










Propriedades histológicas de materiais biológicos no processo de cicatrização de feridas: uma revisão integrativa

Histological properties of biological materials in the wound healing process: an integrative review



Gislaine Simões Portela Barros¹  Sarah Maria Lucena Teles Cruz¹ 
Vitória Freire de Menezes Fonsêca¹  José Mário Ferreira da Rocha Junior¹ 
Said José Lucena Teles Cruz¹  Rhenan de Oliveira Cruz¹ 
Tharcia Kiara Beserra de Oliveira¹ 

¹ Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

Resumo

Introdução: As feridas cutâneas representam um desafio clínico devido à multiplicidade de fatores que influenciam a cicatrização, incluindo localização anatômica, tipo de pele e técnicas cirúrgicas empregadas, com implicações diretas na qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, o tratamento de feridas crônicas apresenta elevado impacto econômico, representando entre 1% e 3% dos custos em saúde. A busca por alternativas terapêuticas eficientes e de baixo custo tem direcionado investigações ao uso de biomateriais, que são materiais de origem natural ou sintéticos capazes de interagir com sistemas biológicos para promover a regeneração tecidual. **Objetivo:** Este estudo realizou uma revisão integrativa para avaliar os efeitos de biomateriais na cicatrização de feridas, com ênfase nas propriedades histológicas. **Métodos:** Foram analisados 12 artigos, publicados entre 2019 e 2024, nas bases de dados PubMed e MEDILINE, que atenderam aos critérios de inclusão e abordaram intervenções com biomateriais. **Resultados:** Os resultados indicaram que esses materiais modulam a resposta inflamatória, promovem angiogênese, aumentam a produção de colágeno e favorecem a reepitelização. Embora os resultados apontem

Autor correspondente:

Gislaine Simões Portela Barros

E-mail: gi.prtelinha@hotmail.com

Fonte de financiamento:

Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica (PRODIIC) da Faculdade de Medicina de Olinda.

Parecer CEP: Não se aplica.

Recebido em: 30/12/2024

Aprovado em: 11/09/2025

Como citar: Barros **GSP**, Cruz **SMLT**, Fonsêca **VFM**, Rocha Junior **JMF**, Cruz **SJLT**, Cruz **RO**, *et al.* Propriedades histológicas de materiais biológicos no processo de cicatrização de feridas: uma revisão integrativa. An Fac Med Olinda 2025; 1(13):441 doi: <https://doi.org/10.56102/afmo.2025.441>

o potencial dos biomateriais, a escolha do material ideal deve considerar as especificidades da lesão e os objetivos terapêuticos. Estudos adicionais são necessários para validar os mecanismos de ação e a durabilidade dos efeitos observados. **Conclusão:** A análise histológica é fundamental para monitorar o processo de cicatrização, permitindo avaliar a eficácia das intervenções e guiar avanços na utilização de biomateriais em feridas cutâneas, consolidando-os como ferramentas inovadoras na prática clínica.

Palavras-chave: Histologia; Material biológico; Cicatrização; Ferimentos e lesões

Abstract

Introduction: Cutaneous wounds offer clinical challenges directly impacting the life of patients, as multiple aspects influence the healing process, including anatomical site, skin type, and the surgical techniques employed. In Brazil, chronic treatment of wounds imposes considerable economic impacts, accounting for 1% to 3% of healthcare costs. The development of effective and low-cost therapeutic alternatives have driven research toward the use of biomaterials (of natural or synthetic origin) to promote tissue regeneration. **Objective:** This study conducted an integrative review to evaluate the effects of biomaterials on wound healing, with a focus on histological properties. **Methods:** Twelve studies published in PubMed and MEDLINE databases between 2019 and 2024 meeting the inclusion criteria and addressing interventions with biomaterials were analyzed. **Results:** Biomaterials modulate the inflammatory response, promote angiogenesis, increase collagen production, and enhance re-epithelization. Despite the potential of biomaterials, the selection of the optimal material must consider the characteristics of the lesion and therapeutic goals. Additional studies are needed to validate the mechanisms of action and the durability of the observed effects. **Conclusion:** Anatomopathological analysis is essential to assess healing, evaluating the efficacy of interventions and guiding advances biomaterials application for cutaneous wounds, establishing biomaterials as innovative tools in clinical practice.

