

## Membrana de nanocelulose com fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF): futuro na cicatrização de queimaduras profundas?

*Nanocellulose membrane with vascular endothelium growth factor (VEGF): future in healing deep burns?*

Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho<sup>1</sup>, Fernando Issamu Tabushi<sup>1</sup>, Osvaldo Malafaia<sup>2</sup>, Rafael Dib Possiedi<sup>3</sup>, Jose Eduardo Ferreira Manso<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Queimaduras são lesões causadas por diversos agentes que promovem a destruição da pele podendo chegar à exposição de tecidos mais profundos. Para melhor uso desta variedade de opções de seu tratamento é importante conhecer-se suas causas, extensão e métodos de tratamento.

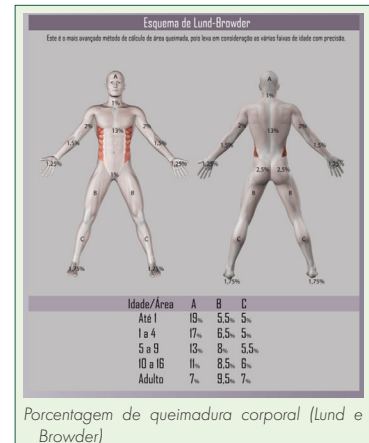
**Objetivo:** Atualizar o uso de membranas de nanocelulose, fator de crescimento do endotélio vascular e outros complementos na cicatrização de queimaduras.

**Método:** Revisão feita com material e análise selecionados a partir de pesquisa em plataformas virtuais (SciELO, Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Scopus) por meio dos descritores: "proteínas da membrana bacteriana; fator de crescimento do endotélio vascular; VEGFR; curativos biológicos; curativos" e seus equivalentes em inglês "bacterial outer membrane proteins; vascular endothelial growth factor; dressing; VEGFR; biological dressings" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, foi feita leitura na íntegra dos artigos.

**Resultado:** Foram incluídos 45 artigos.

**Conclusão:** Embora sejam necessárias mais pesquisas, estudos já publicados evidenciam que o enriquecimento das membranas de nanocelulose com alguns aditivos como o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e incorporação de sensores que possam monitorar as condições das feridas resultará em curativos altamente eficazes. Considerando o avanço tecnológico para produzir membranas de baixo custo, associado à inteligência artificial e os esforços dos pesquisadores, em breve o benefício à saúde pública será evidente.

**DESCRIPTORIOS:** Proteínas da membrana bacteriana. Fator de crescimento do endotélio vascular. VEGFR. Curativos biológicos. Curativos.



Porcentagem de queimadura corporal (Lund e Browder)

### Mensagem Central

A abordagem das queimaduras tem evoluído quanto ao uso de novos materiais sintéticos e/ou naturais que oferecem proteção, menor número de troca, auxílio no combate às infecções e associação de agentes que auxiliem na cicatrização. Esses benefícios encurtam o tempo de internação, melhoram o combate à infecção e alívio da dor, promovem aceleração da cicatrização e diminuem cicatrizes. Este artigo atualiza o tema e oferece perspectivas de inovações para curativos mais inteligentes, inclusive contendo chips para monitoração por internet.

### Perspectiva

Vários estudos encontram-se em andamento, enriquecendo a membrana de nanocelulose com substâncias que possam melhorar a reparação tecidual nas queimaduras profundas. Acredita-se que com a adição do óxido de grafeno será possível incorporar biossensores com alta sensibilidade e seletividade para análise das condições das feridas em tratamento (já em desenvolvimento), contemplando dessa maneira o uso da inovação tecnológica e inteligência artificial à melhoria dos curativos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Burns are injuries caused by various agents that promote the destruction of the skin and can lead to the exposure of deeper tissues. To make better use of this variety of treatment options, it is important to know its causes, extent and treatment methods.

**Objective:** Update the use of nanocellulose membranes with glycerol, vascular endothelial growth factor and other complements in burn healing.

**Method:** Review carried out with material and analysis selected from research on virtual platforms (SciELO, Google Scholar, Virtual Health Library, Pubmed and Scopus) using the descriptors: "bacterial membrane proteins; vascular endothelial growth factor; VEGFR; biological dressings; dressings" with AND or OR search, considering the title and/or abstract. Afterwards, the articles were read in full.

