

CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: FASES E FATORES DE INFLUÊNCIA

[Wound healing: stages and influencing factors]

Ilanna Vanessa Pristo de M. Oliveira^{1*}, Regina Valéria da Cunha Dias²

¹Médica veterinária autônoma.

²Professora Doutora do Departamento de Ciências animais, Universidade Federal Rural do Semi-árido, Mossoró, RN, Brasil.

RESUMO - O processo de cicatrização se inicia imediatamente após a ocorrência de uma lesão para que o tecido lesionado seja substituído por um tecido conjuntivo vascularizado, o que irá promover o reestabelecimento da homeostase tecidual. Diante disso, e considerando que a pele é um tecido bastante exposto aos fatores ambientais, também se faz necessária a compreensão da ação desses fatores na tentativa de minimizá-los e, quando possível, extingui-los da terapia. O objetivo desta revisão é tornar mais claro esse processo tão comum na rotina clínica dos profissionais de saúde bem como os fatores que nele interferem, para que esses profissionais tomem as medidas necessárias diante de tal processo, auxiliando no estabelecimento da homeostase do animal.

Palavras-Chave: processo cicatricial, fatores de influência na cicatrização, lesão tecidual.

ABSTRACT - The wound healing process starts immediately after the occurrence of an injury when the damaged tissue is replaced by a conjunctive vascularized tissue. This will reestablish the tissue homeostasis. Considering the skin is a tissue exposed to environmental factors, it is also necessary to understand such factors and their actions and attempt to minimize them as much as possible, trying to keep them away from the treatment. The objective of this study is to clarify this healing process which is familiar to health professionals and part of their clinical routine, as well as the environmental factors that can interfere in it. That way, health professionals can take the necessary measures before the process, assisting in the establishment of animal homeostasis.

Keywords: healing process, healing influencing factors, tissue injury.

INTRODUÇÃO

A pele é tida como a primeira barreira de proteção do organismo contra agentes externos e por isso está sujeita a constantes agressões, tornando sua capacidade de reparação muito importante para a sobrevivência (Nogueira et al., 2005). Com o rompimento tecidual nos animais vertebrados, logo se inicia o processo de reparo, que compreende uma sequência de eventos moleculares objetivando a restauração do tecido lesado (Mendonça & Coutinho-Netto, 2009).

A cicatrização é o processo pelo qual um tecido lesado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado, quer a lesão tenha sido traumática ou necrótica (Panobianco et al., 2012). Assim sendo, o processo de cicatrização tem como finalidade restabelecer a homeostasia tecidual (Cavalcante et al., 2012). Por isso, se faz necessário o conhecimento a respeito de tal processo, para que se possa intervir no mesmo para auxiliar e acelerar a

cicatrização além de promover homeostasia do organismo e o bem-estar do paciente.

REVISÃO DE LITERATURA

CICATRIZAÇÃO

Após uma lesão, um conjunto de eventos bioquímicos se estabelece para reparar o dano (Paganela et al., 2009) e promover a cicatrização. Os eventos que desencadeiam a cicatrização são intercedidos e sustentados por mediadores bioquímicos, descritos em diferentes fases, que correspondem aos principais episódios observados em determinado período de tempo (Lima et al., 2012).

O processo de reparação tecidual é dividido em fases, de limites não muito distintos, mas sobrepostas no tempo: hemostasia; fase inflamatória; formação do tecido de granulação, com deposição de matriz extracelular (colágeno, elastina e fibras reticulares); e remodelação (Branski et al., 2005; Shimizu, 2005; Mendonça et al., 2006; Rocha Júnior et al., 2006).

* Autor para correspondência: ilannavpristo@yahoo.com.br

Hemostasia

Essa fase depende da atividade plaquetária e da cascata de coagulação, tendo início após o surgimento da ferida. Após um dano tecidual, as alterações nas células endoteliais, a ruptura de vasos sanguíneos e o extravasamento de seus constituintes incitam compostos vasoativos a promoverem uma vasoconstrição imediata, visando diminuir a perda sanguínea para o espaço extravascular (Kumar et al., 2005).

