

## Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica

### Physiological wound healing

Cesar Isaac<sup>1</sup>, Pedro Ribeiro Soares de Ladeira<sup>2</sup>, Francinni Mambrini Pires do Rêgo<sup>2</sup>, Johnny Conduto Borda Aldunate<sup>1</sup>, Marcus Castro Ferreira<sup>3</sup>

Isaac C, Ladeira PRS, Rego FMP, Aldunate JCB, Ferreira MC. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. Rev Med (São Paulo). 2010 jul.-dez.;89(3/4):125-31.

**RESUMO:** O ser humano possui três interfaces de contato com o meio ambiente: as mucosas do trato gastrointestinal, do trato pulmonar e a pele. Esta, por sua vez, está sujeita a diferentes tipos de estímulos danosos, os quais desencadeiam diversas vias biológicas que tentarão restaurar as funções perdidas. O conjunto dessas vias recebe o nome de processo de cicatrização, podendo ser dividido em três fases: inflamatória, proliferativa e remodeladora. A primeira é caracterizada pela hemostasia, resultante da formação do coágulo de fibrina, e migração de leucócitos fagocitários, os quais removerão as substâncias estranhas e microorganismos. A segunda envolve, principalmente, a migração e proliferação de três classes celulares: fibroblastos, endotélio e queratinócitos, além da deposição de fibronectina sobre o arcabouço de fibrina, formando o fibronexus; da secreção de colágeno III, em sua maioria, sobre este último e da síntese de outros elementos matriciais, sendo o fibroblasto o maior responsável por estas mudanças estruturais. Na terceira e última fase ocorre mudança no padrão de organização do colágeno e de seu tipo principal, ocorrendo substituição de colágeno III por I, aumento no número de ligações cruzadas entre os monômeros desta substância e orientação prevalente nas linhas de *stress* da pele, fenômenos que aumentam a resistência da ferida. Todo o processo de cicatrização será controlado por polipeptídeos chamados fatores de crescimento, que modificarão a fisiologia de suas células-alvo.

