

CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÓNICAS – ALGUMAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Tiago Mestre¹, Ana Rodrigues², Jorge Cardoso³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia / Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

³Director de Serviço Dermatologia e Venereologia / Head of Dermatology and Venereology Department
Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – As feridas crónicas representam um problema grave de saúde pública e uma das causas de grande consumo de recursos em saúde. Recentes avanços no conhecimento do mecanismo de cicatrização levaram ao desenvolvimento de novos tratamentos. Definir o papel e eficácia destes novos tratamentos é o próximo passo. Os autores procuraram neste trabalho abordar algumas terapêuticas, que não terapia compressiva e material de penso, na cicatrização de feridas crónicas.

PALAVRAS-CHAVE – Cicatrização; Feridas crónicas; Feridas/terapêutica.

WOUND HEALING – THERAPEUTICS

ABSTRACT – Chronic wounds represent a serious public health problem and a cause of great consumption of health resources. Recent advances in the understanding of the mechanism of healing led to the development of new treatments. Define the role and effectiveness of these new treatments is the next step. The authors of this study sought to address some therapeutic beyond compression therapy and dressing material, in the healing of chronic wounds.

KEY-WORDS – Wound healing; Skin ulcer, regeneration; Wounds and Injuries; Cicatrix.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Setembro/September 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Tiago Mestre

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar Lisboa Central –Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência nº 8, 1069-166 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 21 792 4200
Fax: +351 217924392
Email: tiago.g.mestre@gmail.com

Educação Médica Contínua

1. INTRODUÇÃO

As feridas crónicas representam um problema grave de saúde pública e uma das causas de grande consumo de recursos em saúde. Atingem cerca de 1 % População (4-5 % após 80 anos)¹, com um prognóstico de não cicatrização 20% aos 2 anos, 8% aos 5 anos^{2,3} e uma recorrência anual de 6-15%³. Os custos estimados são de 8-10 biliões dólares EUA⁴ e de 1 bilião de libras no Reino Unido⁵ por ano, não havendo dados no nosso país. O aumento da esperança média de vida provocará um aumento destes números. Recentes avanços no entendimento do mecanismo de cicatrização levaram ao desenvolvimento de novos tratamentos. Definir o papel e eficácia destes novos tratamentos é o próximo passo.

2. FISIOPATOLOGIA

A cicatrização envolve uma complexa interacção entre células epiderme, derme, matriz extra celular, proteínas do plasma⁶ coordenadas por citocinas e factores

de crescimento, numa interação dinâmica e sequencial, muitas vezes interrompida levando à cronicidade da ferida.

Este processo é classicamente dividido em 3 fases que se sobrepõem no tempo: inflamação proliferação e remodelação (Fig. 1). Na primeira etapa promove-se a hemostase e coagulação (ativação plaquetas e cascata da coagulação), seguindo-se uma fase celular onde predominam os neutrófilos que removem as bactérias e corpos estranhos. Tardiamente os neutrófilos são substituídos por macrófagos. Estes coordenam a transição para a passagem à fase proliferativa, através da libertação de mediadores nomeadamente factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), factor de crescimento tumoral (TGF), factor de crescimento da insulina-1 (IGF-1), e factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF)⁷.

Os fibroblastos são as células principais na produção de matriz extracelular, traduzida clinicamente pela formação de tecido de granulação. Eles produzem fibronectina, tenascina, ácido hialurónico, colagénio, metaloproteinasas e os inibidores destas, importantes