Uma cobertura primária composta por fibrina (coágulo) restabelece a hemostase e fornece um ambiente para que as plaquetas secretem fatores de crescimento (FCs), citocinas e elementos da matriz extracelular (MEC) (Dário, 2008). O coágulo formado atua na coaptação das bordas da ferida, minimizando a perda de sangue e fluidos, protegendo o organismo contra penetração de agentes exógenos e disponibilizando uma matriz provisória para o início da organização da ferida (Barbul, 2006). Os mediadores do processo inflamatório recrutam macrófagos e neutrófilos, que secretam diversos fatores específicos, que regem as fases seguintes do processo de reparação tecidual (Irion, 2005; Santoro & Gaudino, 2005).

Fase inflamatória

A fase inflamatória da cicatrização é caracterizada basicamente pela presença de células inflamatórias no tecido cicatricial (Neto, 2003). Intimamente ligada à fase anterior, a inflamação depende, além de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos (Mandelbaum et al., 2003). O processo inflamatório caracteriza-se por migração celular intensificada através das vênulas e extravasamento de moléculas séricas, anticorpos, complemento e proteínas pelos capilares. Estes eventos são controlados pelo aumento do suprimento sanguíneo e da permeabilidade capilar além de vasodilatação (Carvalho, 2002).

Os principais componentes celulares de uma ferida são os leucócitos polimorfonucleares (PMN) e os macrófagos derivados de monócitos, os quais aparecem proporcionalmente à sua quantidade presente na circulação. Inicialmente, o tipo de célula predominante, o PMN, tem vida breve e atua principalmente com função fagocítica (Neto, 2003), surge durante a injúria tissular e permanece por período que varia de três a cinco dias; sendo responsáveis pela fagocitose de bactérias. Os macrófagos apresentam capacidade fagocítica, além

de atuarem como células apresentadoras de antígenos e fonte de fatores de crescimento e mediadores bioquímicos que ditam e sustentam o processo de cicatrização (Mandelbaum et al., 2003). O macrófago é predominante do terceiro ao quinto dia após a lesão, fagocita bactérias, debrida corpos estranhos e ativa o desenvolvimento de tecido de granulação. Também atua como removedor fagocítico, que sintetiza e libera proteases, fazendo a remoção de colágeno desvitalizado e coágulos de fibrina da ferida, expressando vários fatores mitogênicos e citocinas (Neto, 2003).

O papel dos linfócitos na cicatrização não está bem definido e permanece controverso. Porém, sabe-se que, com suas linfocinas, tem importante influência sobre os macrófagos (Mandelbaum et al., 2003). Aproximadamente, entre seis a sete dias após a injúria, a quantidade de linfócitos que aparece na ferida é menor que na circulação. Eles secretam linfocinas importantes, como o fator de inibição da migração (MIF), interleucina-2, fator de ativação de macrófago (MAF) e fatores quimiotáticos, além de aumentar o estágio inicial da cicatrização através da estimulação de macrófagos, células endoteliais e fibroblastos. Entretanto, sugere-se que os linfócitos T podem regular a atividade fibroblástica exuberante a qual poderia, caso esta regulação não existisse, ocorrer tardiamente na reparação cicatricial (Neto, 2003).

Formação do tecido de granulação com deposição de matriz extracelular

Nesta fase ocorre a reparação do tecido conjuntivo e do epitélio. Na reparação do tecido conjuntivo ocorre a formação do tecido de granulação, com proliferação endotelial e de fibroblastos (Sarandy, 2007). O processo de proliferação de fibroblastos, que são células mesenquimais diferenciadas, que proliferam na região mais superficial da ferida e a atividade sintética de colágeno, é denominado de fibroplasia. Aparentemente a proliferação de fibroblastos é modulada pelos macrófagos, num complexo modelo contrarregulatório, com uma fase de retardamento, que precede a estimulação direta pelo fator de crescimento derivado do macrófago e interleucina-1 (Neto, 2003).