**DESCRITORES:** Cicatrização/fisiologia; Cicatriz; Regeneração/fisiologia; Tecidos/fisiologia; Cirurgia plástica.

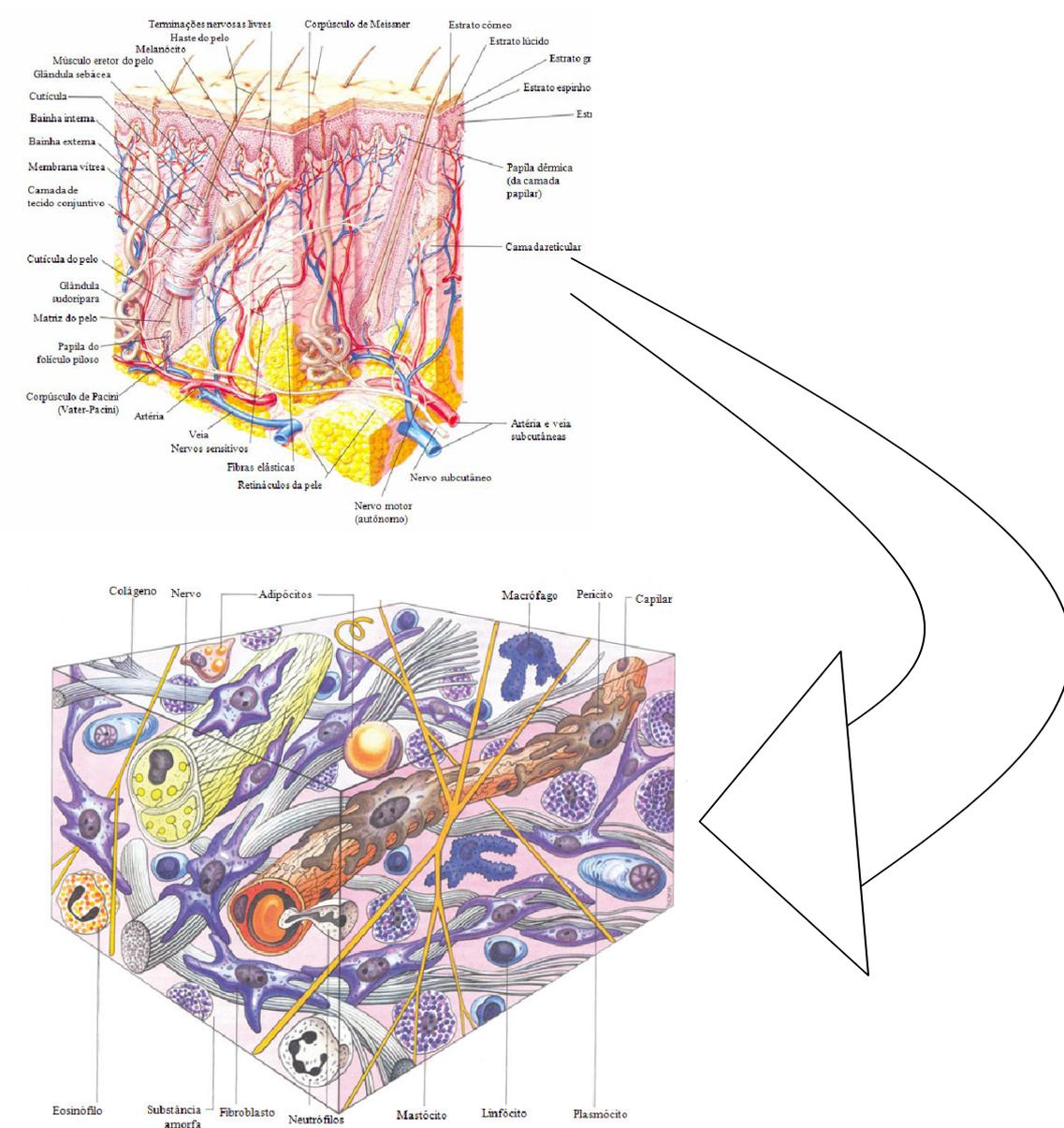
- 
1. Médico, membro do Laboratório de Pesquisas em Cultura Celular e Feridas (LIM 04), Divisão de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
  2. Acadêmico de Medicina, membro do Laboratório de Pesquisas em Cultura Celular e Feridas (LIM 04), Divisão de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
  3. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor da Divisão da Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**Endereço para correspondência:** Cesar Isaac, Laboratorio de Investigação Médica (LIM 04) - Av. Dr. Arnaldo, 455 - Sala 1363 - Cerqueira César - CEP: 01246903 - São Paulo, SP, Brasil. e-mail: cesaris@uol.com.br

## CICATRIZAÇÃO FISIOLÓGICA

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a aproximadamente 16% do peso corporal. Ela é composta

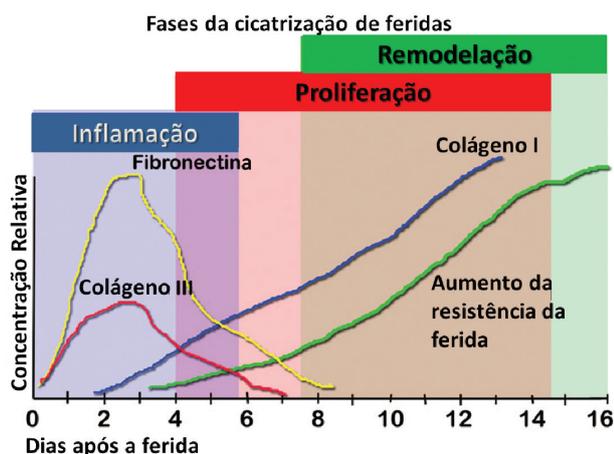
por duas camadas: epiderme e derme (Figura 1A e B). A principal célula componente da epiderme é o queratinócito e, da derme, é o fibroblasto<sup>1</sup>.



**FIGURA 1.** Esquema de corte histológico da pele (imagem superior (A), adaptada de Cochard et al.<sup>2</sup>) e derme ampliada (imagem inferior (B), adaptada de Gray et al.<sup>14</sup>)

As feridas são eventos que podem afetar a fisiologia da pele, em especial aquelas que acometem a camada dérmica. O processo de cicatrização que

se segue com a finalidade de cura das feridas pode ser dividido didaticamente em três fases que se superpõem: inflamatória, proliferativa e de remodelação (Figura 2).