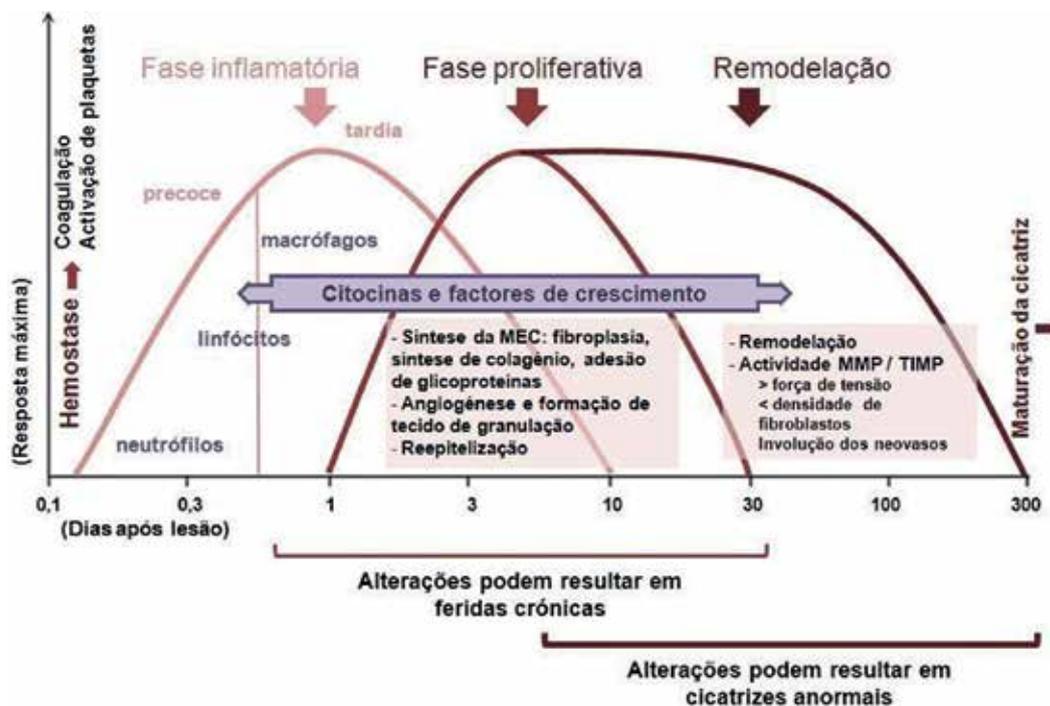


Fig. 1 - Evolução coordenada e sequencial da cicatrização (Fonte: Laureano A, Rodrigues A. Cicatrização de feridas. Revista da SPDV. 2011; 69(3): 355-65).

Educação Médica Contínua

também para impedir degradação da matriz recém formada. Nesta fase (proliferação), a migração dos queratinócitos (através de moléculas como factor de crescimento epidérmico-EGF e factor de crescimento dos queratinócitos-KGF) e a contração da ferida (através do PDGF, TGF- β , factor de crescimento dos fibroblastos- FGF) contribuem para o encerramento da úlcera.

Após este processo, ocorre a remodelação da cicatriz durante meses ou mesmo anos, havendo uma diminuição do número de células e da vascularização da cicatriz formada, através da intervenção das metaloproteinasas, das inibidoras destas e da fibronectina⁹.

Porque falha então a cicatrização?

A disfunção neste processo fisiológico ocorre devido a factores locais como corpos estranhos, maceração, isquemia, infecção; ou factores sistémicos como a idade avançada, má nutrição, medicamentos, diabetes *mellitus* ou insuficiência renal. Torna-se importante reconhecer estes factores antes e durante a terapêutica.

Tais variáveis faladas anteriormente provocam um aumento da extensão e duração da inflamação e disfunção do processo fisiológico; desequilíbrio proteases/inibidores das proteases, disfunção espécies reactivas de oxigénio *versus* mecanismos protectores e uma inactivação de factores de crescimento/moléculas da matriz⁸.

É extensa a literatura sobre aparelhos, novos apósitos e novos suplementos para a cicatrização de feridas crónicas. É uma área em expansão com grandes recursos aplicados na investigação. Os autores procuraram neste trabalho abordar algumas terapêuticas, para além da terapia compressiva e material de penso, na cicatrização de feridas crónicas (Figs. 2 e 3) apoiando-se sempre que possível em estudos aleatórios e controlados, com amostras de doentes significativas. Faremos então uma breve revisão sobre os mecanismo fisiopatológicos da aplicação de factores de crescimento, terapêuticas físicas (Sistema de encerramento assistido por vácuo, terapêutica com oxigénio hiperbárico, Ultrassons, Laser de baixa potência) substitutos cutâneos, e células estaminais. Será efectuada igualmente uma breve abordagem da terapêutica sistémica.