O fibrinogênio do exsudato inflamatório transforma-se em fibrina, formando uma rede, onde os fibroblastos depositam-se e passam a multiplicar-se e a secretar os componentes protéicos do tecido cicatricial (Sarandy, 2007). Os fibroblastos iniciam a síntese e secreção de componentes da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos e fibras colágenas tipo I e III, associadas à proliferação e ao

crescimento interno dos capilares (angiogênese) (Kumar et al., 2005). Como consequência da angiogênese, o tecido conjuntivo é formado, recebendo a denominação de tecido de granulação, devido a sua aparência granular, pela presença de inúmeros capilares (Werner & Grose, 2003).

O tecido de granulação consiste primariamente em vasos sanguíneos invasores, fibroblastos e seus produtos, como colágeno fibrilar, elastina, fibronectina, glicosaminoglicanas sulfatadas e não sulfatadas e proteases. Esse tecido é produzido de três a quatro dias após a indução da lesão, como um processo intermediário entre o desenvolvimento da malha formada por fibrina e fibronectina e a reestruturação de colágeno (Berry & Sullins, 2003). Uma vez restabelecidos o fluxo sanguíneo e a oxigenação, o principal fator desencadeador da angiogênese é reduzido e os vasos neoformados começam a diminuir (Neto, 2003).

A partir deste evento, inicia-se a fase de contração das paredes marginais da lesão. Esta ação é realizada pelos fibroblastos ativados, os quais se diferenciam em miofibroblastos (Paganela et al., 2009). O miofibroblasto é uma célula que está presente no tecido de granulação e confere capacidade contrátil, reduzindo a área de sangramento e facilitando a epitelização (Sarandy, 2007). Ele contém fibras intracelulares de actina e miosina e forma conexões especializadas, ou fibronexus, com a matriz extracelular e outras células dentro da cavidade da lesão. Os miofibroblastos aproximam as margens da ferida, forçando as fibras de colágeno a se sobreporem e se entrelaçarem (Paganela et al., 2009), sua atividade contrátil é responsável pelo fechamento das feridas após as lesões (Ramalho et al., 2003).

Ao final dessa fase ocorre a epitelização, etapa que levará ao fechamento das superfícies da lesão e que é iniciada pela migração de células epiteliais (queratinócitos) desde as margens da ferida (Carvalho, 2002). Esta epitelização faz-se pelo aumento de tamanho, divisão e migração das células da camada basal da epiderme sobre a área de reparação do tecido conjuntivo subjacente. Os diferentes fatores de crescimento são responsáveis pelo aumento de mitoses e consequente hiperplasia do epitélio (Mandelbaum et al., 2003).

Concomitantemente à migração, as células sofrem alterações fenotípicas específicas, como retração dos tonofilamentos intracelulares, dissolução dos desmossomos intercelulares e formação de actina citoplasmática na periferia (Carvalho, 2002; Ehrlich & Diez, 2003). Tais alterações liberam as células da

membrana basal subjacente e das células epiteliais adjacentes, dando-lhes a capacidade de movimentar-se lateralmente. Tão logo a reepitelização tenha completado toda superfície da ferida, as células epiteliais reverterem-se ao seu fenótipo normal, a membrana basal é reconstituída pelo novo epitélio e hemidesmossomos e desmossomos são rearranjados (Carvalho, 2002).

Remodelação

Essa é a última fase de cicatrização, ocorre no colágeno e na matriz; dura meses e é responsável pelo aumento da força de tensão e pela diminuição do tamanho da cicatriz e do eritema. É o período no qual os elementos reparativos da cicatrização são transformados para tecido maduro de características bem diferenciadas (Neto, 2003).