**Result:** 45 articles were included.

**Conclusion:** Although more research is needed, published studies show that the enrichment of nanocellulose membranes with some additives such as Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and incorporation of sensors that can monitor wound conditions will result in highly effective dressings. Considering the technological advances to produce low-cost membranes, associated with artificial intelligence and the efforts of researchers, the benefit to public health will soon be evident.

**KEYWORDS:** Bacterial outer membrane proteins. Vascular endothelial growth factor. Dressing. VEGFR. Biological dressings.

## INTRODUÇÃO

Queimaduras são lesões causadas por diversos agentes que promovem a destruição da pele podendo chegar à exposição de tecidos mais profundos. Segundo a Organização Mundial da Saúde ocorrem no Brasil, por ano, cerca de 1 milhão de acidentes, dos quais 100 mil recorrem ao atendimento hospitalar, resultando em 3.000 óbitos.<sup>1</sup> Este número significativo associa-se ao elevado custo no tratamento domiciliar ou hospitalar, ao afastamento do trabalho, sequelas físicas e psicológicas.<sup>2,3</sup>

Pode-se classificar a queimadura quanto ao tipo do agente causal em térmico, elétrico, químico e radioativos.

O agente térmico é o mais frequente, causado por com água, chama ou líquidos de temperatura elevada, álcool e fogos de artifício; a inalação de seus gases incandescentes pode lesar traqueia e pulmões.<sup>1</sup>

Os agentes elétrico e químico são mais graves por atingirem planos mais profundos. Os químicos alcalinos são mais agressivos por penetrarem mais na pele e causarem necrose de liquefação; já os ácidos penetram menos por causar necrose de coagulação.<sup>2,3</sup>

O exemplo clássico de queimadura de causa radioativa é a radiodermite por radioterapia no tratamento do câncer.<sup>3</sup>

Além do agente causador, há a necessidade de o ferimento ser mensurado na profundidade e gravidade.

A profundidade é classificada em 4 graus. O primeiro, é quando acomete a epiderme, apresenta eritema, dor local e sem formação de bolhas. O segundo, é dividido em superficial e profundo, sendo superficial quando atinge a epiderme e derme, apresenta dor, vermelhidão, bolhas e cicatrizes leves; o profundo, quando compromete a derme reticular com as mesmas manifestações descritas, mas com cicatrizes maiores. O terceiro, é quando atinge toda a derme e tecido cutâneo. O quarto, quando invade músculos, tendões e ossos, sendo potencialmente fatais, mas pouco dolorosos devido à destruição de terminações nervosas.<sup>2,4</sup>

Quanto à gravidade, as queimaduras são consideradas graves quando acometem extensão da superfície corporal maior que 20% em adultos e 10% em crianças. Em adultos, a regra de Wallace - também conhecida como regra dos 9 - é a mais usada para avaliar a extensão; considera cabeça como 9%, cada um dos braços 9%, tórax anterior e abdome 18%, posterior do tórax e costas 18%, cada membro inferiores 18% e períneo 1%.<sup>1,2</sup> A figura de Lund e Browder (Figura 1) é usada na faixa etária de 0 a 16 anos e adultos, considerando o tamanho da mão como referência de medida equivalente a 1% da superfície corpórea.<sup>2,3</sup>

A abordagem do queimado tem evoluído quanto ao uso de novos materiais sintéticos e/ou naturais que oferecem proteção, menor número de troca dos curativos, auxílio no combate às infecções e associação de agentes que auxiliem na cicatrização. Esses benefícios encurtam o tempo de internação, melhoram o combate

à infecção e alívio da dor, promovendo aceleração da cicatrização e diminuição de cicatrizes.<sup>5</sup> Para melhor uso desta variedade de opções é importante conhecer-se a causa da queimadura e sua extensão.