Keywords: Histology; Biological material; Wound healing; Wounds and lesions

INTRODUÇÃO

As feridas cutâneas representam um desafio clínico devido à cicatrização depender de vários fatores, como localização anatômica, tipo de pele, raça, técnica cirúrgica utilizada, exercendo um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes¹. No Brasil, o tratamento de feridas cutâneas representa um desafio econômico significativo, com custos que variam entre 1% e 3% das despesas de saúde. O tratamento de feridas crônicas, em especial, é oneroso devido à duração prolongada e à complexidade dos cuidados necessários. Um estudo brasileiro identificou que o custo médio direto total do tratamento ambulatorial de feridas crônicas pode ser significativo, contribuindo para o impacto financeiro tanto para os pacientes quanto para o Sistema Único de Saúde².

A cicatrização tecidual é um processo dinâmico e multifásico que envolve resposta inflamatória, angiogênese, deposição de matriz extracelular e reepitelização. Inicialmente, neutrófilos e macrófagos removem detritos e liberam mediadores que atraem células inflamatórias. A angiogênese restabelece o suprimento de oxigênio e nutrientes, enquanto fibroblastos promovem a deposição de colágeno e a remodelação tecidual. A reepitelização, conduzida por queratinócitos, restaura a barreira epitelial. O equilíbrio desses mecanismos é crucial para uma cicatrização eficiente, sendo que desregulações podem levar a falhas ou cicatrizes anormais³.

Estudo realizado com indivíduos portadores de feridas crônicas evidenciou que a presença de lesões está associada a uma diminuição considerável na capacidade funcional e no bem-estar psicológico. Destaca-se que a dor crônica e a limitação de atividades diárias são fatores que contribuem para a redução da qualidade de vida relacionada à saúde desses indivíduos⁴.

Nesse contexto, pesquisas vêm sendo elaboradas na busca de novos materiais que tenham baixo custo e alta eficiência. A utilização de tratamentos alopáticos, como curativos e antibióticos, pode gerar custos elevados para os pacientes e para a sociedade. Em contrapartida, um dos materiais acessíveis é a membrana de polímero, que atua como substituta temporária da pele, criando uma espécie de barreira física e mecânica, facilitando o manejo das feridas^{5,6}.

Além disso, diversos estudos exploram o uso de biomateriais como uma opção promissora para o tratamento de feridas crônicas, atuando de forma multifatorial no processo de cicatrização. Esses curativos promovem um microambiente favorável à regeneração tecidual, modulando a resposta inflamatória, estimulando a angiogênese e a proliferação celular⁷.

Diante disso, o presente artigo tem como objetivo analisar os efeitos de materiais biológicos como métodos de intervenção no processo de cicatrização de feridas, com ênfase nas propriedades histológicas, por meio da realização de uma revisão integrativa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que revisa rigorosamente e combina estudos com diversas metodologias, comparando o uso de extratos fitoterápicos como materiais cicatrizantes de feridas. A pergunta que direcionou a revisão foi: “Quais materiais são eficazes na cicatrização de feridas?” e “Quais são suas principais propriedades histológicas relacionadas ao processo?”. A pesquisa teve o método de revisão integrativa com abordagem qualitativa, com o objetivo de reunir e resumir o conhecimento científico, já produzido sobre o tema. Esse método possibilita a integração e aplicação prática dos resultados de estudos, garantindo uma assistência baseada em evidências científicas. Além disso, é amplamente reconhecido como uma ferramenta valiosa no campo da saúde, pois consolida as pesquisas disponíveis sobre um tema específico, orientando a prática profissional a partir de um embasamento científico⁸.

