



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**CAMILA SILVA RIBEIRO**

**BIOCURATIVOS E SUAS APLICAÇÕES EM  
MEDICINA REGENERATIVA: Uma revisão descritiva**

**GOIÂNIA/GO  
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### 1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Camila Silva Ribeiro

Título do trabalho: Biocurativos e suas aplicações em medicina regenerativa: uma revisão descritiva

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

**Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Artur Christian Garcia Da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 30/01/2024, às 20:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Silva Ribeiro, Discente**, em 01/02/2024, às 09:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4316785** e o código CRC **490D13DE**.



CAMILA SILVA RIBEIRO

**BIOCURATIVOS E SUAS APLICAÇÕES EM MEDICINA  
REGENERATIVA: Uma revisão descritiva**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Artur Christian Garcia da Silva

GOIÂNIA/GO  
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Ribeiro, Camila Silva  
BIOCURATIVOS E SUAS APLICAÇÕES EM MEDICINA  
REGENERATIVA: [manuscrito] : uma revisão descritiva / Camila Silva  
Ribeiro. - 2024.  
XXVIII, 28 f.

Orientador: Prof. Dr. Artur Christian Garcia da Silva.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,  
2024.

Bibliografia.  
Inclui siglas, abreviaturas.

1. Biocurativos. 2. Medicina regenerativa. 3. Engenharia de  
tecidos. 4. Terapia celular. I. Silva, Artur Christian Garcia da, orient. II.  
Título.

CDU 614



**UFG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

### ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dezoito dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Biocurativos e suas aplicações em medicina regenerativa: uma revisão descritiva”, de autoria de Camila Silva Ribeiro, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Artur Christian Garcia da Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Bel. Maria Claudia Passos FF/UFG e Ms. Jordana Andrade Santos FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 8,0, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Artur Christian Garcia Da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 18/01/2024, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jordana Andrade Santos, Discente**, em 19/01/2024, às 11:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cláudia Passos, Discente**, em 22/01/2024, às 19:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4316783** e o código CRC **E12D3888**.

## **AGRADECIMENTOS**

Meus sinceros agradecimentos vão a Deus em primeiro lugar, por ter me ajudado e me sustentado ao longo de toda minha trajetória acadêmica, todas as vezes que eu desisti de mim mesmo, frente aos obstáculos, ele sempre esteve presente, me consolando e me incentivando a prosseguir.

Ao meu esposo Wilson Vieira Júnior, que sempre se fez presente, me apoiando nos meus estudos, e me proporcionando tudo que eu precisei, por ser meu companheiro e fazer parte dos meus sonhos com equilíbrio e força, me ajudando nos dias mais difíceis ao longo dessa jornada.

Aos meus preciosos filhos Rayssa Bruna Vieira e Heitor Vieira Borges, que sempre foram generosos e compreensivos comigo, entendendo os meus momentos de estudos, me dando força e coragem para prosseguir.

Aos meus amigos, que muitas vezes se fizeram presentes, com incentivos e palavras de carinho, às vezes em orações e palavras, a eles meus sinceros sentimentos de gratidão.

Ao meu professor orientador Artur Christian Garcia da Silva, que me orientou e dedicou o seu tempo durante a elaboração desse trabalho. Sua dedicação foi fundamental, para que eu pudesse concluir no tempo oportuno toda a execução desse trabalho.

## RESUMO

Os biocurativos fazem parte de uma área de pesquisa e tecnologia que avança no desenvolvimento de materiais biológicos a fim de reparar ou regenerar tecidos, gerando cicatrização em lesões crônicas e avançadas. Estes materiais possuem ótimas propriedades como: biocompatibilidade, baixa toxicidade, adaptabilidade biológica, sustentabilidade, potencial para personalização, entre outros. O intuito nas últimas pesquisas com biocurativos é promover uma terapia celular eficaz, com alto poder regenerativo, manutenção da função dos tecidos em lesões avançadas, crônicas ou em feridas que não cicatrizam em tempo hábil, gerando transtorno e comprometimento na vida dos pacientes. Diversos são os alvos de interesse na comunidade científica em tratamentos clínicos, a medicina regenerativa se destaca, visto que tais curativos biológicos, tem o poder de intervir nas perdas hidroeletrolíticas, evitar a contaminação bacteriana, favorecer a epitelização dos tecidos de granulação para enxertia, sendo bastante utilizado em queimaduras, úlceras crônicas, cirurgias reconstrutivas e outras, sendo altamente explorado em usos clínicos. As últimas pesquisas clínicas demonstraram resultados favoráveis, juntamente com as apresentações histológicas, propriedades tensiométricas e histoquímicas, nos diferentes aspectos relacionados a tais materiais. O objetivo desta revisão foi apresentar os principais aspectos que os biocurativos apresentam acerca do seu uso na engenharia tecidual, terapia celular e regeneração de tecidos. A partir dessa revisão, se observou que futuros estudos devem dar ênfase na produção de materiais biológicos juntamente com ensaios clínicos para promoção de cicatrização de feridas, obtendo sucesso.

**Palavras-chave:** Biocurativos, Medicina Regenerativa, Engenharia de Tecidos, Terapia Celular.

## ABSTRACT

Biocuratives are part of an area of research and technology that advances the development of biological materials in order to repair or regenerate tissues, generating healing in chronic and advanced injuries. These materials have excellent properties such as: biocompatibility, low toxicity, biological adaptability, sustainability, potential for customization, among others. The aim of the latest research on biocuratives is to promote effective cellular therapy, with high regenerative power, maintaining tissue function in advanced, chronic injuries or in wounds that do not heal in a timely manner, generating disruption and compromising the lives of patients. There are several targets of interest in the scientific community in clinical treatments, regenerative medicine stands out, since such biological dressings have the power to intervene in hydroelectrolytic losses, avoid bacterial contamination, favor the epithelialization of granulation tissues for grafting, being widely used in burns, chronic ulcers, reconstructive surgeries and others, being highly explored in clinical uses. The latest clinical research has demonstrated favorable results, along with histological presentations, tensiometric and histochemical properties, in the different aspects related to such materials. The objective of this review was to present the main aspects that biocuratives present regarding their use in tissue engineering, cell therapy and tissue regeneration. From this review, it was observed that future studies should emphasize the production of biological materials together with clinical trials to promote wound healing, with success.