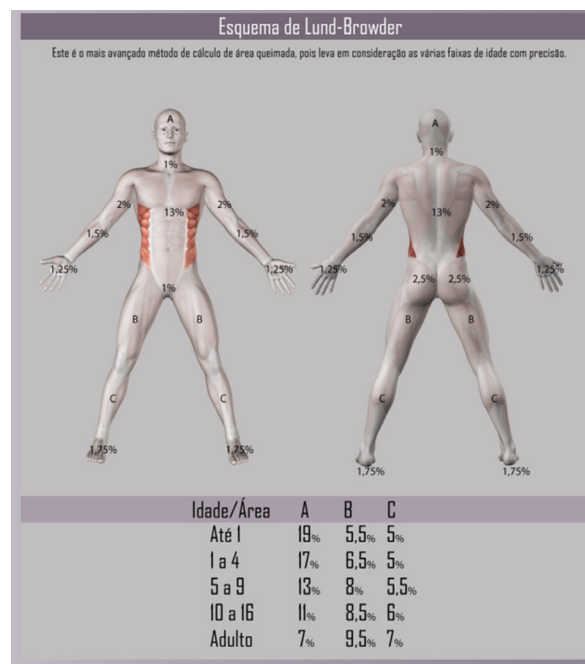


FIGURA 1 — Lund e Browder: proposta para medir o percentual corporal acometido pela queimadura e utilizada em duas faixas etárias, entre 0 a 16 anos e em adultos

Assim, o objetivo foi atualizar o uso de membranas de nanocelulose, fator de crescimento do endotélio vascular e outros complementos na cicatrização de queimaduras.

## MÉTODO

A revisão bibliográfica foi feita colhendo informações publicadas entre 2008 e 2023. O material para leitura e análise foi selecionado a partir de pesquisa em plataformas virtuais (SciELO, Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Scopus). Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, identificados por meio do DeCS/MESH utilizando os seguintes termos: "proteínas da membrana bacteriana; fator de crescimento do endotélio vascular; VEGFR; curativos biológicos; curativos" e seus equivalentes em inglês "bacterial outer membrane proteins; vascular endothelial growth factor; dressing; VEGFR; biological dressings" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, foi feita leitura na íntegra dos artigos e incluídos 45 artigos.

## DISCUSSÃO

Pode-se conceituar as queimaduras como lesões causadas por diversos agentes que promovem a destruição da pele e exposição de tecidos mais profundos.

### A pele

Sua função é de termorregulação, de proteção contra agentes físicos, químicos e infecciosos, de excreção de toxinas e resíduos metabólicos, de sensibilidade e dor.

Com todas estas funções contribui com a homeostase corporal.<sup>2</sup> É considerada o maior órgão do corpo e, por ser o mais lesado nas queimaduras, é importante conhecer sua estrutura. Ela é constituída pela epiderme, derme, hipoderme.

A epiderme apresenta várias camadas. São elas: basal (queratócitos), espinhosa (queratinócitos fusiformes), granular (grânulos de queratina e lipídios epidérmicos), lúcida (células comprimidas) e córnea (20 subcamadas de células mortas com constante descamação com poros das glândulas sudoríparas e sebáceas). Ela tem pH ácido protetor entre 5,4 e 5,9 e espessura média geral de 0,1 mm, 0,05 mm ao redor dos olhos e 1-5 mm na região plantar dos pés.

A derme é a média da pele composta por camada inferior (mais profunda e em contato com o subcutâneo) e superior (junto à epiderme). Sua composição é a base de colágeno e elastina, tornando-a flexível e forte. É rica em ácido hialurônico e vasos sanguíneos. Aloja as glândulas sebáceas, sudoríparas e terminações nervosas.

A hipoderme é a camada mais interna e tem células adiposas (adipócitos), fibras de colágeno (septos tissulares) e vasos sanguíneos.

### **As queimaduras**

#### **Queimadura térmica**

É a mais frequente e causada por líquidos inflamáveis (álcool, combustível, óleo de frituras, exposição à chama em geral), combustão de gás, ar ou vapor aquecido, contato com superfícies aquecidas, e com água quente e fogos de artifício. O contato com a água na temperatura de 49°C por mais de 5 min gera queimadura grave e se estiver a 52°C, basta 1-2 min para causar a queimadura.

#### **Queimadura elétrica**

Elas têm se tornado mais recorrentes em nossos dias, uma vez que dependemos sempre da eletricidade. Estima-se que nos USA ocorram cerca de 2 milhões de casos de queimaduras por ano, em maior incidência nos trabalhadores jovens, mas apenas 3-5% são causadas por eletricidade ou raio. 4,6 O termo eletrocussão é usado de modo inadequado para descrever todas as injúrias elétricas e, o correto, seria usá-lo somente nos casos onde ocorrer óbito por parada cardíaca. O termo "injúria elétrica" é o que descreve consequências fatais e não fatais.