**FIGURA 2.** Fases da cicatrização e a deposição dos componentes da matriz cicatricial ao longo do tempo (Adaptado de Broughton et al.<sup>5</sup>)

Durante a primeira fase, ocorrem hemostasia, migração de leucócitos e início da cascata de reparação tecidual. Inicialmente, em resposta a agentes inflamatórios, há diminuição do afluxo sanguíneo pela vasoconstrição. Com extravasamento de sangue dos vasos lesionados, plaquetas são ativadas pelas substâncias da matriz extracelular que

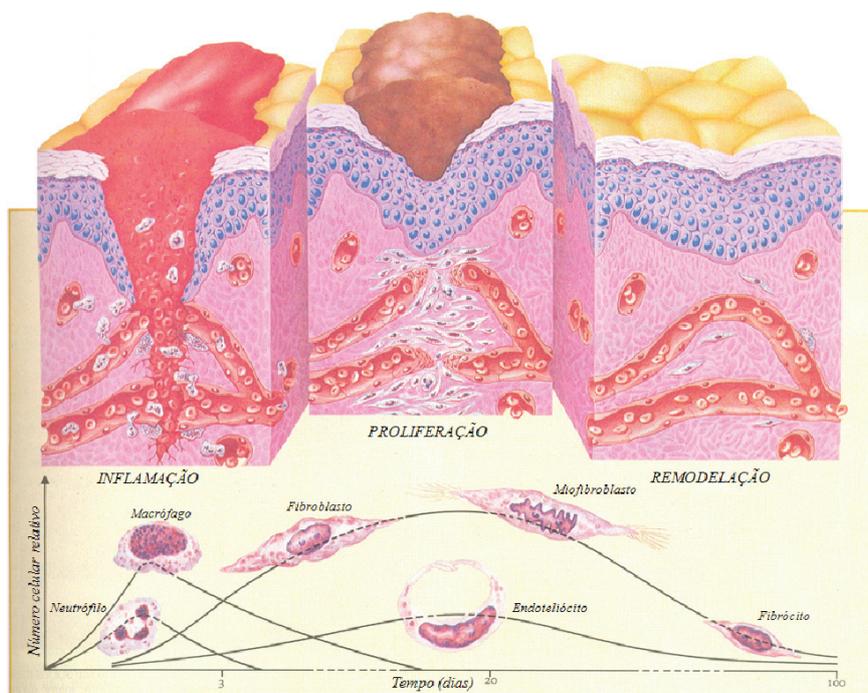
envolve o endotélio, fazendo com que tenha início os processos de adesão e agregação celular<sup>3</sup>. Ao mesmo tempo, o fibrinogênio sérico é clivado pela trombina resultante das vias de coagulação, formando monômeros de fibrina que se polimerizam pela ação do fator XIII, para que, junto com plaquetas, forme-se um tampão hemostático e não haja mais perda de sangue<sup>4</sup>. Durante este processo, em resposta a produção endotelial de eicosanoides e leucotrienos, há um aumento progressivo da permeabilidade vascular às células migrantes e substâncias biologicamente ativas<sup>5</sup>. Deste processo surgiram elementos essenciais para a continuação fisiológica da cicatrização: um arcabouço de fibrina, necessário para a migração das células que chegarão, e os primeiros fatores de crescimento com atividade. Estes últimos são polipeptídeos secretados na ferida que podem ter como função estimular ou inibir a síntese de determinadas proteínas, além de atuarem na ativação e migração de células<sup>6</sup>. Dentre os que são secretados pelas plaquetas por degranulação, se destacam PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e TGF- $\beta$  (fator transformador do crescimento beta), que neste primeiro momento terão como função atrair neutrófilos e monócitos, e o EGF (fator de crescimento epidérmico), que será mais ativo na fase proliferativa (Tabela 1)<sup>7</sup>.

**TABELA 1.** Citocinas envolvidas no processo de cicatrização, seus efeitos biológicos e células produtoras<sup>5,9,12,15</sup>