**Keywords:** Biocuratives, Regenerative Medicine, Tissue Engineering, Cell Therapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Matriz Extracelular (MEC),

Células Tronco Mesenquimais (Ctms),

Fator De Crescimento De Fibroblastos Básico (Bfgf)

Diabetes Mellitus (DM)

Celulose Bacteriana (BC)

Células Progenitoras Endoteliais (Epcs)

Histogênese De Distração (DH)

Plasma Rico Em Plaquetas (PRP)

Proteínas Morfogenéticas Ósseas (Bmps)

Distração Osteogênese (DO)

Concentrado De Plaquetas (CP)

Células-Tronco Derivadas Do Tecido Adiposo (Adipose Derived Stem

Cell - Adscs) Matriz Dérmica Acelular Heteróloga (MDAH)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	<b>9</b>
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>10</b>
3.1 CONCEITO REGENERAÇÃO TECIDUAL.....	10
3.1.1 Cicatrização de primeira intenção .....	10
3.1.2 Cicatrização de segunda intenção.....	10
3.2 MECANISMOS BIOLÓGICOS NA REGENERAÇÃO TECIDUAL .....	11
3.2.1 Fase inflamatória.....	11
3.2.2 Fase Fibroblástica e de Deposição de Matriz Extracelular .....	12
3.2.3 Fase de Remodelamento .....	12
3.3 BIOMATERIAIS: CONCEITO E DEFINIÇÃO.....	12
3.4 BIOCURATIVOS: CONCEITO E DEFINIÇÃO .....	13
3.4.1 Biocurativos aplicados à medicina regenerativa.....	13
3.4.2 Biocurativos aplicados a lesões de pele (Queimaduras, pé diabético e feridas crônicas) .....	15
3.4.2.1 Queimaduras.....	15
3.4.2.2 Pé diabéticos.....	15
3.4.2.3 Feridas crônicas .....	16
3.4.3 Biocurativos aplicados a lesões oculares.....	17
3.4.4 Biocurativos aplicados a cirurgias reparadoras .....	19
3.5 DESAFIOS TÉCNICOS E ÉTICOS NO USO DE BIOCURATIVOS. ....	20
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>23</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O termo biocurativos está relacionado a produtos biotecnológicos que apresentam especificidades curativas ou regenerativas quando administrados em organismos vivos, buscando promover a regeneração e a cicatrização de tecidos (Abruceze, 2013). Esses curativos auxiliam no processo de cura, promovendo um ambiente propício na regeneração e cicatrização de feridas (Cotrim, 2017). Diversos componentes podem constituir os biocurativos como:

-Curativos contendo células tronco: esses possuem a capacidade de auto-renovação e de se diferenciarem em diferentes células do corpo. Dessa forma, afirma-se que células tronco atuando nos diferentes tecidos possuem papel regenerativo em lesões e feridas, crônicas e agudas. (Bydlowski, *et al.*, 2009)

-Curativos com fatores de Crescimento: os fatores de crescimento induzem efeitos simultâneos sobre diversos tipos celulares e estimulam funções biológicas em diferentes tipos de tecidos, favorecendo no processo de cicatrização (Reinke & Sorg, 2012; Olszewer; *et al.*, 2015).

-Curativos com biomateriais: estes podem ser constituídos de compostos de origem sintética ou natural, assim como de materiais naturais quimicamente modificados, tanto na forma de sólidos e géis, pastas ou líquidos e também fornece suporte mecânico, gerando proteção contra infecções e estímulos da regeneração de tecidos danificados no corpo (Pires *et al.*, 2015).

Esses são apenas alguns dos exemplos usados na regeneração de tecidos através dos biocurativos, na promoção atuante de novas pesquisas constantes, para melhorar a cicatrização e regeneração de lesões e feridas. Assim, novas técnicas alternativas são utilizadas para potencializar a cicatrização de feridas em pacientes com feridas crônicas e agudas, seja elas por comorbidades como diabetes (Ribes 2021), queimaduras, cirurgias plásticas entre outros, podendo assim incluir a engenharia de tecidos e a terapia celular (Garcia *et al.*, 2023).

O objetivo deste trabalho foi trazer uma abordagem descritiva sobre os tipos de biocurativo desenvolvidos até o presente momento e suas principais aplicações clínicas, através de uma exploração interdisciplinar. Foram examinados, os mecanismos de ação compreendendo sua eficácia, considerando sua aplicação em várias circunstâncias clínicas.

O estudo em questão teve por objetivo trazer conhecimento científico na área de biocurativos, concedendo informações valiosas para profissionais da saúde, tomadores de decisão e pesquisadores, além de abrir expectativas para futuras pesquisas e utilizações práticas nesse cenário emergente e promissor.

## 2. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão descritiva da literatura com a finalidade de oferecer uma visão abrangente sobre o tema. Para conduzir a pesquisa, foram utilizados como bancos de dados: Scientific Electronic Library online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed), ScienceDirect (Elsevier) e Google acadêmico. Para a pesquisa foram selecionados os seguintes descritores: “biocurativos”, “medicina regenerativa”, “engenharia de tecidos” e “terapia celular”, “biocuratives”, “regenerative medicine”, “tissue engineering”, “cell therapy”.

Os critérios de exclusão adotados foram: cartas editoriais, estudos reflexivos, relatos de experiência, e publicações repetidas. Logo na sequência, realizou-se a leitura do resumo dos materiais, escolhendo os que atendiam o escopo da pesquisa e subsequente foi feita a leitura completa desses materiais.

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Para realização deste trabalho foi realizado um levantamento de artigos, pertinente ao tema em questão. Inicialmente foram revisados e analisados 110 artigos para a condução do trabalho, porém somente 84 artigos foram utilizados como escopo dessa revisão atendendo as expectativas propostas.

#### **3.1 CONCEITO REGENERAÇÃO TECIDUAL**

De acordo com Carvalho (2022) a regeneração dos tecidos concerne-se ao método natural pelos quais os tecidos do corpo tendem a se recuperar após lesões, danos ou doenças, variando a capacidade de regeneração do tecido em diferentes tipos de organismos.

##### **3.1.1 Cicatrização de primeira intenção**

Dependendo da extensão e forma das lesões a recuperação pode ser rápida ou prolongada. Por exemplo, incisões cirúrgicas, que não possuem perda significativa de tecido, sem contaminação bacteriana e as bordas são unidas por fios de sutura, apresentam recuperação rápida e as sequelas são menores, por vezes até imperceptíveis. A cicatrização é classificada como “cicatrização em primeira intenção” (Carvalho, 2022).

##### **3.1.2 Cicatrização de segunda intenção**

Já nos casos, onde ocorre uma grande perda de tecido lesado como em queimaduras e feridas infectadas ocorre a chamada “cicatrização por segunda intenção” sendo um tratamento mais prolongado devido a quantidade lesada do tecido. Porém, os recursos do corpo são os mesmos apenas há variação de intensidade (Carvalho, 2022).