As queimaduras elétricas são classificadas pela voltagem em alta, 1000 volts ou mais, ou em baixa, menor que 1000 volts. A maior ocorrência é em baixa voltagem (110 – 240 volts) e 60 ciclos/s. Além da voltagem, há a fluência (amperagem), o tipo de corrente (alternada ou contínua), o caminho do fluxo da corrente no corpo, a resistência no ponto de contato, a duração do contato e a suscetibilidade no final da injúria. O fluxo inicial da corrente se faz de modo lento e, vencida a resistência, flui de modo infinito. A lesão elétrica se faz por 3 mecanismos: 1) lesão causada pelo fluxo da corrente; 2) lesão em arco pela passagem da fonte geradora e o objeto; e 3) chamas decorrentes da ignição do material no local. Os nervos são as estruturas mais sensíveis às lesões por sua característica de condutividade e sensibilidade às altas

voltagens externas<sup>7</sup> e, a passagem da corrente pelos vasos, lesa o endotélio vascular levando à trombose. O efeito em arco pode causar pequena queimadura no primeiro ponto e lesões extensas aos órgãos internos ou lesões traumáticas associadas.<sup>1</sup> Este efeito eleva a morbimortalidade, e é a principal causa (73%) das amputações de mãos nos centros de queimados.<sup>4</sup> Há relatos de ocorrência de catarata (0,03-20%)<sup>8</sup> em geral bilateral. Estima-se que nos USA ocorram em torno de 100.000 trovoadas com raios por ano com 80 casos fatais. A maior ocorrência é no Texas e Flórida onde o estilo de vida fora de casa é mais comum.<sup>6,7</sup> Os raios têm milhões de volts e causam queimaduras semelhantes às da indústria, com pouco dano à pele. Comum na primeira hora é ela mostrar aspecto de folha de samambaia, desaparecendo em seguida.<sup>8,9</sup> A morte ocorre por parada cardiorrespiratória reversível prontamente por ressuscitação cardiorrespiratória.<sup>10</sup> Vítimas de raios podem sofrer ruptura do tímpano, lesão do ouvido médio ou destruição do ouvido interno.<sup>11</sup>

Complicações neurológicas por raios apontadas são inconsciência, convulsões, parestesias e paralisias (neuromuscular, Guillain-Barré, mielite transversa ou esclerose lateral amiotrófica) que podem manifestar de modo imediato ou em até 2 anos após o acidente.<sup>12</sup> Além dessas, podem ocorrer ceraunoparalisias, desordens vasomotoras, hematomas epi/subdural e intracerebral.<sup>6</sup>

Os exames recomendados no acompanhamento são: 1) eletrocardiograma para avaliar arritmias ou fibrilação ventricular motivo da maioria das mortes imediatas; 2) mioglobínúria para avaliar o potencial dano muscular, pois ela e sua fração heme são prontamente detectadas na urina alertando sobre o risco de falência renal aguda<sup>6</sup>; e 3) neuroimagem com Xenon-133 e tecnécio pirofosfato, que se tem mostrado como confiável na predição da extensão do dano tecidual.<sup>13,14</sup> A dosagem da creatinoquinase (CK) e sua fração (CK-MB) são falhas devido à extensão de músculos esqueléticos lesados.<sup>15,16</sup>

Quando a elevação da mioglobínúria não responde à hidratação e persiste acidose metabólica, o desbridamento precoce é indicado, recobrando a superfície com enxerto de pele de cadáver, que é mais resistente à infecção, diminui a perda de água por evaporação, a dor, a população bacteriana e a cicatriz resultante.<sup>17</sup> Hidratação agressiva (ringer lactato, 1-2 ml/kg/h no primeiro momento), 12,5-25 g de manitol endovenoso e de bicarbonato de sódio promovem diurese osmótica e alcalinização da urina, minimizando a chance de precipitação nos túbulos renais.<sup>6</sup> Monitorar o volume urinário entre 30-50 ml/h permite controle da hidratação e melhora a sobrevida. Por vezes é necessário realizar fasciotomia aliviando a síndrome compartimental.<sup>18</sup>

#### **Queimadura química**

Vivemos nosso dia a dia em contato com substâncias químicas em constante inovação através das pesquisas e desenvolvimento. Contamos com 95.000 substâncias comercializadas e usadas na medicina, fertilizantes, pesticidas, produtos de limpeza, desinfetantes, tintas e removedores, solventes e cimentos. As queimaduras

químicas ocorrem mais nos homens com idades entre 11-40 anos, e são atribuídas ao trabalho de maior risco - como asfalto, produtos ácidos ou básicos das indústrias de fertilizantes ou químicas. Em geral são devidos à negligência ou descuido no uso de equipamentos de proteção. As mãos, braços, face e olhos são as áreas mais atingidas.

