FERREIRA MC. **Princípios gerais do tratamento de feridas.** Rev. Med. (São Paulo) 2010; 89 (3/4):132-6.

14. PAGRANO LO. **Análise da cicatrização na pele de coelhos após tratamentos de feridas com biomateriais associados à fração de proteína do látex natural da seringueira (*Hevea brasiliensis*)**. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias), Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista, 2009.
15. MEDEIROS AC, MOTA HJ, AIRES NETO T, DANTAS FILHO, AM, MACEDO LMB, MELO NMC. **Efeitos do Fator de Crescimento de Fibroblasto Básico (FCF β) na cicatrização de anastomoses do esôfago**. Rev. Col. Bras. Cir. 2004; 31(21): 82-8.
16. ROCHA JCT. **Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogênese**. Rev. Bras. em Promoção da Saúde 2004; 7(1): 44-8.
17. ROCHA AMJ, OLIVEIRA RG, FARIAS RE, ANDRADE LCF, AARESTRUP FM. **Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual**. An. Bras. Dermatol. 2006; 81(2):150–6.
18. ABEGÃO KGB. **Efeitos do gel de plasma rico em plaquetas heterólogo na cicatrização de feridas dérmicas padronizadas em coelhos**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Presidente Prudente. Universidade do Oeste Paulista, 2014.
19. TRAVI-CARNEIRO MC, CARNEIRO-TRAVI MI, BOCK PM. **Fatores de crescimento na cicatrização de úlceras diabéticas**. Revista Brasileira de Ciências da Saúde 2013; 38: 64-73.
20. SANTOS ES. **Avaliação da reparação de feridas cirúrgicas em coelhos, tratadas ou não com plasma rico em plaquetas autólogo em gel**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Presidente Prudente. Universidade do Oeste Paulista, 2013.
21. ABRUCEZE LHB. **Avaliação da eficácia dos biocurativos em ratos Wistar com lesões de pele causadas por queimaduras**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Botucatu. Faculdade de Medicina de Botucatu, 2013.
22. ANDRADE MGL, CAMELO CN, CARNEIRO JA. **Evidências de alterações do processo de cicatrização de queimaduras em indivíduos diabéticos: revisão bibliográfica**. Rev. Bras. Queimaduras 2013; 2(1):42-48.

23. LIMA MHM, ARAUJO EP. **Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea diabetes mellitus and the process of cutaneous healing.** Cogitare Enferm. 2013; 18(1):170-72.
24. GALIANO RD, TEPPER OM, PELO CR, BHATT KA, CALLAGHAN M, BASTIDAS N, et al. **Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells.** Am. J. Pathol. 2004; 164(6):1935–47.