A busca pelos artigos foi realizada nos meses de outubro e novembro de 2024, nas bases

de dados PubMed e MEDLINE utilizando os seguintes descritores: “*histology*”, “*clinical study*” e “*wound*”. A busca integrada foi realizada combinando os descritores com o operador booleano “AND” e aplicando filtros, como ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos. Na fase inicial, foi realizada uma leitura dos títulos e/ou resumos aplicando os critérios de seleção. Após essa fase, os revisores independentes executaram uma leitura prévia de todos os artigos selecionados. Os resultados das pesquisas encontram-se sumarizados no fluxograma da Figura 1.

A pesquisa obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: a) artigos; b) estar disponível em texto completo de forma gratuita (do tipo original ou ensaio clínico); c) estudos que abordavam a temática específica sobre o uso de biomateriais na cicatrização de feridas; d) recorte temporal de 2019 a 2024; e) estudos disponíveis nos idiomas português e inglês. Foram desconsiderados os textos que não abordaram a questão norteadora da pesquisa.

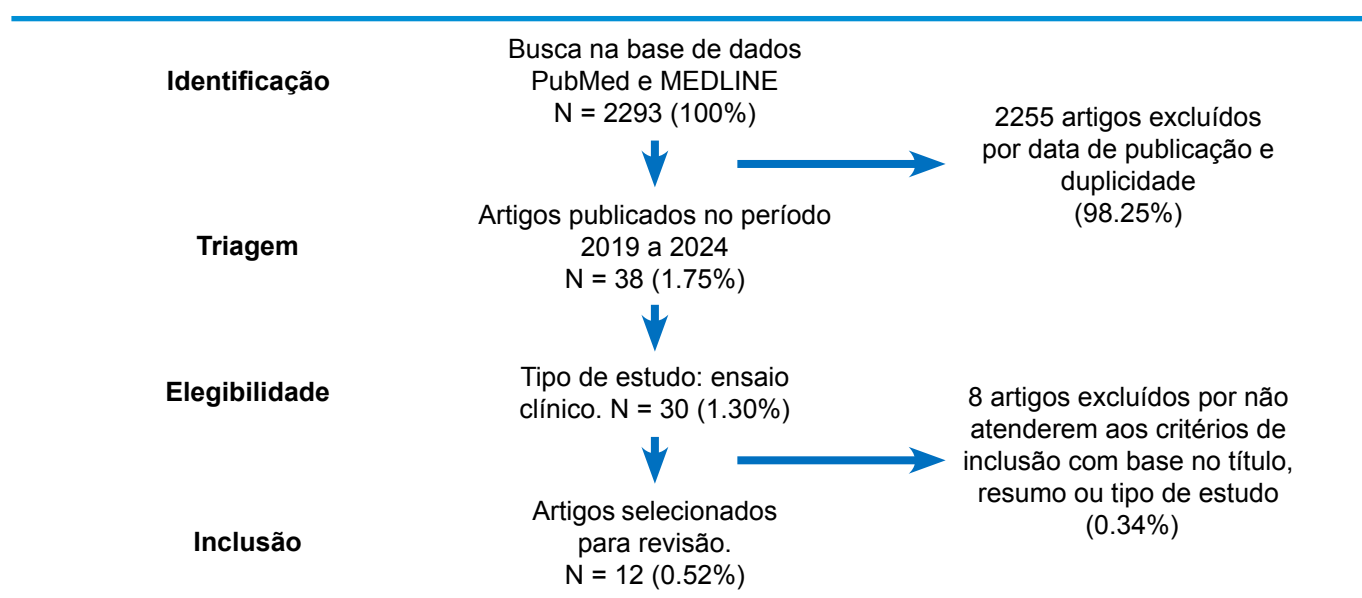


Figura 1. Fluxograma referente aos resultados de busca.

RESULTADOS

Após a análise e seleção dos artigos, que seguiram os critérios determinados na metodologia deste estudo, foram selecionados 12 publicados entre 2019 e 2024 em revistas nacionais e internacionais. Foi realizada a identificação dos trabalhos selecionados, elencando-se os dados relacionados ao título, autor, ano de publicação, população e objetivo do estudo (Quadro 1).

Quadro 1. Resumo dos estudos incluídos na revisão integrativa (n = 12).