Estima-se que 3-4,8% das queimaduras químicas ocorram no ambiente doméstico, na indústria, na guerra ou atividades criminais. Deste percentual, 30% evoluem ao óbito. Divide-se as substâncias químicas em ácidas, básicas, compostos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos, a exemplo da queimadura térmica, causam coagulação e necrose pela desidratação intracelular e coagulação das proteínas ficando limitada à área atingida. As bases destroem células, reagem com a gordura formando sabão, hidrolisa proteínas, causando necrose por liquefação que facilita a propagação do agente químico.

Compostos orgânicos são aqueles que tem o carbono (C) em sua estrutura, enquanto os inorgânicos não têm. A característica dos compostos orgânicos ácidos é o radical carboxila (-COOH) que expostos à água ionizam-se liberando prótons de  $H^+$  ou  $H^3O^+$ . Os compostos orgânicos básicos estão relacionados à composição das proteínas. Os compostos inorgânicos são de origem mineral e em contato com substâncias reagentes liberam o hidrogênio. Os mais comuns são o ácido clorídrico (HCl), ácido nítrico ( $HNO^3$ ), ácido nítrico ( $H^3PO^4$ ) e o sulfúrico ( $H^2SO^4$ ).

As células podem ser danificadas pela redução, oxidação, corrosão, envenenamento protoplásmico e desidratação. O dano tecidual depende da área, tempo de exposição, tipo do agente e sua reatividade, e até da reação de calor gerado.<sup>19</sup>

### Queimadura radioativa

As queimaduras decorrentes da exposição à radiação, quer seja no tratamento do câncer, manuseio de substâncias radioativas ou acidentes nucleares (ex. usinas de Chernobyl e de Fukushima), merecem atenção devido às suas características, onde o mecanismo causador da queimadura é o mesmo.<sup>20</sup>

O tratamento do câncer depende do tipo histológico, localização, tamanho, cinética (velocidade de crescimento, capacidade de invasão, agressividade biológica e potencial de metastatização) que são fatores próprios da doença. Outro fator a ser considerado são as características do indivíduo - estado de saúde, capacidade imunológica, predisposição genética.<sup>20</sup>

A radioterapia é tratamento de caráter locorregional, utilizando radiações ionizantes sobre a massa tumoral e gânglios próximos reduzindo a disseminação de células tumorais. Radiações ionizantes têm menor comprimento de onda e frequência superior à da luz visível, capaz de ionizar átomos e moléculas. A ionização da água ( $H^2O^+$  e  $OH^+$ ), causam a formação de radicais livres instáveis, quebram as ligações cromossômicas e alteram a estrutura celular tendo como alvo principal o DNA das células, incapacitando a divisão celular por ocasião da mitose. A radiação influencia mais de 100 genes alterando a membrana celular causando a morte celular

programada (apoptose).<sup>20</sup>

Os efeitos da radiação sobre a pele, ocorrem em 95% dos tratamentos e dependem do número de sessões e da intensidade das sessões. A primeira manifestação é o eritema que ocorre logo nas primeiras 24 h devido à dilatação transitória dos capilares e aumento da permeabilidade capilar. A continuidade do tratamento leva ao extravasamento de eritrócitos e leucócitos para a derme e o estímulo dos melanócitos leva a produção de pigmento na tentativa de proteger a membrana basal da pele.