3. FACTORES DE CRESCIMENTO

O interesse na utilização de factores de crescimento, teve uma rápida expansão e "publicidade" após o seu descobrimento pelas ciências básicas. Os factores



Fig 2 - Úlcera de perna extensa após celulite.



Fig 3 - Úlcera de perna venosa crónica.

de crescimento controlam várias etapas chave do ciclo celular, a migração das células, a angiogénese e a síntese da matriz celular.

Actualmente o único factor de crescimento aprovado nos EUA e União europeia para tratamento de úlceras diabéticas é o tópico **factor de crescimento derivado das plaquetas recombinante** (rh-PDGF-BB, Becaplermin, Regranex[®]). Produzido através de plasmídeos e técnicas de biologia molecular, aplica-se diariamente e directamente na ferida com propriedades de quimiotaxia e proliferação de células envolvidas na cicatrização de feridas. Diminui o tempo de cicatrização^{9,10}. Alguns estudos mostram também evidência da sua eficácia nas úlceras de pressão^{11,12}. No entanto foi emitido um alerta pela *Food and Drug Administration* (FDA) sobre este

Educação Médica Contínua

medicamento dado o aumento de risco de mortalidade por neoplasia com o uso excessivo (mais que duas embalagens) estando contra-indicado em doentes com história de neoplasia.

O **Plasma rico em plaquetas (PRP)** é usado desde 1985 em doentes com úlceras crónicas, cirurgia da cavidade oral e maxilofacial, trauma, cirurgia cosmética, queimaduras e *by-pass* cardíaco¹³. Não se pode considerar um factor de crescimento mas sim um concentrado de factores de crescimento, que vão participar em interacção e sequencialmente no processo de cicatrização. Os factores de crescimento são libertados através da desgranulação dos grânulos alfa das plaquetas. É produzido a partir de sangue total centrifugado e depois activado pela adição cálcio ou trombina produzindo-se um gel, que é aplicado na ferida. O produto mais usado é o *AutoloGel® System da Cytomedix, Inc., Rockville, MD* que permite ter uma concentração plaquetas superior a 1 milhão por mililitro¹³. Entre os factores de crescimento incluídos neste gel contam-se o PDGF, PF4, TGF- β , PDAF, PDEGF, ECGF, EGF, VEGF, IGF, TSP-1, fibrinogénio e a osteonectina. Apresenta assim propriedades de quimioatração, anti-inflamatórias, mitogénicas e estimuladoras da diferenciação celular e de atracção dos macrófagos. Alguns leucócitos presentes no PRP permitem-lhe ainda uma actividade antimicrobiana para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*. Tem também como vantagens ser autólogo, maior semi-vida e menor custo que rh-PDG-BB¹³ e possuir vários factores de crescimento.

Algumas investigações decorrem sobre o uso de **factor de estimulação colónias granulócito-macrófago (GM-CSF)** e **factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF)**. Estudos em linhagens celulares mostram que o GM-CSF promove epitelização, angiogénese, produção colagénio I e actina das células musculares¹⁴. O VEGF, já usado em angioplastias e cardiopatia isquémica¹⁵ promove o aumento de óxido nítrico, aumenta a deposição de colagénio, melhora a condução nervosa e oxigenação tecidual¹⁶. Requer aplicações tópicas frequentes. Actualmente procede-se ao estudo em modelo animal da sua associação a terapêutica génica utilizando como vector o adenovírus¹⁷.

Outras factores de crescimento como **Lisado de queratinócitos (LyphoDerm®)**¹⁴, **Péptido do gene relacionado da calcitonina (salcatonin®)**¹⁸ e **Factor crescimento queratinócitos tipo 2 (rh-KGF-2 repifermin®)**¹⁹ foram investigados, mas estudos subsequente, aleatórios e controlados, não mostraram diferenças na cicatrização em relação ao placebo.

4. TERAPÊUTICAS FÍSICAS

O **Sistema de encerramento assistido por vácuo** consiste numa espuma fenestrada ligada a uma bomba de vácuo que exerce uma pressão negativa (intermitente ou contínua) permitindo a manutenção de um ambiente húmido, a remoção do exsudado, redução da carga bacteriana e o aumento da circulação sanguínea e formação de tecido de granulação²⁰. O aparelho mais usado hoje em dia é o *Vaccum assisted closure device® (Kinetic Concepts Inc, San Antonio, Texas)*. Embora existam vasto número de artigos, poucos são aleatórios e controlados, e destes só alguns mostram evidência da eficácia, pelo que se pode inferir apenas uma pequena evidência científica de benefício clínico quando comparado com terapêuticas convencionais²⁰. No entanto alguns estudos referem menores custos e maior conforto para o doente²¹.