Ainda segundo Carvalho (2022), a cicatrização envolve um fenômeno complexo com grande quantidade de proteínas da matriz extracelular (MEC), também fatores de crescimento, citocinas e células. Dessa maneira o processo de cicatrização engloba:

migração celular, reorganização/reconstrução da matriz extracelular e a proliferação celular.

### 3.2 MECANISMOS BIOLÓGICOS NA REGENERAÇÃO TECIDUAL

A pele representa a primeira barreira que protege o corpo contra lesões. Sua camada superior, a epiderme, consiste principalmente de queratinócitos, enquanto a interna, a derme, consiste principalmente de fibroblastos (Wang, *et al.*, 2018). O potencial auto regenerativo consiste em um processo complexo, nos organismos vivos, dividindo-se em três fases: (1) inflamação, (2) formação de tecido de granulação com deposição de matriz extracelular e (3) remodelação (Wang *et al.*, 2018)..

Segundo Riches (1996) a reparação tecidual, decorre de alternâncias sucessivas de reações anabólicas e catabólicas, abrangendo leucócitos como um de seus protagonistas mais relevantes. Pode se dizer que essas células, além de possuir atividades imunes, também estão relacionadas com reações catabólicas de degradação de tecidos pela produção de proteases e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e assim como nas reações anabólicas de formação de tecidos pela produção de fatores de crescimento, cumprindo a melhoria da homeostasia pela construção cicatricial ou a recomposição da células regionais.

Aspectos macroscópicos e histológicos são importantíssimos durante o processo de reparo dividido em três fases. A caracterização desse processo ressalta que as características manifestas pela lesão são resultados da sequência ou sobreposição de eventos celulares e teciduais (Balbino, *et al.*, 2005).

#### 3.2.1 Fase inflamatória

De acordo com Lefkovits *et al.* (1995), nos primeiros momentos do processo reparação, enfatiza-se o período de tamponamento dos vasos, por meio da deposição das plaquetas, prosseguindo com sua ativação e logo em seguida a uma nova função plaquetária. Diante disso, as consequências dessa sequência é a geração de um trombo abundante em plaquetas, que transitoriamente ocasiona um tamponamento na lesão endotelial.

### **3.2.2 Fase Fibroblástica e de Deposição de Matriz Extracelular**

Conforme descrito por Knighton *et al.* (1981) durante a produção de colágeno no local da lesão um grande número de fibroblastos são ativados, dessa maneira um tecido conjuntivo mais forte e mais elástico, começa a substituir a matriz extracelular. Denomina-se esse resultado de fibroplastia e para a sua eficiência é necessária a neovascularização da região ou seja novos vasos sanguíneos em paralelo na região.

Durante essa etapa do processo a circulação é restabelecida pela neovascularização e a rede linfática está no processo de regeneração onde de maneira lenta, o tecido de granulação vai se favorecendo com mais fibras colágenas, assim resultando em uma aparência de cicatrização na região devido ao acúmulo de massa fibrosa (Guidugli, 1987).

### **3.2.3 Fase de Remodelamento**

Ainda de acordo com Guidugli (1987) próximo ao décimo dia, a região da ferida encontra-se inteiramente preenchida pelo tecido de granulação através da rede capilar, atravessado a rede linfática em espontânea regeneração, diante de a sua reconstrução ter iniciado após a vasculatura.

O decurso de remodelamento da cicatriz se caracteriza pela reorganização de colágenos, ajustes vasculares, diminuição da celularidades, avanço da elasticidade e aperfeiçoamento da cicatrização, assim todo o processo data de semanas a anos, posterior ao período de início da lesão (Balbino *et al.*,2005).

## **3.3 BIOMATERIAIS: CONCEITO E DEFINIÇÃO**

Biomateriais concerne-se a materiais que influenciam de maneira benéfica com sistemas biológicos, sendo bastante empregado na área da saúde (Pires, 2015). Eles podem ser representados através dos dispositivos biomédicos, estes incluem uma variedade de instrumentos e sistemas, como tubos de circulação sanguínea, sistemas

de hemodiálise, e biossensores, através dos materiais Implantáveis estes englobam substitutos ósseos, suturas, válvulas cardíacas, entre outros, através dos dispositivos para liberação de medicamentos, que podem se apresentarem na forma de filmes, implantes subdérmicos, e outros contribuindo para a administração controlada de medicamentos, também se apresentam como órgãos artificiais, como coração, fígado, rim e outros, com o objetivo de substituir ou auxiliar funções biológicas (Pires, 2015).

Estes biomateriais trazem uma variedade de produtos para tratamento de feridas promovendo regeneração e cicatrização desempenhando um papel crucial na medicina moderna, atuando de maneira eficaz nos tratamentos médicos, contribuindo e evoluindo a tecnologia avançada na saúde (Pires, 2015).

### 3.4 BIOCURATIVOS: CONCEITO E DEFINIÇÃO

De acordo com Pasion e Ferreira (2016) os biocurativos são materiais oriundos de materiais biológicos (providos ou não de células), também conhecidos pelo termo “curativos biológicos”, obtendo como função a interação de forma direta e ativa no processo cicatricial cujo o objetivo é estimular a regeneração celular frente às lesões. Tais fatores aceleram o processo de cicatrização ou criam um arcabouço estável para que haja a proliferação e estabilização do tecido no local da lesão. Os biocurativos possuem estes significados devido a conjunção química, física e biológica, considerando o seu potencial de cura e cicatrização de feridas, que possuem alto poder de reparar tecidos danificados, permitindo a construção de barreiras de proteção, além do fornecimento de maneiras biológicas e compatíveis de nutrientes aos tecidos (Abruceze, 2013; Asadi *et al.*, 2021).

Os agentes biológicos utilizados nos biocurativos têm sido amplamente explorados por esses campos de pesquisas devido a sua alta aceitação as células, além de não apresentarem prejuízo ao corpo humano (Tahir, *et al.*, 2023).

#### 3.4.1 Biocurativos aplicados à medicina regenerativa

Na medicina regenerativa o uso de curativos oclusivos biológicos tem poder de prevenir as perdas hidroeletrolíticas, impedir a contaminação bacteriana, estimular o processo da epitelização ou favorecer a formação do tecido de granulação para

enxertia segundo Borges (2018). Neste contexto, os tecidos biológicos de origem animal, pele de porco ou rã, pericárdio bovino e submucosa de intestino suíno consistem em métodos biológicos manipulados na cicatrização de feridas (Alves, *et al.*, 2015).

Nas últimas pesquisas demonstrou-se que a aplicação de curativo biológico com base em animais aquáticos, como a pele da Tilápia do Nilo apresentou respectivamente bons resultados (Alves, *et al.*, 2015 e Lima, *et al.*, 2017) como boa aderência no leito das feridas em teste com ratos.