Autor e Ano	Título	População e Intervenção	Objetivo	Conclusão do Estudo
Casali et al., 2019.	<i>Topical estradiol increases epidermal thickness and dermal collagen of foreskin prior to hypospadias surgery- Randomized double blinded controlled trial</i>	Crianças com indicação de cirurgia de hipospádia Aplicação tópica de estradiol antes da cirurgia	Investigar se o estradiol tópico aumenta a espessura da epiderme e o colágeno dérmico em comparação com a testosterona e o placebo em crianças que serão submetidas à cirurgia de hipospádia	O uso de estradiol tópico foi eficaz para aumentar a espessura epidérmica e o colágeno dérmico do prepúcio, sugerindo que essa intervenção pode ser útil na preparação tecidual antes da cirurgia de hipospádia
Chen, et al., 2019.	O efeito da injeção de gordura de quilo em cicatrizes hipertróficas humanas em um modelo animal: Uma nova estratégia para o tratamento de cicatrizes hipertróficas.	Modelo animal utilizado para simular cicatrizes hipertróficas Injeção de gordura de quilo nas cicatrizes hipertróficas.	Investigar os efeitos da injeção de gordura de quilo no tratamento de cicatrizes hipertróficas.	A injeção de gordura de quilo demonstrou potencial como uma nova estratégia para o tratamento de cicatrizes hipertróficas, indicando efeitos benéficos na aparência e na estrutura das cicatrizes.
Salvaggio et al., 2020.	<i>Effect of the topical Klox fluorescence biomodulation system on the healing of canine surgical wounds</i>	Cães (caninos) submetidos a cirurgia. Sistema de biomodulação fluorescente Klox aplicado topicamente nas feridas cirúrgicas	Avaliar o efeito do sistema de biomodulação fluorescente Klox na cicatrização de feridas cirúrgicas em cães	A terapia com fóvia melhorou a reepitelização, diminuiu a inflamação dérmica e melhorou a formação de matriz em feridas incisionais cutâneas não complicadas ao regular a expressão de mediadores biológicos importantes.
Liu Y, et al., 2020.	Ensaio clínico multicêntrico analisando a eficácia e a segurança do fluido composto tópico Cortex <i>Phellodendri</i> (CPCF) no tratamento de úlceras do pé diabético.	Indivíduos com úlceras do pé diabético. Aplicação do fluido composto de CPCF.	Analisar a aplicação clínica do CPCF no tratamento de úlceras do pé diabético.	O tratamento externo da úlcera do pé diabético com CPCF pode promover a cicatrização da úlcera e aumentar a concentração de fatores de crescimento, além de ser seguro e confiável.
Lee et al., 2022.	<i>Self-assembling RADA16 peptide hydrogel supports hemostasis, synechia reduction, and wound healing in a sheep model of endoscopic nasal surgery</i>	Ovelhas (modelo ovino). Hidrogel de peptídeo RADA16 autoconstruído	Avaliar o efeito do hidrogel RADA16 na hemostasia, redução de sinéquias e cicatrização de feridas em um modelo de cirurgia nasal endoscópica em ovelhas	Embora RADA16 e gelatina-trombina tenham acelerado de forma semelhante a hemostasia neste modelo de cirurgia endoscópica sinusal em ovelhas, apenas RADA16 promoveu hemostasia, reduziu a formação de sinéquias pós-operatórias, melhorou a regeneração da mucosa.