Citocinas	Células produtoras	Efeito biológico
IL-1 (interleucina-1)	Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos	Super-expressão de selectinas no endotélio e aumento da síntese de NOSi.
IL-8 (interleucina-8)	Macrófagos, Fibroblastos	Quimioatraente para polimorfonucleares e macrófagos.
IFN- $\gamma$ (interferon gama)	Macrófagos	Diferenciação de monócitos em macrófagos e ativação destes; aumento da síntese de NOSi.
TNF- $\alpha$ (fator de necrose tumoral alfa)	Macrófagos, Endotélio	Super-expressão de selectinas no endotélio, aumento da síntese de NOSi e supra-regulação de integrinas.
EGF (fator de crescimento epidérmico)	Plaquetas, Macrófagos	Quimiotaxia e proliferação de fibroblastos; proliferação e quimioatração de queratinócitos.
FGF (fator de crescimento dos fibroblastos)	Macrófagos, Endotélio, Fibroblastos	Quimiotaxia e proliferação de fibroblastos e queratinócitos; potente fator angiogênico.
KGF (fator de crescimento dos queratinócitos)	Fibroblastos	Quimiotaxia e proliferação de queratinócitos.
HGF (fator de crescimento dos hepatócitos)	Células Mesenquimais	Quimiotaxia e proliferação de queratinócitos.
VEGF (fator de crescimento vascular endotelial)	Macrófagos, Queratinócitos	Potente fator angiogênico.
PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas)	Plaquetas, Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos	Quimiotaxia de polimorfonucleares; proliferação de fibroblastos e diferenciação para miofibroblasto; degradação do colágeno I e síntese do III.
TGF- $\beta$ (fator transformador do crescimento beta)	Plaquetas, Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos, Fibroblasto	Quimiotaxia de polimorfonucleares; síntese de NOSi; proliferação de fibroblastos e diferenciação para miofibroblasto; degradação do colágeno III e síntese do I; fator angiogênico.

Ainda na fase inflamatória, ocorrerá, primeiramente, a migração de neutrófilos dos vasos sanguíneos para a ferida (Figura 3), que será mediada pela ligação a selectinas super-expressas de endotélio ativado. Este tecido teve sua fisiologia alterada por IL-1 (interleucina-1) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ), ambos secretados por macrófagos e pelo próprio endotélio, sendo que a primeira citocina também é expressa por queratinócitos (Tabela 1). Porém, ao saírem do vaso sanguíneo os polimorfonucleares migrarão em resposta a elementos do sistema complemento (C3a e C5a), da degranulação das plaquetas, produtos bacterianos e IL-8 (interleucina-8), produzida por macrófagos e fibroblastos. Posteriormente, monócitos se infiltrarão em resposta a estímulos semelhantes aos de neutrófilos, e se diferenciarão em macrófagos (Figura 3) sob o estímulo de substâncias

como o IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ), de modo a aumentar a síntese proteica, seu tamanho celular, o aparelho de Golgi e o número de lisossomos, microtúbulos e microfilamentos. Este último tipo celular, juntamente com os neutrófilos, removerá partículas estranhas, bactérias e tecido morto do leito da ferida, sendo que a ação antimicrobiana dos polimorfonucleares é pela produção de radicais livres de oxigênio e, a dos macrófagos, é pela síntese aumentada de NO, que reage com peróxidos e gera um agente ainda mais potente do que o primeiro. Nesta fase do processo de cicatrização o NO também age na vasodilatação e no aumento da permeabilidade vascular, sendo majoritariamente produzido por enzimas intracelulares presentes em todos os tecidos (NOSi/NO-sintase induzida). A síntese dessas enzimas é estimulada principalmente por IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , e inibida por TGF- $\beta$  (Tabela 1)<sup>5,8,9</sup>.



**FIGURA 3.** Representação gráfica da resposta normal da pele a feridas, mostrando o número relativo das principais células durante as três fases do processo de cicatrização (adaptado de Gray et al.<sup>18</sup>)

Visando degradar elementos da matriz extracelular e tecido necrótico para facilitar a migração celular no leito cruento, neutrófilos e macrófagos utilizam, além da fagocitose, metaloproteínas (proteínas de elementos da matriz). Macrófagos também são importantes por produzirem uma diversidade de fatores de crescimento, dentre os quais se incluem: EGF, FGF (fator de crescimento

dos fibroblastos), PDGF, TGF- $\beta$  e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)<sup>4</sup>. A quimiotaxia de fibroblastos e sua proliferação é uma das funções dos três primeiros fatores de crescimento, sendo que FGF também atua positivamente na migração e proliferação de queratinócitos, e TGF- $\beta$  na deposição de elementos da matriz pelos fibroblastos. O VEGF e o FGF atuarão como potentes fatores angiogênicos (Tabela 1)<sup>9-12</sup>.