A **Terapêutica com oxigénio hiperbárico** tem como mecanismo aumentar a concentração de oxigénio no leito da ferida através da utilização de uma Câmara Hiperbárica (Fig. 4). Está comprovada a sua eficácia em vários estudos de pé diabético com a redução do risco de amputação maior e maior probabilidade de cicatrização²². Na úlcera de perna de etiologia venosa há apenas a salientar um ensaio clínico, controlado e aleatório, com 16 doentes que mostrou diminuição da área da úlcera às 6 semanas quando comparada com terapêutica convencional²².

Todavia a utilização desta terapêutica é limitada pela dificuldade de acesso e número de câmara hiperbáricas disponíveis, número de sessões necessárias, custos e ainda pelas comorbilidades destes doentes que limitam o seu uso e os efeitos adversos nomeadamente o barotrauma, toxicidade cerebral e pulmonar²².



Fig. 4 - Câmara Hiperbárica da Marinha Portuguesa.

Educação Médica Contínua

Os **Ultrassons (US)** baseiam-se no princípio da vibração mecânica superior a 20 kHz. Os aparelhos usados para cicatrização de feridas usam frequências entre os 20-40 kHz (Fig. 5). Os US são já usados na Medicina em áreas como a Fisioterapia, Psiquiatria e Medicina do desporto e Oncologia. Eles produzem alteração da actividade da membrana celular e da conformação proteínas (através de processos de ressonância e cavitação)²³ provocando efeitos celulares como adesão leucocitária, produção de factores de crescimento e colagénio, aumento da angiogénese, aumento da resposta dos macrófagos, aumento óxido nítrico, aumento da fibrinólise²⁴⁻³⁰, activação de tirosina-cinases membranares, modificação de receptores de factores de crescimento e ainda de vias de sinalização intracelular³¹⁻³³. Uma revisão de 2008 da Cochrane³⁴ seleccionou 8 ensaios clínico controlados e aleatórios de doentes com úlceras venosas em que foi demonstrado a cicatrização em maior numero e em menos tempo.



Fig. 5 - Aparelho de Ultrassons para cicatrização de feridas.

LED e Laser de baixa potência

Sabemos que a radiação ultravioleta (UV) causa eritema, hiperplasia da epiderme, aumento da vascularização, fluxo sanguíneo e tem um efeito bactericida³⁵. Leva ainda ao aumento de produção e libertação de interleucina 1 (IL-1) pelos queratinócitos que causa à proliferação e quimioatracção dos queratinocitos e fibroblastos favorecendo a cicatrização³⁶.

O uso de aparelhos de **LASER de baixa potência (LBP)** e **aparelhos LED** com fotões de comprimento de onda dentro do espectro da luz visível em feridas crônicas, levam a uma diminuição da resposta inflamatória, induzem a mudança da infiltração leucocitária neutrofílica

para linfoplasmocitária, aumentam o número de vasos formados e a síntese das fibras de colagénio³⁷. Quer no pé diabético quer na úlcera venosa crónica existem alguns estudos controlados e aleatórios que mostram diminuição significativa da área das lesões e aumento do número de doentes com cicatrização completa. São no entanto estudos de pequena dimensão³⁸⁻⁴⁰.

5. SUBSTITUTOS CUTÂNEOS

Os substitutos cutâneos ou pele artificial foram inicialmente usados em queimados. Estão actualmente aprovados para utilização nas úlceras venosas crónicas e úlceras pé diabético. No entanto descreve-se a sua utilização com bons resultados em doentes com epidermólise bolhosa adquirida, úlcera de perna associada a terapêutica com hidroxiureia e úlceras de etiologia traumática⁴¹. A aplicação dos substitutos cutâneos altera o perfil de citocinas e factores crescimento produzidos na ferida crónica, mesmo após a sua reabsorção passadas 4 semanas. Já existem imensos dispositivos de pele artificial que diferem no tipo de matriz, células e camadas (Tabela 1). O mais utilizado e com mais estudos é o *Apligraf*[®] (Novartis[®]) que consiste em uma matriz de colagénio bovino sobre a qual crescem queratinócitos e fibroblastos, ou seja é uma matriz de dupla camada, dérmica e epidérmica (Fig. 6).