Durante a remodelagem ocorre diminuição da atividade celular e do número de vasos sanguíneos, além de perda do núcleo dos fibroblastos, levando à maturação da cicatriz (Vieira et al., 2002). O número de células diminui, mas aumenta a síntese e a produção de colágeno do tipo I. As fibras de colágeno, dispostas paralelamente às linhas de tensão, formam feixes de várias unidades, preferencialmente intercruzadas, enquanto as fibras orientadas aleatoriamente são digeridas pela colagenase. O conteúdo aquoso da matriz diminui, aumentando a agregação das fibras de colágeno (Neto, 2003). Gradativamente os feixes de fibras colágenas tornam-se mais espessos, resultando em uma configuração mais regular, que está diretamente relacionada às forças mecânicas as quais o tecido está sujeito durante a atividade normal. Assim, a lesão torna-se mais resistente após o colágeno ter sofrido maturação (Oliveira, 2008). Com a evolução do processo, acentua-se a deposição de colágeno e a maioria das células desaparece, observando-se a apoptose de fibroblastos e células endoteliais, formando finalmente o tecido cicatricial (Balbino et al., 2005).

FATORES QUE INTERFEREM NA CICATRIZAÇÃO

Embora não se possa acelerar o processo de cicatrização, existem vários fatores, locais e sistêmicos, que afetam adversamente a cicatrização das feridas (Neto, 2003). Além disso, há situações onde a cura ocorre, mas de forma desorganizada (Halloran & Slavin, 2002).

Os fatores locais estão relacionados principalmente ao movimento e à presença de resíduos dentro da

ferida, por exemplo: tecido necrosado, corpos estranhos, contaminação bacteriana e hipóxia tecidual. Estes fatores podem atuar como barreira física para o desenvolvimento ordenado de tecido de granulação e deposição de colágeno, ou podem exagerar a inflamação, afetando a resposta inflamatória (Halloran & Slavin, 2002).

Uma ferida em área com mobilidade alta, é propensa à inflamação crônica devido à perturbação repetitiva dos novos capilares, depósitos de colágeno e fragilidade do novo epitélio. Inversamente, a completa imobilização da área ferida pode levar a um arranjo desorganizado do novo colágeno dentro da ferida, que diminui a força de tensão resultante (Knottenbelt, 2003).

A presença de corpos estranhos no interior da ferida é fonte de infecção e irritação (Knottenbelt, 2003), mantendo a inflamação e resistindo às tentativas de controlar a infecção (Neto, 2003). Antes de instituir um tratamento, a presença de corpos estranhos deve ser descartada em uma ferida. Se a presença de um corpo estranho é confirmada no interior da ferida, debridamento e lavagem são necessários para garantir limpeza e umidade no leito da mesma (Hendrickson & Virgin, 2005).

Dentre os fatores locais, a infecção é a causa mais importante do retardo da cicatrização. Deve-se considerar que toda ferida está colonizada, já que as bactérias existentes na pele podem colonizar a lesão, mas isso não significa que esteja infectada (Sarandy, 2007).

O fluxo de sangue deficiente para a ferida aumenta o risco de infecção, retardando a taxa de cura (Hendrickson & Virgin, 2005). Além disso, reduz a perfusão tecidual, aumentando a hipóxia, interferindo no metabolismo e no crescimento celular, prejudicando a cicatrização (Sarandy, 2007). Já os fatores sistêmicos, que dificultam a cicatrização, incluem estado nutricional, hipovolemia, hipotensão, hipóxia, hipotermia, infecção, trauma e uso de medicamentos anti-inflamatórios (Neto, 2003).

Várias deficiências dietéticas têm sido implicadas na cicatrização de feridas (Halloran & Slavin, 2002). Estudos têm demonstrado que a falta de proteínas, antes da ocorrência do ferimento, propicia a formação de reações teciduais menos exuberantes do que quando a depleção ocorre após o ferimento (Neto, 2003). A vitamina C (ácido ascórbico) é essencial para a síntese de colágeno e também é necessária para a produção de N-acetil galactosamina, um componente de matriz e tecido de

granulação. Deficiências de vitamina C diminuem a resistência da ferida à tensão e atrasam a cicatrização da lesão. O magnésio é necessário para a síntese de proteínas e a deficiência do zinco dificulta a função das metaloproteinases da matriz (MMPs), que são essenciais para o colágeno e fase de remodelagem (Halloran & Slavin, 2002).