O segundo estágio do processo de cicatrização é a fase de proliferação (Figura 2), que se caracteriza por fibroplasia, angiogênese e reepitelização. Na fibroplasia ocorrerão migração e proliferação de fibroblastos (Figura 3), concomitante à síntese de novos componentes da matriz extracelular<sup>10</sup>. Os fibroblastos são células fusiformes com núcleo elíptico<sup>13</sup> que, em geral, constituem o maior número de células do tecido conjuntivo, além de sintetizarem grande parte da matriz extracelular que o compõe<sup>14</sup>. Na derme, tecido conjuntivo denso não-modelado, eles são importantes na secreção de proteoglicanos, fibronectina, elastina, laminina e colágeno, que é a proteína mais abundante nos seres humanos e o principal componente da pele, constituindo 80% do peso seco da derme e a base de sua estrutura e resistência (Figura 1)<sup>15</sup>.

Nesta fase migração e proliferação de fibroblastos se darão a partir das margens livres da ferida e de células mesenquimais<sup>10</sup>, ao passo que os principais estímulos quimioatraentes e mitogênicos dos primeiros serão o EGF e o PDGF<sup>5</sup>. Por outro lado, PDGF e TGF- $\beta$  induzirão a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos (Figura 3), os quais expressam  $\alpha$ -actina,  $\alpha$ -miosina e desmina (Tabela 1). Estes fibroblastos diferenciados possuem capacidade de se contrair e se expandir, movimentando-se, assim, pela ferida. Durante a movimentação dos miofibroblastos, ocorre deposição de fibronectina sobre o arcabouço de fibrina (Figura 2). A nova estrutura de fibronectina é denominada de fibronexus<sup>4</sup>. Assim, começa a deposição de colágeno na ferida que se ligará à fibronectina em um sítio diferente da fibrina<sup>16</sup>. O colágeno é uma fita tripla helicoidal formada por três cadeias polipeptídicas possuindo, até o momento, cerca de 20 tipos<sup>17</sup>. Na matriz extracelular cutânea ele pode se ligar à fibronectina e laminina, sendo que nas células ele se conecta a receptores de integrina, estruturas estas supra-reguladas pelo TNF- $\alpha$ <sup>5,15</sup>. Particularmente, na matriz dérmica há essencialmente dois tipos de colágeno: tipo I e tipo III, correspondendo respectivamente a cerca de 80-85% e 15-20% do total desta proteína. O tipo I é formado por duas cadeias  $\alpha$ 1 e uma cadeia  $\alpha$ 2 diferentes quanto à sequência de aminoácidos. Apresenta diâmetro total de 1 a 20  $\mu$ m e está localizado principalmente na derme reticular, a mais profunda da pele. O colágeno tipo III constitui-se de três cadeias  $\alpha$ 1, apresenta diâmetro de 0,5 a 2  $\mu$ m e está presente, em sua maioria, na derme papilar, localizada mais superficialmente<sup>10,18,19</sup>.

Na ferida há, ao contrário da derme íntegra, uma maior proporção de colágeno III em relação ao tipo I (Figura 2). Neste contexto, os miofibroblastos alinham-se e ligam-se às fibras de colágeno de maior

espessura<sup>20</sup> puxando-as em direção a eles, sendo este fenômeno responsável pela contração da ferida e estimulado por TGF- $\beta$  e PDGF (Tabela 1)<sup>5</sup>. Deste modo, quanto maior o número de fibras de grande diâmetro, maior será a contração dessa ferida.

Os fibroblastos também produzem TGF- $\beta$ , FGF, TIMPs (inibidores de metaloproteinases) e KGF (fator de crescimento dos queratinócitos), sendo que este último tem ação mais efetiva na reepitelização (Tabela 1)<sup>5,10</sup>.