Tabela 1 - Substitutos cutâneos

NOME	COMPOSIÇÃO
Biobrane (Bertek Pharmaceuticals; Morgantown, WV)	Colagénio ligado por rede de nylon, acelular
AlloDerm (LifeCell Corporation in Palo Alto CA)	Enxerto derme alogénico, acelular
Integra Artificial Skin (Integra Lifesciences; Plainsboro NJ)	Colagénio Bovino e Sulfato de Condroitina
TranCyte (Advanced Tissue Sciences; LA Jolla, CA)	Fibroblastos numa rede de nylon
Dermagraft (Smith & Nephew, LA Jolla, CA)	Fibroblastos humanos numa matriz absorvível (aprovado nos EUA para pé diabético)
Orcel (Ortec International, Inc, New York, NY)	Fibroblastos e queratinócitos humanos numa esponja de colagénio bovino
Apligraf (Novartis; East Hanover, NJ)	Fibroblastos e queratinócitos numa matriz de colagénio bovina (aprovado nos EUA para úlceras venosas e pé diabético)

Educação Médica Contínua



Fig 6 - Aplicação do Apligraf® em úlcera venosa (Fonte: Apligraf® Novartis® <http://www.apligraf.com>).

Estudos, bem desenhados, envolvendo várias centenas de pacientes com úlceras venosas crônicas e pé diabético, demonstraram que a utilização do Apligraf® promoveu uma mais rápida cicatrização, menor dor associada e menor número de amputações e osteomielites no último caso. Diferenças que se acentuavam quanto mais extensas e de maiores dimensões eram as úlceras^{42,43}.

6. MATRIZ EXTRACELULAR

Amelogeninas são proteínas da matriz extracelular que em condições fisiológicas se agregam e moldam em agregados globulares, formando um esqueleto temporário de matriz extracelular. A ligação dos fibroblastos a estas estruturas aumenta a secreção endógena de múltiplos factores de crescimento, diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias e estimula a angiogénese e proliferação celular. A utilização da amelogenina como tratamento adjuvante da terapia compressiva levou à cicatrização mais rápida, com menos dor de úlceras venosas crônicas de difícil cicatrização sem aumento dos efeitos adversos⁴⁴.

7. TERAPÊUTICA SISTÊMICA

O estado nutricional do paciente, o aumento das citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e estados pró-coagulantes podem levar a uma difícil cicatrização da ferida. Vários fármacos foram investigados como terapia sistémica adjuvante para o tratamento de úlcera de

perna. Descrevem-se os mais frequentemente utilizados e apoiados por estudos aleatórios e controlados.

Os **Flavonoides** são antioxidantes e antitrombóticos (inibem tromboxano A2). Através de uma revisão que inclui 3 estudos aleatórios e controlados, com 723 doentes com úlcera de perna crônica de etiologia venosa, foi demonstrado que os flavonoides em adição à terapêutica compressiva promoviam maior número de doentes com cicatrização aos 2 e 6 meses que esta última isolada⁴⁵.

A **Sulodexida** é um composto heparinóide com uma mistura de sulfato de heparina (80%) e sulfato de dermatano (20%), que permite a inibição dos factores da coagulação Xa e da trombina. Tem como indicações a utilização na doença vascular periférica e insuficiência venosa. Quatro estudos, aleatórios e controlados, em 488 doentes com úlceras venosas provaram que o uso deste suplemento permitiu uma maior percentagem de doentes com cicatrização completa da úlcera aos 2-3 meses quando comparado apenas com compressão⁴⁶⁻⁴⁹.