Segundo os estudos o material biológico supracitado, é satisfatório em testes com a pele humana (Lima, *et al.*, 2017) tanto na fase histológica, na tração tecidual e na parte química. Para o campo de pesquisa, é muito interessante o manejo dessa confecção tecidual como substituto da pele humana, em paciente com queimaduras, devido a sua resistência e sensibilidade, gerando um grande avanço nas pesquisas tecnológicas (Borges, 2018).

Pesquisas com a pele da tilápia apresentou uma epiderme revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, contínuo de extensas camadas de colágeno. Visto que o colágeno consiste em um importante componente dos biomateriais, por ter estar presente na grande maioria dos tecidos, possuir característica biodegradabilidade e biocompatibilidade, que favorecem a sua aplicação (Silva *et al.*, 2018). Ainda citando a característica histológica, em que foi descrito que a pele da tilápia é constituída por epiderme que possui um epitélio pavimentoso estratificado, apresentando células basais cúbicas ou cilíndricas de núcleo oval e com a possível presença de células mucosas. E ainda na camada da derme, é composta por tecido conjuntivo frouxo (superficial) e denso (profundo) (Alves *et al.*, 2015). Desta maneira, a aplicação da pele da tilápia como biomaterial é promissor na medicina regenerativa devido as suas características microscópicas, análogo à estrutura morfológica da pele humana. A derme desta pele é composta por feixes de colágeno compactados, longos e organizados, predominantemente do tipo I, apresentando elevada resistência e extensão à tração em quebra possibilita a aplicação do mesmo, considerando importância para seu uso clínico (Junior *et al.*, 2017).

As células troncos mesenquimais (CTMs), também são um grande avanço na medicina regenerativa, visto que biocurativos compostos por matrizes de hidrogel associadas a esta células mesenquimais tem sido um grande destaque nas plataformas médicas. Considerando que as CTMs possuem uma interface de

bioimpressão 3D, grande reprodutibilidade, e favorecem a eficácia desses biocurativos na cicatrização de feridas diabéticas devido seu poder de se diferenciarem em diferentes células do corpo (Manso, *et al.*, 2023).

### **3.4.2 Biocurativos aplicados a lesões de pele (Queimaduras, pé diabético e feridas crônicas)**

#### 3.4.2.1 Queimaduras

Na década de 80, se popularizaram os curativos de celulose, biologicamente inertes sem causar hipersensibilidade, inicialmente indicados como enxerto sintético e substituto temporário da pele. Tal celulose é obtida a partir de secreções de *Gluconacetobacter xylinu*, (Chang, *et al.*, 2016). Além dessa celulose, novos curativos têm sido desenvolvidos utilizando polímeros naturais, como alginato, quitosana, goma arábica, goma gelana e derivados de celulose (metilcelulose, carboximetilcelulose e outros), porque possuem atividade fisiológica, alta biocompatibilidade, e biodegradabilidade (Silva e Alencar, 2016 e Yudanova, e Reshetov, 2006).

O uso de células tronco mesenquimais (CTMs) em queimaduras tem se tornado promissor, devido a cicatrização ocorrer de maneira rápida, diminuindo a contração da ferida e assim minimiza as chances de cicatrizes hipertróficas (Drago, *et al.*, 2010; Maranda, *et al.*, 2017). E ainda segundo Santos *et al.* (2015), a inclusão de (CTMs) em biomateriais que atuam como estruturas celulares proporciona uma maior taxa de adesão e proliferação celular tornando eficazes no processo cicatricial.

#### 3.4.2.2 Pé diabéticos

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado por uma doença metabólica, causando um aumento permanente nos níveis glicêmicos devido à ausência ou incapacidade da insulina desempenhar sua função. Assim, diversas disfunções orgânicas ocorrem em pacientes DM, afetando milhões de pessoas em todo o mundo

entre 20 e 79 anos de idade (Silva, *et al*; 2021). Entre os agravos das lesões crônicas causadas pelo DM está a síndrome do pé diabético, ocasionando úlceras e infecções, limitando a mobilidade física e, em alguns casos, até amputação cirúrgica do membro afetado, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes (Santana, 2019).

Todavia Moretti (2009), destaca que as amputações cirúrgicas, nem sempre apresentam pontos positivos, relevantes aos tratamentos, já que, segundo Lima e Araújo (2013) vários mecanismos metabólicos são apontados como pontos importantes para a lentidão do processo de cicatrização do paciente diabético, dificultando todo o processo de cura do paciente.

Neste contexto, Vieira (2017), ressalta a importância de novos revestimentos e tecnologias potentes em cicatrização de feridas. Dentre as aplicações mais comuns dessas tecnologias estão os revestimentos espuma polimérica com ou sem prata, hidrocolóides, malha de prata, terapias baseadas no crescimento, expansores de tecido externo, pressão negativa, biopolímero natural e sintético, entre outros. Os curativos compostos por biopolímeros de origem natural, como a celulose bacteriana (BC) obtidos de bactérias (gênero *Komagataeibacter*) quando associado com alginato de algas marinhas possuem menos toxicidade, biocompatibilidade e poder estimulante na cicatrização (Oliveira *et al.*, 2020; Öhnstedt *et al.*, 2019).

De acordo com Sood *et al* (2014), o alginato de cálcio realiza a hemostasia da ferida através da liberação de íons de cálcio, enquanto o gel serve como matriz para agregação de placas de eritrócitos. Por possuírem alto teor de água de 70 a 90%, os hidrogéis têm sido o alvo da tratamento de feridas agudas, crônicas e diabéticas, mantendo a ferida úmida e hidratada, diminuindo infecções por patógenos (Öhnstedt, *et al.*, 2019).

#### 3.4.2.3 Feridas crônicas

Feridas crônicas, ou feridas complexas, são aquelas que não evoluem para o estado de cicatrização normal e prolongam-se por mais de 12 semanas (Bowers e Franco, 2020). No campo da engenharia de tecidos e medicina regenerativa, a celulose bacteriana (CB) e suas diferentes estruturas e compósitos são considerados biomateriais promissores e eficazes, por possuírem características diferentes da

celulose vegetal, como alta pureza, alta resistência à tração úmida, grande área superficial, estrutura nanofibrilar, biocompatibilidade e propostas atrativas em finalidades biomédicas (Abeer, *et al.*, 2016; Ullah, *et al.*, 2017; Ossowicz, *et al.* 2021).

Estes mostram rápidas taxas de epitelização e regeneração tecidual em tratamentos de cicatrização de feridas, como feridas em pés diabéticos, feridas crônicas e queimaduras, onde a CB tem propriedades cicatrizantes e regenerativas de tecidos (Picheth, *et al.*, 2017).