Concomitantemente aos fenômenos descritos, há formação de novos vasos a partir dos adjacentes à ferida (angiogênese, Figura 3). O FGF, o VEGF e o TGF- $\beta$  são os principais agentes angiogênicos envolvidos, sendo que a ação do segundo é dependente da presença de NO, o qual estimula a síntese daquele, que, por sua vez, induz uma supra-regulação da enzima NOSi (Tabela 1)<sup>5</sup>. Essas citocinas angiogênicas ativam as células endoteliais, que iniciam a expressão do ativador de plasminogênio, o qual cliva o plasminogênio sérico e a pró-colagenase em, respectivamente, plasmina, com ação fibrinolítica<sup>21</sup>, e colagenase (MMP-1), que degrada colágeno<sup>9</sup>. Deste modo ocorre degradação local da membrana basal circundante e o endotélio começa a proliferar em uma estrutura tubular em resposta às mesmas citocinas que o ativaram, as quais se encontram concentradas entre o entrelaçamento do arcabouço circundante. Essa migração ocorre através da interação entre as integrinas supra-reguladas e os componentes da matriz extracelular, principalmente a fibronectina e a laminina<sup>4</sup>. A seguir elas sintetizam uma nova membrana basal, mas regridem e involuem no final, em resultado a menor secreção total de fatores angiogênicos, mudança do arcabouço provisório rico em moléculas pró-angiogênicas para um rico em colágeno (anti-angiogênico) e aumento da expressão de outras substâncias inibitórias do processo<sup>22</sup>. Esses vasos recém-formados são característicos do tecido de granulação, e tem por finalidade nutrir e oxigenar os tecidos em crescimento. O endotélio também participa da síntese de PDGF, TGF- $\beta$  e FGF (Tabela 1)<sup>5,8</sup>.

A reepitelização tem por função reestruturar as funções da epiderme que foram perdidas com a ocorrência da lesão: proteção mecânica, regulação da temperatura local, defesa contra microorganismos e barreira hídrica. Para tanto ela deve reestruturar os estratos de queratinócitos: basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo (Figura 1), que possuem quantidades crescentes de queratina (um filamento intermediário) e, na pele íntegra, entram em processo de apoptose nas duas últimas camadas<sup>23</sup>. Os queratinócitos na epiderme fisiológica mantêm

a coesão através de, principalmente, moléculas de adesão ligadas a tonofilamentos de queratina: desmossomos (célula-célula) e hemidesmossomos (célula-membrana basal). Assim, primeiramente, ocorre a perda de aderência dos queratinócitos à membrana basal e às células adjacentes pela retração dos tonofilamentos; concomitantemente ocorre a expressão de filamentos periféricos de actina, receptores de integrina e ativador de plasminogênio, que permitem a formação de lamelipódios e a clivagem de elementos da matriz, e, portanto, a migração sobre o leito cruento<sup>10</sup>.

Dentre os fatores que facilitam a reepitelização estão a presença de HGF (fator de crescimento dos hepatócitos), FGFs, EGF, KGF, estímulos a receptores peroxissomo-proliferador-ativados (PPARs) e de um campo elétrico na ferida. O HGF, secretado por células mesenquimais juntamente com FGFs, EGF e KGF, favorece a proliferação dos queratinócitos e atua como quimioatraente (Tabela 1)<sup>10,12</sup>; enquanto que a estimulação de PPARs por citocinas pró-inflamatórias diminui a apoptose e favorece a migração dessas células. Já a formação de um campo elétrico endógeno no plano lateral, entre as margens da ferida, se desenvolve de maneira a direcionar a migração de queratinócitos através de moléculas de sinalização celular<sup>5</sup>. A migração dessas células cessa pelo contato entre elas, com posterior síntese de membrana basal e moléculas de adesão, além da queda da expressão de substâncias pró-migração (ativador de plasminogênio, por exemplo)<sup>24</sup>. Além disso, a epiderme influencia o processo de cicatrização produzindo VEGF, PDGF e TGF- $\beta$  (Tabela 1)<sup>4,7,10</sup>.

A terceira e última fase do processo de cicatrização é a de remodelação (Figura 2). Sendo o colágeno o principal componente da derme, esta etapa constitui-se da mudança do tipo de colágeno que a compõe e de sua disposição. O colágeno tipo

III, inicialmente mais abundante que o tipo I, vai sendo degradado mais ativamente com o decorrer do tempo, enquanto que o colágeno I vai tendo sua produção aumentada pelos fibroblastos (Figura 2). Juntamente com a substituição do tipo de colágeno, ocorre uma alteração em sua organização, a qual muda de fibras paralelas dispostas aleatoriamente para entrelaçadas e organizadas ao longo das linhas de *stress*<sup>5,10</sup>. Enquanto PDGF estimula maior degradação de colágeno I e síntese de colágeno III, TGF- $\beta$  induz maior secreção do primeiro e sua menor degradação por aumento da expressão de TIMPs (inibidores de metaloproteinases) e menor da de MMPs, sendo a remodelagem e a contração da ferida parcialmente controladas pela relação entre eles<sup>4,5,10</sup>.