A continuidade do tratamento pode levar a radiodermite caracterizada por sensibilidade local à dor em áreas que normalmente não doem (alodinia), prurido, exposição de terminações nervosas, perda da integridade cutânea suscetível de infecção como a *Candida Albicans* ou *Pseudomonas aeruginosas*,

## Tratamento

### Atendimento geral

Ao iniciar o atendimento deve-se seguir a escala ABCDE do trauma (A=vias aéreas; B=respiração; C=circulação; D=avaliação neurológica; E=exposição). Ao mesmo tempo, avalia-se a extensão da área atingida usando a regra de Wallace também conhecida como Regra dos 9, mais usada em adultos.<sup>2,3</sup> Na avaliação de crianças e adolescentes (0-16 anos) a proposta de Lund e Browder (Figura 1) é mais utilizada por adotar como parâmetro a superfície da mão da pessoa queimada como medida correspondente a 1% da superfície corpórea e considera como queimadura grave o acometimento maior que 20% em adultos e 10% em crianças.<sup>2,3</sup>

A infecção da pele em geral tem seu principal agente o *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo*. Grandes queimados (mais que 30% da superfície corpórea) em uso de catéteres e mulheres têm maior chance de evoluir para septicemia.<sup>3</sup> Estima-se que 75% da mortalidade seja causada por infecções e os fatores que as desencadeiam (disfunção do sistema imunológico, elevada carga bacteriana, translocação bacteriana intestinal, hospitalização prolongada e procedimentos invasivos).

As lesões inalatórias comprometendo vias aéreas superiores e/ou inferiores devem ser monitoradas e indicado o uso de cateter nasal ou intubação orotraqueal. Podem ocorrer edema de traqueia, eritema, ulceração, fuligem, queimaduras de face, estridor, desconforto respiratório, sibilância, tosse produtiva e dispneia.<sup>3</sup>

### Abordagem cirúrgica

Ela é indicada a partir das lesões de segundo grau profundo para minimizar sequelas funcionais e estéticas (perda da função local, dor, limitação dos movimentos, cicatrizes hipertróficas ou queloides).<sup>2</sup> Diferentes modos de tratar existem, visto que não há tratamento estandarizado, que deve sempre priorizar a função e a seguir a estética, se possível as duas.

O desbridamento cirúrgico objetiva retirar tecidos necróticos (epiderme/derme) e secreções, limpeza

da ferida preparando para sua cobertura usando curativo aberto ou fechado. Esta medida diminui perda hidroeletrólítica, proliferação microbiana acelerando o processo de epitelização.<sup>2</sup> Indica-se fasciotomia quando existe acúmulo de sangue ou líquidos no espaço osteomiofascial fechado causando compressão vascular e neurológica com o propósito de aliviar a pressão do compartimento. Deve-se ficar atento à dor progressiva e persistente, parestesia, histórico de queimadura elétrica e politraumas, que são indicativos da síndrome compartimental.<sup>2,20</sup> Eventualmente existe a necessidade de escarotomia, que consiste na ressecção da escara agindo nos planos mais profundos na abordagem em áreas circulares do tórax ou membros, objetivando minimizar danos próximos e alívio dos vasos e nervos comprimidos.<sup>2</sup> Queimaduras de terceiro grau acompanhadas de infecção necessitam de retirada mais agressiva dos tecidos desvitalizados objetivando a enxertia a ser realizado após 48-72 h.<sup>2</sup>

Em relação aos enxertos (transferência de tecido de um local para outro no mesmo organismo), há necessidade de áreas doadora e receptora. Neste conceito os autoenxertos/autólogos (aqueles em que o doador e o receptor são o mesmo) e os aloenxertos/homólogos (aqueles em que o doador e o receptor são diferentes, mas da mesma espécie) são preferíveis aos heterólogos/xenoenxertos (doador e receptor são de espécies distintas).<sup>2,21</sup> Os autoenxertos são melhores devido ao baixo custo, comodidade, segurança, e por permitir cobertura definitiva. Outras opções existem, como pele homóloga, pele heteróloga e os substitutos cutâneos.<sup>2</sup> Os autoenxertos de pele são indicados para defeitos cutâneos onde o fechamento tecidual não pode ser realizado, como nas queimaduras de terceiro grau.

Substitutos cutâneos são materiais biológicos ou sintéticos. Estão neste grupo os aloenxertos, xenoenxertos e as matrizes dérmicas. Podem ser usados de modo temporário ou permanente, quando da impossibilidade no uso dos autoenxertos devido à insuficiência da área doadora cobrir a lesão.<sup>2,22</sup> Oferecem a vantagem de serem semelhantes à pele humana, custo/benefício adequado, disponibilidade, e manutenção de suas propriedades quando esterilizados.