O efeito da temperatura na cicatrização de lesões está aparentemente relacionado ao seu efeito no tônus vasomotor periférico. Diminuições na temperatura ambiental exercem uma vasoconstrição reflexa autonômica, que reduz a microcirculação local, através da diminuição da oxigenação e nutrição tecidual (Neto, 2003). A temperatura mais baixa é um dos fatores que determinam os diferentes padrões de cicatrização entre as diversas regiões anatómicas do equino (Paganela et al., 2009).

Alguns medicamentos podem interferir na cicatrização de feridas, produzindo efeitos negativos sobre a pele, tornando-a mais suscetível ao surgimento de lesões e outras patologias cutâneas (Freitas et al., 2011). Os anti-inflamatórios esteroidais restringem a fase inflamatória da cicatrização causando efeito inibitório na taxa e qualidade da cicatrização. Como consequência, ocorrem atrasos na formação de tecido de granulação, proliferação de fibroblastos e neovascularização. Entretanto, o efeito de uma única dose de esteróides pode não afetar as fases de cicatrização (Neto, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cicatrização é um processo que está presente na rotina clínica dos profissionais de saúde, dentre eles os médicos veterinários. Por ser um evento sistêmico, esse processo abrange uma gama de fatores que precisam interagir entre si para que haja uma evolução de forma eficiente. Esses mesmos fatores, bem como as interações existentes entre eles, precisam ser bem elucidados para que os profissionais possam interferir no processo, tendo em vista que a aceleração do mesmo é muitas vezes um dos principais objetivos terapêuticos na rotina clínica. O conhecimento sobre esse processo, aliado às nuances particulares de cada paciente, serão as bases nas quais os profissionais deverão se apoiar para instituir uma terapia cicatrizante, que irá culminar com o reparo tecidual e o reestabelecimento da homeostase do animal.

REFERÊNCIAS

Balbino C.A., Pereira L.M. & Curi R. 2005. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Brazil J. of Pharmaceutic Science*. 41(1):27-51.

Barbul A. 2006. History of wounds healing, p.25-78. In: Brunnicardi F.C., Seymour I., Schwartz D.L., Dun D.K. & Andersen R.E. *Schwartz's Surgery*. Companion handbook, Ontario.

Berry D.B. & Sullins K.E. 2003. Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses. *Am J Vet Res*. 64:88-92.

Branski R.C., Rosen C.A., Verdolini K. & Hebda P.A. 2005. Biochemical markers associated with acute vocal fold wound healing: a rabbit model. *Journal of Voice*. 19(2):283-289.

Cavalcante L.C., Moreira M.C., Mota O.M.L., Turatti E., Viana F.A.C. & Pereira S.L.S. 2012. Efeito da pedra umes no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em

dorso de ratos. *Braz J Periodontol*. 22(1):69-73.

Carvalho P.T.C. 2002. *Análise da cicatrização de lesões cutâneas através de espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos*. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Carlos. 72p.

Dário G.M. 2008. *Avaliação da atividade cicatrizante de formulação contendo argila medicinal sobre feridas cutâneas em ratos*. Dissertação de mestrado, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 78p.

Ehrlich H.P. & Diez T. 2003. Role for gap junctions intercellular communications in wound repair. *Wound Repair and Regeneration*. 11:481-489.

Freitas M.C., Medeiros A.B.F., Guedes M.V.C., Almeida P.C., Galiza F.T. & Nogueira J.M. 2011. Úlcera por pressão em idosos institucionalizados: Análise da prevalência e fatores de risco. *Rev Gaúcha Enferm*. 32(1):143-150.