Kodie et al., 2022.	<i>Nigeria bee honey-enhanced adherence, neovascularisation and epithelisation of full-thickness skin autografts on distal extremities of dogs.</i>	Cães (modelo canino) com enxertos de pele de espessura total nas extremidades distais. Uso de mel de abelha da Nigéria para melhorar a adesão, neovascularização e epitelização de enxertos de pele	Avaliar o efeito do mel de abelha da Nigéria na adesão, neovascularização e epitelização de enxertos cutâneos em cães	O mel de abelha da Nigéria melhorou significativamente a adesão, neovascularização e epitelização dos enxertos de pele, sugerindo seu potencial como um agente terapêutico em cirurgias veterinárias.
Nolan et al., 2022.	<i>Histological analysis of fat grafting with platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers - A randomised controlled trial.</i>	Pacientes com úlceras nos pés diabéticos. Enxerto de gordura combinado com plasma rico em plaquetas (PRP)	Analisar histologicamente os efeitos do enxerto de gordura com PRP no tratamento de úlceras nos pés diabéticos em um estudo controlado randomizado	Os enxertos de gordura com PRP demonstraram resultados histológicos favoráveis em comparação com o tratamento padrão. Além disso, aumentou a neovascularização e a sobrevivência do enxerto em úlceras do pé diabético,
Rambe et al., 2022.	<i>The effect of roselle leaf (Hibiscus sabdariffa L.) extract gel on wound healing.</i>	<i>In vivo</i> – ratos. Gel de extrato de folha de rosela (<i>Hibiscus sabdariffa L.</i>)	Avaliar o efeito do extrato de folhas de rosela na cicatrização de feridas em ratos.	Não houve diferenças significativas na cicatrização de feridas e na espessura epitelial entre os grupos.
Mhlongo F, et al., 2022	Avaliação das propriedades de cicatrização de feridas de plantas medicinais sul-africanas usando peixe-zebra e bioensaios <i>in vitro</i> .	Peixe-zebra. Plantas sul-africanas	Rastrear plantas sul-africanas usadas etnomedicinalmente para cicatrização de feridas com base em sua atividade pró-angiogênica e cicatrizante, usando ensaios de larvas de peixe-zebra transgênicas e cultura de células.	Exibiram boa atividade de maneira dependente da concentração. Todos os extratos ativos mostraram toxicidade <i>in vitro</i> insignificante usando o ensaio MTT. Mostraram atividade anti-inflamatória notável em macrófagos RAW 264.7. Estimulou a maior produção de colágeno em 122% acima dos valores de controle usando a linhagem celular MRHF, enquanto todos os quatro extratos selecionados estimularam significativamente a proliferação celular <i>in vitro</i> na linhagem celular MRHF.
Thamm et al., 2023.	<i>Sublesional fat grafting leads to a temporary improvement of wound healing in chronic leg ulcers: A prospective, randomised clinical trial.</i>	Pacientes com úlceras crônicas nas pernas. Enxerto de gordura sublesional.	Avaliar o impacto do enxerto de gordura sublesional na cicatrização de úlceras crônicas em um estudo clínico randomizado e prospectivo.	O enxerto de gordura sublesional melhora temporariamente a cicatrização de feridas em úlceras crônicas da perna.

Bienz et al., 2024.	<i>Clinical and histological wound healing patterns of collagen-based substitutes: An experimental randomized controlled trial in standardized palatal defects in humans</i>	Indivíduos humanos com defeitos palatinos padronizados. Substitutos à base de colágeno	Avaliar os padrões de cicatrização clínica e histológica em defeitos palatinos tratados com substitutos de colágeno em um ensaio controlado randomizado.	Os substitutos de colágeno mostraram padrões de cicatrização promissores, tanto clinicamente quanto histologicamente e forneceram cobertura de defeitos abertos, embora sem aceleração do fechamento da ferida ou redução da dor.
Soheilifar M, et al., 2024.	Avaliação in vitro e in vivo das propriedades de cicatrização de feridas diabéticas de pétalas de açafraão (<i>Crocus sativus</i> L.)	Células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) e fibroblastos dérmicos humanos e Camundongos. Uso de extratos de <i>C. sativus</i>	Determinar os efeitos in vitro do extrato de <i>C. sativus</i> por meio da avaliação da migração de fibroblastos e da angiogênese de células endoteliais e investigar a eficácia da cicatrização de feridas deste extrato em modelos de feridas excisionais em camundongos.	Os resultados mostraram que o extrato de pétalas de <i>C. sativus</i> promoveu a viabilidade e migração de fibroblastos dérmicos humanos e células endoteliais da veia umbilical humana. Além disso, o extrato de pétalas de <i>C. sativus</i> aumentou a formação de estruturas semelhantes a tubos por HUVECs cultivadas na matriz da membrana basal Matrigel, indicando seu potencial para estimular a angiogênese.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão integrativa evidencia o potencial dos materiais biológicos no processo de cicatrização de feridas, destacando seus efeitos nas propriedades histológicas dos tecidos tratados. Observou-se que, apesar da ampla variedade de abordagens e materiais, esses biomateriais apresentam benefícios consistentes na cicatrização, especialmente em relação à estimulação de colágeno, à reepitelização e à melhora da espessura epidérmica.