As membranas de CB reduzem a dor e a infecção bacteriana permitindo a transferência de medicamentos para a região lesionada devido à barreira física que formam (Picheth, *et al.*, 2017)

Apesar das excelentes propriedades demonstradas pela CB para cicatrização de feridas e regeneração de tecidos, sua principal limitação é a falta de propriedades antimicrobianas, o que limita suas aplicações biomédicas (Robson *et al.*, 2011; Kirsner *et al.*, 1996). Para remediar esta limitação, biomateriais antimicrobianos baseados em CB estão sendo obtidos com agentes antimicrobianos, utilizando abordagens físicas ou químicas na estrutura nanorrede da CB (Khalid, *et al.*, 2017 e Copcu, *et al.*, 2003).

### **3.4.3 Biocurativos aplicados a lesões oculares**

Os biocurativos e biomateriais nas últimas duas décadas, tem sido muito bem explorado na área medicina regenerativa e da engenharia de tecidos, sendo destaque central na substituição do transplante por bioimplantes feitos de materiais biocompatíveis (Sklenářová *et al.*, 2022).

Biomateriais individuais são usados de diferentes maneiras, dependendo de suas aplicações e localização, por exemplo, hidrogéis ou *scaffolds* feitos de tecido bioimpresso em 3D (Canco *et al.*, 2021). Basicamente um adesivo ocular eficaz deve ser biocompatível, não tóxico, confortável para o paciente, fácil e rapidamente aplicado além de selar rapidamente a área lesionada, imitar as propriedades mecânicas do tecido, ser permeável a nutrientes e gases e além de oferecer barreira microbiana (Santiago *et al.*, 2019). Estes materiais devem apresentar características mecânicas, químicas ou físicas apropriadas para o órgão alvo, bem como ter propriedades perfeitas de promover integração do hospedeiro (Sklenářová *et al.*,

2022).

Recentemente, muito tem se buscado por melhorias no tratamento oftalmológico, promovendo crescimento e destaque no uso do concentrado de plaquetas (CP) (Ribeiro *et al.*, 2017). As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados, discóides, derivados dos megacariócitos. (Maia e Souza, 2009). Onde tais componentes possuem funções fundamentais no sistema de coagulação do sangue, são vitais no processo inflamatório, na cicatrização tecidual, por meio interação célula-célula e liberação de mediadores solúveis (Feldman, 2000). Assim, observa que o CP, possui capacidade de reparo em diferentes tecidos aplicando-se bem no campo de pesquisa da medicina regenerativa (Ribeiro *et al.*, 2017).

Na oftalmologia, o uso do CP apresenta excelente resultados em síndromes do olho seco, apresentando aspectos superior ao soro autólogo em suas características, sendo rico em fatores de crescimento, promovendo reepitelização corneana, sendo isento de conservantes, e podendo ser adquirido do próprio sangue humano. Ainda de acordo com Ribeiro *et al.* (2017), esse composto imita propriedades físico-químicas das lágrimas naturais, estabilidade do epitélio corneano e até mesmo efeitos epiteliotrópicos e antimicrobianos.

De acordo com Santiago *et al.* (2019) o fechamento de feridas oculares após um acidente ou cirurgia é feito por sutura, que está associada a inúmeras complicações potenciais. Diante desse cenário, os adesivos teciduais se aplicam como promissores substitutos de suturas em cirurgia oftálmica.

Adesivos oculares com uso de materiais à base de proteínas também se destacam. Os selantes de fibrina, ou colas de fibrina, aderidos com os adesivos à base de cianoacrilato, são muito bem empregados como substitutos de sutura, já que a fibrina possui papel de imitar o método biológico de formação de coágulos de fibrina. Desta maneira as colas de fibrina foram consideradas um substituto útil para procedimentos de fechamento de feridas esclerais e conjuntivais, apresentando-se seguras e eficientes ao paciente. Além disso, epitélio de pacientes com queimaduras oculares voltou a um aspecto normal e transparente depois de um mês de tratamento (Santiago, *et al.*, 2019).

Adesivos à base de colágeno, também são promissores dentro do campo da engenharia de tecidos, pois o colágeno é a proteína mais comum no corpo humano, tornando-se satisfatório para a produção de biomateriais. O colágeno desempenha um papel fundamental ao conferir resistência mecânica e elasticidade aos tecidos,

possuem propriedades que favorecem a proliferação e diferenciação celular, desempenhando um papel crucial na mediação de diversas interações fisiológicas pró-regenerativas ao longo do complexo processo de cicatrização de feridas facilitando processo de reepitelização corneana (Kotler, *et al.*, 2019).

O uso de colágeno na cicatrização de córnea é promissor, de forma que pesquisas recentes tem concentrado principalmente na produção de implantes corneanos inspirados ou à base de colágeno que promovam a regeneração. Os colágenos mais comuns são os tipos I e III na forma de hidrogéis, que já foram avaliados em ensaios clínicos (Sklenářová *et al.*, 2022).

#### **3.4.4 Biocurativos aplicados a cirurgias reparadoras**

Majoritariamente na evolução da área médica, biocurativos que cumpram seu papel desempenhando bons resultados, torna-se fundamental enxertos com a capacidade de cobrir toda área desejada sem haver rejeição pelo receptor e nesse sentido o enxerto autólogo torna-se ideal para o tratamento de áreas afetadas, em especial em pessoas com área corpórea grande (Garcia *et al.*, 2023).

Neste cenário de engajamento terapêutico no objetivo de aprimorar o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados, as perspectivas de realizar enxertos autólogos de células-tronco derivadas do tecido adiposo (Adipose derived stem cell - ADSCs) transformam-se num procedimento muito atraente na engenharia de tecidos e na cirurgia plástica reparadora (Garcia, *et al.*, 2023).

As grandes vantagens destas células são a capacidade de diferenciar-se em tecido epitelial, dentre estes a derme e epiderme (Nie, *et al.*, 2011). Sendo outra grande valia das células ADSCs a plasticidade e sua poderosa capacidade em aumentar significativamente o tecido de granulação e a epitelização, gerando consequências na aceleração do fechamento de feridas, repercutindo um avanço no quadro de melhoras do paciente (Martins, *et al.*, 2009).

Ainda segundo Cruz (2016), a perda da espessura total de pele tende a tornar as lesões complexas em crônicas e de árdua cicatrização, gerando complicações no tempo hábil de tratamento, afetando as estruturas anatômicas da pele parcial ou integralmente do paciente é fundamental aplicação de biomateriais. Substitutos

biológicos potentes resultam em uma matriz extracelular intacta, possibilitando seu uso definitivo na pele e restaurando tanto as propriedades funcionais quanto estéticas, como mencionado por Cruz (2016).