A **Pentoxifilina**, comumente utilizada na doença arterial periférica, tem também efeito na cicatrização de feridas de insuficiência venosa crônica. Tem propriedades fibrinolíticas⁵⁰ e antitrombóticas⁵¹ e inibidoras de citocinas pró-inflamatórias (TNF)⁵². Uma revisão extensa da Cochrane sobre a aplicação da pentoxifilina no tratamento deste tipo de feridas, envolvendo 12 estudos controlados e aleatórios com 864 doentes demonstrou que a pentoxifilina é uma terapêutica eficaz adjuvante da terapêutica compressiva, sendo eficaz mesmo na ausência da última. A maioria dos efeitos adversos foram gastrointestinais⁵³.

O **Mesoglicato sódico** é um pro-fibrinolítico que também demonstrou em um estudo bem construído um aumento da cicatrização aos seis meses em 183 doentes com úlcera de perna venosa⁵⁴.

8. CÉLULAS ESTAMINAIS

Por ultimo um novo campo de investigação, ainda em estudos é a aplicação de células estaminais na cicatrização de feridas crônicas. As células estaminais derivadas dos adipócitos pela sua fácil colheita, possibilidade de serem criopreservadas e disponibilidade (não diminuem com a idade e são facilmente isoladas por citometria de fluxo) constituem um alvo apetecível e uma nova esperança como terapêutica para cicatrização. Ao serem aplicadas na ferida, diferenciam-se nas várias linhagens com produção dos diversos factores de

Educação Médica Contínua

crescimento. Demonstraram acelerar a epitelização e formação de tecido de granulação de feridas em ratos normais e diabéticos⁵⁵.

CONCLUSÃO/ FUTURAS DIRECÇÕES

A cicatrização de feridas crónicas é um processo complexo, com interacção de vários factores endógenos e exógenos. Novas descobertas na biologia molecular permitirão um tratamento mais individualizado para cada doente, com menores custos e tempos de cicatrização. Como futuras direcções destaca-se a administração de factores de crescimento de uma forma sequencial, terapia génica associada, o uso de *microarrays* para a determinação da expressão génica da úlcera e inibidores das proteinases⁵⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Korting HC, Calles R, Reusch M, Schlaeger M. Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Munchen 2000; 202-10.
2. Italian College of Phlebology. Guidelines for the diagnosis and therapy for the diseases of the veins and the lymphatic vessel: Evidence base report by Italian college of Phlebology, Int. Angiol 2001; 21:1-4.
3. Nicolaidis NA. Investigation of chronic Venous Insufficiency: a consensus statement, Circulation. 2000; 102:123-63.
4. Phillips T, Stanton B, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, socially and psychological implications. J Am Acad Dermatol. 1994; 31:49-53.
5. Ruckley CV. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. Angiology. 1997; 48:67-9.
6. Cooper DM, Yu EZ, Robson MC. Determination of endogenous cytokines in chronic Wounds. Ann Surg. 1994; 218:688-92.
7. Mauch C, Krieg T, Bauer EA. Role of the extracellular matrix in the degradation of connective tissue. Arch Derm Res. 1994; 287:107-14.
8. Sabine A. Eming, MDa, Thomas Krieg, MDa, Jeffrey M. Davidson. Gene therapy and wound healing. Clin Dermatol. 2007; 25:79-92.
9. Steed DL, Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. J. Vasc Surg. 1995; 21:71-8.
10. Ladin D. Becaplermin gel as topical wound therapy. Plastic Reconst Surg. 2000; 105: 1230-1.
11. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Lancet. 1992; 339:23-5.
12. Rees RS, Robson MC, Smiell JM, Perry BH. Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers: a phase II randomized, double blind, placebo controlled study. Wound Repair Regen. 1999; 7:141-7.
13. Lacci K, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for its use in wound healing. Yale J Biol Med. 2010; 83:1-9.
14. Brem H, Golinko M, Stojadinovic O, Kodra A, Diegelmann RF, Vukelic S et al. Primary cultured fibroblasts derived from patients with chronic wounds: a methodology to produce human cell lines and test putative growth factor therapy as GMCSF. J Transl Med. 2008; 6:234-53.
15. Stewart DJ, Hilton JD, Arnold JM, Gregoire J, Rivard A, Archer SL et al. Angiogenic gene therapy in patients with non revascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial AdVEGF versus medical treatment. Gen Ther. 12:1503-11.
16. Witte MB, Kiyama T, Barbul A. Nitric oxid enhances experimental wound healing in diabetes. Br J Surg. 2002; 89:1594-601.
17. Harold B, Kodra A, Golinko MS, Entero H, Stojadinovic O, Wang VM, et al. Mechanism of sustained release of Vascular Endothelial Growth Factor in Accelerating Experimental Diabetic Healing. J Invest Dermatol. 2009; 129: 2275-87.
18. Gherardini G, Gurlek A, Evans GR, Milner SM, Matarasso A, Wassler M, et al. Venous ulcers: improved healing by iontoporetic administration of calcitonin related gene peptide. Plast Reconstr Surg. 1998; 101:90-3.
19. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, Odenheimer DJ, Parish LC, Jensen JL, et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant keratinocyte growth factor type 2) to accelerate wound healing in venous ulcers. Wound repair Regen. 2001; 9:347-52.
20. Gregor S, Maegele M, Sauerland S et al. Negative Pressure Wound Therapy, A vacuum of evidence? Ach Surg. 2008; 143:189-96.
21. Braakenburg A, Objeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijn JH. The clinical