Ao utilizar materiais estimuladores de colágeno na cicatrização de feridas, foi observado um potencial terapêutico eficaz no uso tópico de estradiol no pré-operatório da cirurgia de hipopadia. Esse efeito positivo decorreu do aumento da espessura epidérmica e do colágeno dérmico do prepúcio. Assim, ao comparar o uso da testosterona com o grupo controle, reforça-se o efeito específico do estradiol, sugerindo que a terapia hormonal possa contribuir para melhorias no preparo do tecido, de acordo com as demandas específicas para melhores resultados cirúrgicos⁸.

A aplicação do sistema de biomodulação fluorescente Klox pode ter como efeito a estimulação do colágeno, observada em feridas cirúrgicas caninas que resultou em uma reepitelização completa, menor inflamação da camada dérmica e maior deposição de colágeno ao regular a expressão de mediadores biológicos importantes, tais como o fator VIII, colágeno III e Ki67⁹. De maneira similar, em outro experimento animal, foi utilizado o hidrogel de peptídeo sintético RADA16 em cirurgia endoscópica sinusal em ovelhas, melhorando a regeneração da mucosa, indução da hemostasia e redução da formação de sinéquias pós-operatórias¹⁰.

Outro material biológico promissor foi o mel de abelha nigeriano, que melhorou a adesão, a neovascularização e a epitelização de enxertos de pele em extremidades distais de cães. Os resultados indicaram que o uso do mel favoreceu a recuperação e a cicatrização dos enxertos, promovendo um ambiente propício para a regeneração tecidual por meio da proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno¹¹.

Efeitos similares, ao utilizar enxertos de gordura em combinação com plasma rico em plaquetas, evidenciaram resultados positivos na regeneração tecidual, especialmente em úlceras do pé diabético¹². Do mesmo modo, foi analisada a atividade cicatrizante de enxerto de gordura em úlceras crônicas na perna, resultando na redução do tamanho da ferida quando comparada ao grupo controle e não apresentou diferenças quanto à dor¹³.

Além disso, substitutos à base de colágeno para defeitos palatais mostraram padrões clínicos e histológicos favoráveis na cicatrização, especialmente para defeitos de tecido periodontal, embora sem impacto significativo na redução da dor¹⁴. Em um estudo sobre cicatrizes hipertróficas, foi relatado que a injeção de gordura de quilo resultou em diminuição da espessura e da rigidez das cicatrizes, além de melhora na aparência e elasticidade do tecido, sugerindo que a gordura de quilo pode ser uma opção terapêutica viável para manejar cicatrizes que requerem maior maleabilidade tecidual¹⁵.

Estudos recentes têm demonstrado o potencial das plantas medicinais na cicatrização de feridas. Fitoterápicos à base de *Phellodendri* apresentaram redução do tempo de cicatrização e maior deposição de colágeno¹⁶. Resultados semelhantes foram demonstrados com o extrato de pétalas de açafraão (*Crocus sativus L.*), demonstrando que ele promove a viabilidade e migração de fibroblastos, cruciais para a deposição de colágeno e angiogênese, acelerando o fechamento de feridas em camundongos diabéticos¹⁷.

Outro estudo investigou plantas medicinais sul-africanas, utilizando larvas de zebrafish transgênicas e ensaios de cultura celular. Plantas como *Lobostemon fruticosus* e *Scabiosa columbaria* mostraram atividade pró-angiogênica e estimularam a produção de colágeno em fibroblastos humanos, validando seu uso tradicional na cicatrização de feridas¹⁸. Além disso, o gel de extrato de rosela (*Hibiscus sabdariffa L.*) apresentou aumento da espessura de colágeno na cicatrização de feridas em ratos¹⁸.