A engenharia de tecidos tem explorado a utilização de Matriz Dérmica Acelular Heteróloga (MDAH) para minimizar tais ocorrências em lesões com exigência de cirurgia plástica reparadora Cruz (2016).

De acordo com o mesmo autor, em um estudo transversal pacientes de variadas etiologias que receberam o tratamento com enxerto de MDAH em distintas regiões anatômicas, relacionadas ou não à enxertia de pele autóloga, conquistaram a cura de suas patologias com favoráveis propriedades estéticas e funcionais. O estudo de Cruz (2016) analisou que o manejo de MDAH pode ser promissor em casos complexos, ganhando lugar na Cirurgia Plástica moderna, entretanto sendo crucial avaliar criteriosamente sobre a sua recomendação em virtude do elevado custo desse biomaterial.

### 3.5 DESAFIOS TÉCNICOS E ÉTICOS NO USO DE BIOCURATIVOS.

Os desafios no campo de pesquisa dos biocurativos são amplos e envolvem inúmeros aspectos. Dentre eles estão os requisitos clínicos para avaliar o tipo de curativo ideal para cada paciente tais como, se a ferida é crônica ou aguda, sua localização e tamanho, seus níveis de secreção, tamanho do volume, se são não sensibilizante, fáceis de aplicar e remover, compatíveis com outras terapias, entre outros. Estes segundo Cullen e Gefer (2023) são alguns dos vários desafios dos curativos biológicos.

Desta maneira, elucida-se porque nem todos curativos favorecem todos pacientes, havendo uma ampla escala de abordagem terapêutica considerada ideal e eficaz, observando a necessidade de uma terapia adicional que lida com a fisiopatologia subjacente da ferida que por alguns motivos tende não cicatrizar, constituindo assim, uma afinidade de curativos em estudos nos laboratórios de pesquisa (Cullen e Gefer, 2023).

Diante de um viés de perguntas a serem questionadas, como período exato de ação das substâncias, a farmacodinâmica, e farmacocinética, a distribuição,

caracterização da pureza, processo de produção entre outros. Há ainda os processos desses produtos biológicos que exigem uma ampla linha de profissionais, de diversas áreas, por motivos interdisciplinares de propostas terapêuticas envolvidas, desde o conhecimento básico durante o processo de produção até a estratégia de aplicação clínica (Lima *et al.*, 2022).

Oliveira *et al.* (2023) abordaram que a escassez de estudos clínicos ainda é um aspecto que dificulta a utilização de biomateriais e materiais biológicos no processo de cicatrização e cura de lesões e feridas. Apesar das inúmeras vantagens e aspectos positivos para os pacientes tratados com biomateriais, há algumas controvérsias que dificultam o processo terapêutico desde a biodegradação dos materiais, variação de produto lote a lote, custo, até reações de hipersensibilidade, que podem se desenvolver ao longo do tratamento.

Assim, percebe-se a necessidade crucial das instituições de ensino e institutos de pesquisas, seguirem investindo na formação de pesquisadores altamente capacitados, para garantir ao país competitividade, independência científica e tecnologia na área de biotecnologias, que são estratégias para desenvolvimento e crescimento de qualquer nação (Lima *et al.*, 2022).

#### 4. CONCLUSÃO

No decorrer desta revisão foi observada a diversidade terapêutica que está atualmente disponível nos campos de pesquisa e nas modalidades clínicas direcionadas aos pacientes com lesões de difícil cicatrização, incorporando tratamentos com constituintes biológicos, altamente variáveis que é dependente do tipo de doença e da ferida.

Atualmente, diversos produtos biotecnológicos e terapias celulares, vem sendo exploradas por diversas aplicações clínicas a fim de obter uma terapêutica eficiente, impulsionando laboratórios, campos de pesquisas e testes clínicos, chegando a resultados bastante promissores.

Observa-se a importância de novos estudos, para alcançar protocolos adequados a depender da ferida, lesão e doença do paciente, atribuídos aos estudos clínicos e as boas práticas de produção para que esses novos tratamentos estejam principalmente disponíveis no mercado e sejam acessíveis à população.

Logo, o grande desafio é a construção de novos curativos, formulados com biomateriais que intervenham de maneira positiva na maioria dos tipos de feridas, sendo estas crônicas ou não, através da liberação de bioativos para cicatrização de feridas ou por entrega de substâncias ativas nas células.

## REFERÊNCIAS

- ABEER, M.M.; MOHD, M.C.I.; MARTIN, C. A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current approaches and future prospects. **J. Pharm. Pharmacol.** Vol. 66, p.1047–1061. 2016.
- ABRUCEZE, L.H.B. **Avaliação da eficácia dos biocurativos em ratos Wistar com lesões de pele causadas por queimaduras.** Universidade Estadual Paulista. 2013.
- ALEKSYNIENE, R; THOMSEN J.S.; ECKARDT, H, *et al.* Parathyroid hormone PTH(1-34) increases the volume, mineral content, and Linch Kong mechanical properties of regenerated mineralizing tissue after distraction osteogenesis in rabbits. **Acta Orthop.** 2009.
- ALIO, J.L; COLECHA, J.R; PASTOR, S; *et al.* Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. **Ophthalmic Res.** 2007.
- ALVES, A.P.N.M; VERDE, M.E.Q.L; FERREIRA, A.E.C, *et al.* Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise das propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. **Rev Bras Queimaduras.** 2015.
- ANITUA, E; MURUZABAL, F; TAYEBBA, A, *et al.* Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. **Acta Ophthalmol.** 2015.
- ASADI, N, *et al.* Hidrogéis multifuncionais para cicatrização de feridas: foco especial em hidrogéis de base biomacromolecular **Internacional J. Biol. Macromol.** 2021.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** Vol. 41, n. 1, 2005.
- BORGES, M. J. **Viabilidade da pele de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico no tratamento de queimaduras: Revisão da literatura.** Anais Da Faculdade De Medicina De Olinda, 1(1), 49–52. 2018.
- BOWERS, S.; FRANCO, E. Chronic wounds: Evaluation and management. **Am. Fam. Physician.** Vol. 101, p. 159–166. 2020.
- BYDLOWSKI, S.P; DEBES, A.A; MASELLI, L.M.F, *et al.* Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Rev Bras Hematol.** 2009.
- CANÇÃO, Y; OVERMASS, M; FA, J, *et al.* Aplicação de colágeno I e IV na bioengenharia de tecidos oculares transparentes. **Frente Surg,** 2021.
- CARVALHO, T.S. **Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia.** 2022.
- CHANG, W.S; CHEN, H.H;. Physical properties of bacterial cellulose composites for wound dressings. **Food Hydrocoll.** 2016.