Educação Médica Contínua

- efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118:390-400.
22. Kranke P, Bennett M, Reckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD004123.
 23. Johns LD. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis. *J Athl Train.* 2002; 37:293-9.
 24. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16:261-9.
 25. Maxwell L, Collecutt T, Gledhill M, Sharma S, Edgar S, Gavin JB. The augmentation of leucocyte adhesion to endothelium by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20:383-90.
 26. Ito M, Azuma Y, Ohta T, Komoriya K. Effects of ultrasound and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on growth factor secretion in co-cultures of osteoblasts and endothelial cells. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26:161-6.
 27. Doan N, Reher P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 57:409-19.
 28. Young SR, Dyson M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16:809-16.
 29. Francis CW. Ultrasound-enhanced thrombolysis. *Echocardiography.* 2001; 18:239-46.
 30. Reher P, Harris M, Whiteman M, Hai HK, Meghji S. Ultrasound stimulates nitric oxide and prostaglandin E2 production by human osteoblasts. *Bone.* 2002; 31:236-41.
 31. Peng HB, Baker LP, Dai Z. A role of tyrosine phosphorylation in the formation of acetylcholine receptor clusters induced by electric fields in cultured *Xenopus* muscle cells. *J Cell Biol.* 1993; 120:197-204.
 32. Fang KS, Ionides E, Oster G, Nuccitelli R, Isseroff RR. Epidermal growth factor receptor relocalization and kinase activity are necessary for directional migration of keratinocytes in DC electric fields. *J Cell Sci.* 1999; 112:1967-78.
 33. Chernyavsky AI, et al. The Ras/Raf-1/MEK1/ERK signaling pathway coupled to integrin expression mediates cholinergic regulation of keratinocyte directional migration. *J Biol Chem.* 2005; 280:39220.
 34. Al-Kurdi-D, Bell-syer SE, Flemming K. Therapeutic Ultrasound for leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 23(1).
 35. Simon A, Low Level Laser therapy for wound healing: an update. Alberta Heritage foundation for Medical research 2004.
 36. Samson D, Lefevre F, Aronson N. Wound healing technologies: Low level Laser and vacuum assisted closure. Evidence report technology Assessment number 111, Agency for Healthcare Research and Quality 2004.
 37. Melo V, Anjos DC, Albuquerque Júnior R, Melo DB, Carvalho FU. Effect of low level laser on sutured wound healing in rats. *Acta Cir Bras.* 2011; 26:129-34.
 38. Landau Z, Migdal M, Lipoyky A, Lubart R. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29:399-404.
 39. Gupta AK, Filomenko N, Salansky N, Sauder DN. The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind placebo-controlled study 1998; 24:1383-6.
 40. Minatel DG, Frade MA, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers Surg Med.* 2009; 41: 433-41.
 41. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg.* 2002; 55:185-93.
 42. Falanga V. et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol.* 1998; 134:293-300.
 43. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 24:290-5.
 44. Romanelli M, Dini V, Vowden P, Ågren M. Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: Experimental and clinical evidence. *Clin Interv Aging.* 2008; 3:263-72.
 45. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous Leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30: 198-208.
 46. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al. Randomized Double blind, multicenter, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87:947-52.