Em síntese, os estudos analisados indicam que, embora existam diferenças metodológicas e na escolha dos materiais biológicos, a aplicação de biomateriais como colágeno, estradiol, mel, plasma rico em plaquetas e gorduras tem o potencial de beneficiar a cicatrização de feridas por meio de mecanismos como reepitelização, neovascularização e aumento da produção de colágeno. Contudo, a escolha do material mais adequado depende das características específicas da lesão e dos objetivos clínicos. A aplicação desses biomateriais ainda requer mais estudos para consolidar seu mecanismo de ação, a durabilidade dos efeitos e aplicabilidade.

CONCLUSÃO

A análise morfológica do processo de cicatrização de feridas é de extrema importância, devido ao impacto significativo das lesões cutâneas na saúde e na qualidade de vida dos pacientes. Ao serem identificadas as alterações histológicas da cicatrização, é possível monitorar a progressão da lesão, detectar possíveis complicações e avaliar a eficácia de diferentes tratamentos. O estudo da interação do uso de biomateriais no reparo da lesão mostrou-se importante por influenciar o microambiente, modulando a resposta inflamatória, promovendo a angiogênese, favorecendo a produção de colágeno e estimulando a reepitelização.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Programa de Desenvolvimento Institucional de Iniciação Científica, PRODIIC. Faculdade de Medicina de Olinda, FMO.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

BARROS GSP: Conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, metodologia, administração do projeto, supervisão, validação de dados e experimentos, design da apresentação de dados, redação – manuscrito original e redação – revisão e edição. **CRUZ SMLT:** Conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, metodologia, desenvolvimento, validação de dados e experimentos, redação – manuscrito original e redação – revisão e edição. **FONSÊCA VFM:** Conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, metodologia, desenvolvimento, validação de dados e experimentos, redação – manuscrito original e redação – revisão e edição. **ROCHA JUNIOR JMF:** Conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, metodologia, desenvolvimento, validação de dados e experimentos, redação – manuscrito original e redação – revisão e edição. **CRUZ SJLT:** Conceitualização e pesquisa. **CRUZ RO:** Conceitualização e pesquisa. **OLIVEIRA TKB:** Conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, metodologia, administração do projeto, supervisão, validação de dados e experimentos, design da apresentação de dados e redação – manuscrito original e redação – revisão e edição. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

REFERÊNCIAS

1. Barbudo GR, Beletti ME, Eurides D, Selmi AL. Reparação de feridas cutâneas de roedores da espécie *Calomys callosus*, tratadas com hidrocarboneto alifático: aspectos morfométricos, morfológicos e histológicos. Braz. J. vet. Res. anim. Sci. 2001; 38(2):62-65. DOI: 10.1590/S1413-