A última fase do processo de cicatrização é responsável pelo aumento da resistência do leito danificado. Ao final da primeira semana após o surgimento da ferida, ocorre restauração de 3% da resistência da pele íntegra; da terceira semana, 30%, e de três meses, 80% (Figura 2)<sup>5</sup>. Isto reflete uma diminuição da deposição de colágeno, do número de ligações cruzadas feitas entre monômeros desta substância e da mudança do tipo III para o I<sup>10</sup>. Em cerca de um ano ou mais, a relação entre o colágeno I e III atinge proporção semelhante a anterior à ferida, entretanto a ferida nunca atingirá 100% de sua resistência fisiológica<sup>15</sup>.

Os fenômenos supra-descritos referem-se ao processo de cicatrização fisiológica, porém há situações em que ocorre diminuição da resposta do organismo, como no diabetes melito e/ou na exposição excessiva à radiação, formando-se, assim, úlceras que traduzem a falta de cicatrização. Pode, também, ocorrer aumento dessa resposta, como nos casos de cicatriz queloidiana ou cicatriz hipertrófica que se apresentam como cicatrizes exuberantes<sup>12</sup>. A ocorrência destas respostas não-fisiológicas exige um completo conhecimento dos fenômenos apresentados para que se possa corrigi-lo ou melhorá-lo.

Isaac C, Ladeira PRS, Rego FMP, Aldunate JCB, Ferreira MC. Physiological wound healing. Rev Med (São Paulo). 2010 jul.-dez.;89(3/4):125-31.

**ABSTRACT:** The human Being has three interfaces with the environment: the mucous membranes of the gastrointestinal tract, pulmonary tract and the skin. The skin can be exposed to different damaging stimuli, which trigger various biological pathways that will attempt to restore normal physiology. This group of pathways is called wound healing process, which can be divided in three phases: inflammatory, proliferative and remodeling. The first is characterized by homeostasis, the formation of fibrin clot, and migration of phagocytic leukocytes, which will remove foreign substances and micro-organisms. The second involves primarily the migration and proliferation of three classes of cells: fibroblasts, keratinocytes and endothelium, in addition to the deposition of fibronectin on the fibrin scaffold, forming the fibronexus, the secretion of collagen III, and the synthesis of other matrix elements. The fibroblast is largely responsible for these structural changes. The third and last phase changes occur in the pattern of collagen organization and its leading brand, with replacement of collagen III by I, increase in the number of crosslinks between monomers of this substance and orientation prevalent in the lines of skin stress, phenomena that increase the resistance of the wound. The whole healing process is controlled by polypeptides called growth factors, which modify the physiology of their target cells.

**KEY WORDS:** Wound healing/physiology; Cicatrix; Regeneration/physiology; Tissue/physiology; Surgery, plastic.

## REFERÊNCIAS

1. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.303.
2. Cochard LR. *Atlas de embriologia humana de Netter*. Porto Alegre: Artmed; 2003. p.27.
3. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):9-18
4. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.168-70.
5. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):12S-34S.
6. Guyuron B, John P, Chung K, Arun G, Kinney B, Rubin JP. *Plastic surgery: indications and practice*. St Louis, MO: Elsevier; 2009. p.9-26.
7. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585-601.
8. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.72-97.
9. Townsend CM, Beauchamp D, Evers M, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery*. St Louis, MO: Elsevier; 2011. p.192-207.
10. Singer AD, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *New Engl J Med*. 1999;341:738-46.
11. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.163-5.
12. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453:314-21.
13. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.103-8.
14. Gray H, et al. *Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery*. Nova Iorque: Churchill Livingstone; 1995. p.76.
15. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):9-18.
16. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.19-22.
17. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Biologia molecular da célula*. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.1090-125.
18. Gray H, et al. *Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery*. Nova Iorque: Churchill Livingstone; 1995. p.395-416.
19. Kuhn K. Structure and biochemistry of collagen. *Aesthetic Plast Surg*. 1988;9(2):141-4.
20. Berry DP, Harding KG, Stanton MR, Jasani B, Ehrlich HP. Human wound contraction: collagen organization, fibroblasts and myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:124-31.
21. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.170.
22. Eming AS, Brachvogel B, Odoriso T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Progr Histochem Cytochem*. 2007;42:115-70
23. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.319-39.
24. Martin P. Wound healing: aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276:75-81.