Educação Médica Contínua

47. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini I. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*. 1999; 50:883-9.
48. Kucharzewki M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie*. 2003; 32:115-20.
49. Zou Y-, Feng X, Jing Z-P. Efficacy and safety of sulodexida in the treatment of venous leg ulcers. *Pharm Care Res*. 2007; 7:22-4.
50. Jarret PE, Moreland M, Browse NL. The effect of oxpentifyline on fibrinolytic activity and plasma fibrinogen levels. *Curr Med Res Opin*. 1977; 4: 492-5.
51. Ambrus JL, Ambrus CM, Mahfzah M, Markus JA, Klein E, Gastpar H. Mechanism of the potentiation of thrombolysis by pentoxifyline. *J Med*. 1987; 18:265-76.
52. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifyline. *Immunobiology*. 1993; 187:447-63.
53. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD001733.
54. Arosio E, Ferrari G, Santoro R, Gianese F, Coccheri S; Mesoglycan Venous Insufficiency Group. A placebo-controlled double blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. *Eur. J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 22:265-372.
55. Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. *Cell Transplantation*. 2011; 20:205-16.
56. Coulombe PA. Wound epithelisation: accelerating the pace of discovery. *J Invest Dermatol*. 2003; 121:219-30.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. A cicatrização é um processo dinâmico e sequencial. Qual das seguintes, não é uma fase da cicatrização:
 - a) Fase inflamatória
 - b) Remodelação
 - c) Fase proliferativa
 - d) Reepitelização
2. Qual dos seguintes não contribui para a desregulação do processo de cicatrização normal:
 - a) Infecção
 - b) Diabetes *mellitus*
 - c) Cicatrização por primeira intenção
 - d) Idade avançada
3. Qual a principal contra-indicação do factor de crescimento derivado das plaquetas recombinante:
 - a) Insuficiência cardíaca
 - b) Insuficiência renal
 - c) Antecedentes pessoais de neoplasia
 - d) Dermite de contacto alérgica ao níquel
4. Qual dos seguintes provou a sua eficácia, em estudos controlados, no aumento da cicatrização de feridas:
 - a) Lisado de queratinocitos
 - b) Péptido do gene relacionado da calcitonina
 - c) Factor crescimento queratinócitos tipo 2
 - d) Plasma rico em plaquetas
5. Qual dos seguintes efeitos adversos não se observa na terapêutica com oxigénio hiperbárico:
 - a) Barotrauma
 - b) Convulsões
 - c) Agravamento da insuficiência cardíaca
 - d) Aumento das infecções cutâneas
6. O Apligraf[®] é o substituto cutâneo mais utilizado. É constituído por:
 - a) Colagénio ligado por rede de nylon
 - b) Amelogeninas numa rede de colagénio
 - c) Fibroblastos numa rede de nylon
 - d) Fibroblastos e queratinócitos numa matriz de colagénio bovina
7. Qual o efeito adverso mais comum da pentoxifilina oral:
 - a) Parestesias
 - b) Fotossensibilidade
 - c) Efeitos gastrointestinais
 - d) Agravamento da insuficiência renal
8. A utilização de células estaminais dos adipócitos na cicatrização constitui um campo em investigação. Assinale a falsa:
 - a) A sua colheita é tecnicamente complicada
 - b) Podem ser criopreservadas
 - c) São separadas por citometria de fluxo
 - d) Demonstraram acelerar a epitelização e formação de tecido de granulação de feridas em ratos normais e diabéticos

Respostas: 1. d), 2. c), 3. c), 4. d), 5. d), 6. d), 7. c), 8. a)

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Laureano A, Rodrigues A. Cicatrização de feridas. *Rev Soc Port Dermatol*. 2011; 69: 355-65.
2. Ladin D. Becaplermin gel as topical wound therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105:1230-1.
3. Lacci K, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010; 83:1-9.
4. Kranke P, Bennett M, Reckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1 CD004123.
5. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg*. 2002; 55:185-93.
6. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD001733.
7. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007; 25:73-8.
8. Coulombe PA. Wound epithelization: accelerating the pace of discovery. *J Invest Dermatol*. 2003; 121:219-30.