95962001000200003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjvras/a/TdNxTBTFwNndthbhmsf-qt8S/abstract/?lang=pt>
2. Ruiz PBO, Lima AFC. Average direct costs of outpatient, hospital, and home care provided to patients with chronic wounds. *Rev Esc Enferm USP*. 2022;56. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0295en>.
 3. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024 Aug;25(8):599-616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>.
 4. Nóbrega MEA da, Oliveira BBT de, Teixeira LR, Oliveira TKB de. Aplicações de membranas com base de polímeros no tratamento de feridas cutâneas: uma revisão integrativa. *RSD [Internet]*. 2022 nov 27 [citado 2024 ago 5];11(15). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37583>.
 5. Givol O, Kornhaber R, Visentin D, Cleary M, Haik J, Harats M. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. *Wound Repair Regener*. 2019 Jun 20;27(5):548–61. <https://doi.org/10.1111/wrr.12737>.
 6. Nogueira ACA, Cruz CLS, Oliveira EMF, Lima JSA. Tratamento de feridas com utilização de fitoterápico em paciente vítima de atropelamento: relato de caso. *Rev Enferm Atual Derme*. 2022 Nov 4;96(40). <https://doi.org/10.31011/reaid-2022-v.96-n.40-art.1526>.
 7. Casali TG, Paiva KCC, Rodrigues MN, Silva CES, Figueiredo AA, Bessa J, Bastos AN, Castañon MCMN, Netto JMB. Topical estradiol increases epidermal thickness and dermal collagen of foreskin prior to hypospadias surgery - Randomized double blinded controlled trial. *J Pediatr Urol*. 2019 Aug;15(4):346-352. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.014>.
 8. Salvaggio A, Magi GE, Rossi G, Tambella AM, Vullo C, Marchegiani A, et al. Effect of the topical Klox fluorescence biomodulation system on the healing of canine surgical wounds. *Veterinary surgery: VS [Internet]*. 2020 May;49(4):719–27. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vsu.13415>.
 9. Lee MF, Arjuna A. Self-assembling RADA16 peptide hydrogel supports hemostasis, synechia reduction, and wound healing in a sheep model of endoscopic nasal surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2023 Jun 1;50(3):365–73. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.09.012>.
 10. Kodie DO, Oyetayo NS, Aina OO, Eyarefe OD. Nigeria bee honey-enhanced adherence, neovascularisation and epithelisation of full-thickness skin autografts on distal extremities of dogs. *BMC Vet Res*. 2022 Mar 11;18(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03192-w>.
 11. Nolan GS, Smith OJ, Heavey S, Jell G, Mosahebi A. Histological analysis of fat grafting with platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers—A randomised controlled trial. *International Wound Journal*. 2021 Jun 24;19(2):389–98. <https://doi.org/10.1111/iwj.13640>.
 12. Thamm OC, Eschborn J, Zimmermann L, Dekker C, Martin H, Brockmann M, et al. Sublesional fat grafting leads to a temporary improvement of wound healing in chronic leg ulcers: A prospective, randomised clinical trial. *Wound Repair and Regeneration*. 2023 Jul 25;31(5):663–70. <https://doi.org/10.1111/wrr.13111>.

13. Bienz SP, Gadzo N, Zuercher AN, Wiedemeier D, Jung RE, Thoma DS. Clinical and histological wound healing patterns of collagen-based substitutes: An experimental randomized controlled trial in standardized palatal defects in humans. *Journal of clinical periodontology*. 2024 Mar;51(3):319–29. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13903>.
14. Chen, Junnan MD; Lai, Linying MB; Ma, Kui MM; Xu, Xiao MD; Huang, Zhenya MB; Zhou, Guiwen MB; Zhou, YunchaoMM; Liang, Liming MD; Chen, Minliang MD. O efeito da injeção de gordura de quilo em cicatrizes hipertróficas humanas em um modelo animal: Uma nova estratégia para o tratamento de cicatrizes hipertróficas. *Anais de Cirurgia Plástica* 82(6):p 622-627, junho de 2019. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001784>.
15. Liu Y, Li Y, Du Y, Huang T, Zhu C. Multicenter Clinical Trials Analyzing Efficacy and Safety of Topical Cortex Phellodendri Compound Fluid in Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Med Sci Monit*. 2020 Aug 20;26: e 923424. <https://doi.org/10.12659/MSM.923424>.
16. Soheilifar MH, Dastan D, Masoudi-Khoram N, Keshmiri HN, Nobari S, Tabaie SM, Amini R. In vitro and in vivo evaluation of the diabetic wound healing properties of Saffron (*Crocus Sativus* L.) petals. *Sci Rep*. 2024 Aug 21;14(1):19373. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70010-8>.
17. Mhlongo F, Cordero-Maldonado ML, Crawford AD, Katerere D, Sandasi M, Hattingh AC, Kokekemoer TC, van de Venter M, Viljoen AM. Evaluation of the wound healing properties of South African medicinal plants using zebrafish and in vitro bioassays. *J Ethnopharmacol*. 2022 Mar 25; 286:114867. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114867>.
18. Rambe PS, Putra IB, Yosi A. The effect of roselle leaf (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract gel on wound healing. *J Med Life*. 2022 Oct;15(10):1246-1251. DOI: 10.25122/jml-2021-0425. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36420282/>