Halloran C.M. & Slavin J.P. 2002. Pathophysiology of Wound Healing. *Surgery (Oxford)*. The Medicine Publishing Company Ltd. 5(1):i-v.

Hendrickson D. & Virgin J. 2005. Factors that affect equine wound repair. *Vet Clin Equine*. 21:33-44.

Irion G. 2005. *Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores*/Glenn L.Irion; tradução João Clemente Dantas do Rego Barros. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.390.

Knottenbelt D.C. 2003. *Handbook of equine wound management*. Liverpool, UK: WB Saunders.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N. 2005. Robbins e Cotran – *Patologia: bases patológicas das doenças*. 7a ed. Elsevier, Rio de Janeiro.

Lima R.O.L., Rabelo E.R., Moura V.M.B.D., Silva L.A.F., Tresvenzol L.M.F. 2012. Cicatrização de feridas cutâneas e métodos de avaliação. Revisão de literatura. *Revista CFMV*. Ano XVIII. 56:53-59.

Mandelbaum S.H., Di Santis E.P. & Mandelbaum M.H.S. 2003. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. *An Bras de Dermatol*. Jul./ago., Rio de Janeiro, RJ. 78(4):393-410.

Mendonça A.C., Ferreira A.S., Barbieri C.H., Thomazine J.A. & Mazzer N. 2006. Efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre a cicatrização por segunda intenção de lesões cutâneas totais em ratos. *Acta ortop. bras*. 14(3):152-157.

Mendonça R.J. & Coutinho-netto J. 2009. Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol*. 84(3):257-262.

Neto J.C.L. *Considerações sobre a cicatrização e o tratamento de feridas cutâneas em equinos* em 2003. Online. Disponível na internet <http://br.merial.com/pdf/arquivo8.pdf>

Nogueira, R.M.B., Kitamura E.A. & Aguiar O.M. 2005. Estudo clínico da reparação tecidual de feridas cutâneas de cães tratados com papaína e colagenase. *Nos Clín*. 8(43):25-28.

Oliveira A.F. 2008. *Avaliação da atividade cicatrizante da Caesalpinia ferrea (tul.) Martius (Jucá) em lesões cutâneas de caprinos*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Rural do Semiárido, Mossoró, Rio grande do Norte, 65p.

Paganela J.C., Ribas L.M., Santos C.A., Feijó L.S., Nogueira C.E.W. & Fernandes C.G. 2009. Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. *RPCV*. 104(569-572):13-18.

Panobianco M.S., Sampaio B.A.L, Caetano E.A., Inocenti A. & Gozzo T.O. 2012. Comparação da cicatrização pós-mastectomia entre mulheres portadoras e não-portadoras de diabetes mellitus. *Rev. Rene*. 11:15-22.

Ramallo L.N.Z., Sérgio Z., Ramallo, F.S., Castro-e-Silva Jr. O. & Corrêa F.M.A. 2003. Efeito de agentes anti-hipertensivos sobre as células estreladas durante a regeneração hepática em ratos. *Arq. Gastroenterol*. 40(1).

Rocha Junior A.M., Oliveira R.G., Farias R.E., Andrade L.C.F & Aerestrup F.M. 2006. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. *An. Bras. Dermatol*. Rio de Janeiro, 81(2):150-156.

Santoro, M.M. & Gaudino G. 2005. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Experimental Cell Research*. 304:274-286.

Sarandy M.M. 2007. *Avaliação do efeito cicatrizante do extrato de repolho (Brassica oleracea var. capitata) em ratos wistar*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 49p.

Shimizu T. 2005. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the skin. *Journal of Dermatological Science*. 37:65-73.

Vieira C.S.C.A, Magalhães E.S.B. & Bajai H.M. 2002. Manual de condutas para úlceras

neutróficas e traumáticas. *Caderno de reabilitação em Hanseníase*. 2:52.

Werner S. & Grose R. 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*. 83