CHO, B.C; MOON, J.H; CHUNG, H.Y, *et al.* The bone regenerative effect of growth hormone on consolidation in mandibular distraction osteogenesis of a dog model. **J Craniofac Surg.** 2003.

COPCU, E; AKTAS, A; SISMAN, N, *et al.* Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. **Clin. Exp. Dermatol.** Vol, 28, p.138–141. 2003.

COTRIM, O. S; Auditoria em saúde promovendo o desenvolvimento de novos produtos para feridas crônicas. **Revista Saúde e Desenvolvimento.** Vol. 11, n. 9, p. 283–307, 2017.

CRUZ, L. G. B; Uso de matriz dérmica acelular heteróloga em cirurgia plástica reparadora. **Revista Brasileira De Cirurgia Plástica**, p. 88–94. 2016.

CULLEN, B; GEFER, A . O impacto biológico e fisiológico da realização de curativos . **Ferida Int J**, p.1292-1303. 2023.

DRAGO, H; MARÍN,G.H; STURLA, F, *et al.* The next generation of burns treatment: intelligent films and matrix, controlled enzymatic debridement, and adult stem cells. **Transplant Proc**, p.344-349. 2010.

FELDMAN B.F. Schalm's veterinary hematology 5.ed. **Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins**, 1344p, 2000.

FENG, G; Zhang, J;, FENG X, *et al.* **Runx2 modified dental pulp stem cells (DPSCs) enhance new bone formation during rapid distraction osteogenesis (DO).** **Differentiation**, p. 195-203, 2016.

FERREIRA, M.C; PAGGIARO, A.O; NETO, I.C.T, *et al*, Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. **Rev Bras Cir Plást**, p. 696-702. 2011.

GARCIA, C. S. C; GARCIA, L. C. C; HENRIQUES, J. A. P, *et al.* Enxerto autólogo de células-tronco derivadas do tecido adiposo: uma nova visão de sua aplicação no tratamento de queimados e na cirurgia plástica reparadora. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, Vol 31, p. 417-423. 2023.

GUIDUGLI, J. N. The effect of roentgen radiation on the capillary sprontsonal superficial loops of granulation tissue I: quantitative study of the vascular volume. **Rev. Odontol. Univ.** São Paulo, v. 1, p. 6-8, 1987.

HAN, B;. Schwab, I.R; . Madsen, T.K, *et al.* **A fibrin-based bioengineered ocular surface with human corneal epithelial stem cells**, 2002.

JOHN, M.J; THOMAS, S; **Biofibres and biocomposites.** **Carbohyd Polym**, p. 343–364. 2008.

JÚNIOR, E.M.L. Tecnologias inovadoras: uso da pele da tilápia do Nilo no tratamento de queimaduras e feridas. **Rev Bras Queimaduras**, 2017.

KHALID, A; ULLAH, H; UL-ISLAM, M; *et al.* Bacterial cellulose-TiO<sub>2</sub> nanocomposites

promote healing and tissue regeneration in burn mice model. **RSC Adv.** 2017.

KIRSNER, R.S; SPENCER, J; FALANGA, V; *et al.* Squamous Cell Carcinoma Arising in Osteomyelitis and Chronic Wounds. **Dermatol. Surg.** 1996.

KITOH, H; KITAKOJI, T; TSUCHIYA H; *et al.* Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. **Bone.** 2007.

KOTLERC, D; MARSHALL, W.S; GARCIA, G. Fontes de colágeno para biomateriais na cicatrização de feridas cutâneas. **Bioengenharia**, 2019.

KNIGHTON, D. R; SILVER, I; HUNT, T. K. **Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration.** **Surgery**, v.90, p. 262-270, 1981.

LEE, D.H; RYU, K.J; KIM, J.W; *et al.* Bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma enhanced bone healing in distraction osteogenesis of the tibia. **Clin Orthop Relat Res**, 2014

LEFKOVITS J; PLOW, E.F; TOPOL, E. J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. **N. Engl. J. Med.**, Vol. 332, p. 1553-1559, 1995.

LIMA, E.D.O; MORAES, L.S.Z; OLIVEIRA, R.G.D. **Células-tronco mesenquimais e exossomos (livro eletrônico) : origem, aplicação e desafios.** Curitiba, Paraná, Seven Eventos, 2022.

LIMA, E.M.J; , PICOLLO, N.S; MIRANDA, M.J.B, *et al.* Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*) comocurativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras. **Rev Bras Queimaduras.** 2017

LIMA, M.H.M, ARAÚJO, E.P. Diabetes mellitus and the skin healing process diabetes mellitus and the skin healing process. **Cogitare Enferm.** 2013.

LING-CHI, K; LI, H.A; QING-LIN, K. An update to the advances in understanding distraction histogenesis: From biological mechanisms to novel clinical applications. **Journal of Orthopaedic Translation.** 2020.

MA, D; REN, L; YAO, H, *et al.* Locally injection of cell sheet fragments enhances new bone formation in mandibular distraction osteogenesis: arabbit model. **J Orthop Res.** 2013.

MAIA, L; SOUZA, M. V. D. Componentes ricos em plaquetas na reparação de afecções tendo-ligamentosas e osteo-articulares em animais. **Ciência Rural**, p. 1267–1274. 2009.

MANDELBAUM, S.H; SANTIS E.P; **Healing: current concepts and ancillary resources - Part I.** **Br Ann Dermatol.** 2003.

MANSO, G.M.D.C; OLIVEIRA, J.E; GUIMARÃES, J.B, *et al.* ,Xenogeneic

mesenchymal stem cell biocurative improves skin wounds healing in diabetic mice by increasing mast cells and the regenerative profile, **Regenerative Therapy**, Vol. 22, 2023.

MARANDA, E.L; RODRIGUEZ, L; BADIAVAS E.V.. Role of mesenchymal stem cells in dermal repair in burns and diabetic wounds. **Curr Stem Cell Res Ther**. 2017.

MARQUEZ, R; MONTERO, I.D.E; MUÑOZ, M; *et al*. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados Preliminares. **Arch Soc Esp Oftalmol**. 2007.

MARTINS, P.D.E; UEBEL, C.; MACHADO, C.D, *et al*. Uso de células-tronco adultas de tecido adiposo na cicatrização da pele: estudo controlado, randomizado. **Rev Bras Cir Plást**, p. 394-401.2009.

MONTES, L. M; HERNÁNDEZ, A.F. GUTIÉRREZ, A.R, *et al*. Effect of bone marrow stromal cells in combination with biomaterials in early phases of distraction osteogenesis: an experimental study in a rabbit femur model. **Injury** 2018.

MORETTI, B. The treatment of neuropathic foot ulcers in diabetes by shock wave therapy. **BMC Musculoskeletal disorder**, p. 1471-2474, 2009.

NI, M; LI, G; TANG, P.F; *et al*. rhBMP-2 not alendronate combined with HA-TCP biomaterial and distraction osteogenesis enhance bone formation. **Arch Orthop Trauma Surg**, 2011.

NIE, C; YANG, D; XU, J. *et al*. Locally administered adiposederived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. **Cell Transplant**. 2011.

NOMURA, I; WATANABE, K; MATSUBARA H, *et al*. Uncultured autogenous adipose-derived regenerative cells promote bone formation during distraction osteogenesis in rats. **Clin Orthop Relat Res**. 2014.

ÖHNSTEDT, E; TOMENIUS, H.F; VÅGESJÖ, E.P. **A descoberta e desenvolvimento de medicamentos tópicos para cicatrização de feridas**. Especialista Opinião em Drug Discovery. 2019.

OLIVEIRA, A; SIMÕES, S; ASCENSO, A, *et al*. Avanços terapêuticos na cicatrização de feridas. **Diário de Tratamento Dermatológico**. 2020.

OLIVEIRA, G. M. D., GOMES, A. O; SILVA, J. G. M. D, *et al*. Bacterial cellulose biomaterials for the treatment of lower limb ulcers. **Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões**. 2023.

OLSZEWER, E.; ARROYO, E.; NAKAMURA, F. **PRP-Plasma rico em plaquetas**. 1a. ed. São Paulo, SP: Editora Fapes Books, 2015.

OSSOWICZ, P.R; RAKOCZY, R; NOWAK, A; *et al*. Transdermal delivery systems for ibuprofen and ibuprofen modified with amino acids alkyl esters based on bacterial cellulose. **Int. J. Mol. Sci**. Vol. 22, 2021.

PARK, H.C; CHAMPAKALAKSHMI, P.P; PANENGAD, *et al.* **Tissue adhesives in ocular surgery, Expert review of ophthalmology.** 2014.

PASIAN, A.C.P; FERREIRA, R.R; **Estudo comparativo de três diferentes scaffolds para crescimento de célula tronco mesenquimal, fibroblastos e queratinócitos, projetos.** FAPESP, 2016.

PICHETH, G.F; PIRICH, C.L; SIERAKOWSKI, M.R, *et al.* Bacterial cellulose in biomedical applications: A review. **Int. J. Biol. Macromol**, p. 97-106, 2017.

PIRES, A. L. R; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M.. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, p.957–971. 2015.

QUINTO G.G; CAMPOS, M; BEHRENS, A. Autologous serum for ocular surface diseases. **Arq Bras Oftalmol**, p. 47-54, 2008.

RAMA, P; BONINI, S; LAMBIASE, A, *et al.* Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency<sup>1</sup>, **Transplantation.** 2001.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound Repair and Regeneration. **European Surgical Research**, v. 49, n. 1, p. 35–43, 2012.

REZENDE M.S; SILVA C.A; ANTUNES, V.C; *et al.* Uso do concentrado de plaquetas em doença da superfície ocular. **Rev Bras Oftalmol.** 2007.

RIBEIRO, M.V.M.R; MELO, V.F; BARBOSA, M.E.F.C; *et al.* O uso do concentrado de plaquetas na oftalmologia: uma revisão de literatura. **Rev Brasileira de Oftamologia.** 2017.

RIBES, D. D. **Síntese e caracterização de nanofibrilas de celulose para uso como bio-curativos.** 2021.

RICHES, D. W. **Macrophage involvement in wound repair, remodeling and fibrosis. The molecular and cellular biology of wound repair.** 2. ed. New York: Plenum, p. 143-168. 1996.

ROBSON, M.C; STEED, D.L; FRANZ, M.G. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. **Curr. Probl. Surg**, p.38, 72–140. 2011.

SANTANA, E.R. A Percepção dos Pacientes acometidos por Diabetes Mellitus sobre a Complicação do Pé Diabético: Uma Revisão Integrativa. Identificação on-line. **Rev.Bastante. Psico**, p.13: 77-88, 2019.

SANTIAGO, G.T.D; ROHOLAH, S; KAN, Y. *et al.* **Ocular adhesives: Design, chemistry, crosslinking mechanisms, and applications, Biomaterials,** Vol. 197,2019.

SANTOS, B. P; SILVEIRA, M. D; GUARANI, R, *et al.* Associação de células tronco

mesenquimais com scaffold de colágeno para indução condrogênica. **PECIBES, Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde**. Vol. 1, n. 1. 2015

SILVA F.P; ALENCAR I.R. Systematic review of the use of biomembranes in wounds and burns. **Brochure of Culture and Science**, p. 19-28, 2016.

SILVA, G. A.D; ZANCHIN, E.M; SILVA, A.M.D; et al. Carbinatto Bacterial cellulose hydrogel and calcium alginate in the healing wounddiabetic foot implementation process **International Journal Of Advances In Medical Biotechnology** Vol. 4 n. 2, 2021.

SILVA, M.L.S.J.D. **Evidências sobre uso de pele de tilápia em pacientes queimados.**: II Congresso Norte-Nordeste de Feridas e Coberturas, 2018

SKLRNÁROVÁ, R. AKLA, N; LATORRE, M.J, *et al.* Colágeno como biomateriais para a cicatrização de feridas na pele e na córnea. **J. Função, Biomater**, 2022.

SONMEZ, B; BEDEN, U. Fibrin glue-assisted sutureless limbal stem cell transplantation surgery for the treatment of severe ocular chemical injury, **Cornea**. 2011.

SOOD, A; GRANICK, M.S; TOMASELLI, N.L. Dressings comparative efficacy data. **Wound Adv. Caution**. 2014.

TAHIR, M; ALI, F; SHAUKAT, A, *et al.* Biomolecules based hydrogels and their potential biomedical applications: A comprehensive review. **International Journal of Biological Macromolecules**. 2023.

ULLAH, H; SANTOS, H.A; KHAN, T. **Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery**. **Cellulose**. p.2291–2314. 2016.

VIEIRA, C.P.B. Tecnologias utilizadas por enfermeiros no tratamento de feridas. **Rev. Enferm UFPJ**, p. 65-70, 2017.

WANG, P; HUANG, H; HORNG, H, *et al.* Cicatrização de feridas. **Associação Médica**, p. 81-94, 2018.

WANG, Y; WAN, C; SZOKE G, *et al.* Local injection of thrombin-related peptide (TP508) in PPF/PLGA microparticles-enhanced bone formation during distraction osteogenesis. **J Orthop Res**, 2008.

YUDANOVA T.N, RESHETOV I. Modern wound dressings: manufacturing and properties. **Pharm Chem J**, p. 85-92, 2006.