A pele de tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) é exemplo de substituto cutâneo temporário, que começou a ser usado no Brasil e se mostra promissor no tratamento de queimaduras, devido à sua semelhança à pele humana na distribuição do colágeno e resistência.<sup>2,23</sup>

A matriz de regeneração dérmica (MRD) é outro exemplo de substituto cutâneo permanente. Ela tem matriz de colágeno, que corresponde à derme, e 1 camada de silicone, que corresponde à epiderme. Pode ser usada nas queimaduras de segundo e terceiro graus. Ao aplicá-la ocorre a indução da formação de neoderme pela ação do colágeno e, próximo do 21º dia, retira-se a camada de silicone e faz-se o autoenxerto. Associar MRD com os curativos de pressão negativa estimula a absorção de transudatos, a migração endotelial e a angiogênese, reduzindo infecções e o tempo de maturação da matriz nos bordos

da ferida.<sup>2,24-26</sup>

### Curativos

O curativo ideal deve apresentar as seguintes propriedades: hidrofílica e de biocompatibilidade (Figura 2).

A propriedade hidrofílica permite absorver e reter líquidos de exsudatos secretados, evitando o ressecamento. Películas de celulose apresentam elevada resistência e espessura fina facilitando avaliar a ferida e tempo de troca do curativo.<sup>27</sup> Porosidade é importante propriedade favorecendo a migração celular e por consequência a regeneração. Também podem ser adicionadas drogas como antibióticos, fatores de crescimento tecidual favorecendo a cicatrização.

A biocompatibilidade da celulose não causa reação inflamatória podendo ser aplicada sobre tecidos expostos como cobertura de proteção contra infecção.<sup>27,28</sup> A falta da enzima celulase impede que a película seja absorvida ou degradada.

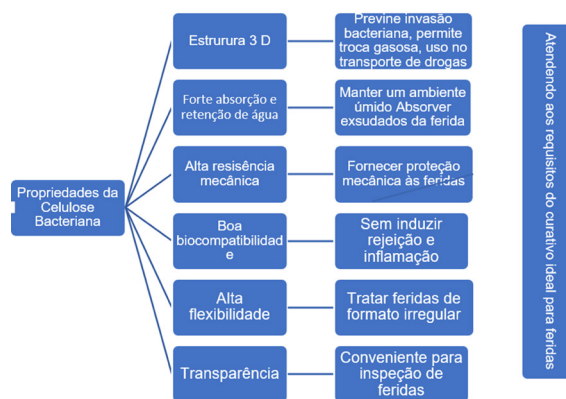


FIGURA 2 – Curativo ideal para feridas<sup>28</sup>

### Membranas de celulose

A celulose é biopolímero macromolecular de cadeia reta e linear composto por unidades de glicose, unidas por ligações beta 1,4 glicosídicas através dos átomos de hidrogênio. A hidroxila é do grupo hidrofílico com forte capacidade de absorção e retenção da água. A taxa de absorção pode chegar a 660 – 700 vezes seu peso seco e a taxa de retenção varia de 1:50 a 1:700 vezes após alguns tratamentos especiais.<sup>27,28</sup>

Os grupos hidroxila (-OH) através das ligações de hidrogênio favorecem a elasticidade e resistência à tração. Também permitem reações de oxidação, acetilação, fosforilação e carboxilação.<sup>28</sup> Está presente na parede celular das plantas, e é o polímero mais abundante no mundo. Pode ser obtido das plantas ou sintetizado por algas e algumas bactérias não patogênicas, a exemplo da *Achromobacter*, *Aerobacter*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Azotobacter*, *Salmonella*, *Rizóbio*, *Gluconacetobacter xylinum* e *Komagataeibacter medellinensis* (antiga *Acetobacter xylinum*), as 2 últimas mostram-se mais eficientes produtoras de celulose.<sup>27,28</sup>

A nanocelulose é caracterizada por um material celulósico que apresente pelo menos uma de suas dimensões (comprimento, largura ou diâmetro) dentro da escala nanométrica. Sendo classificada em

nanocelulose bacteriana, nanocelulose nanocristalina e nanocelulose nanofibrilada, sendo estas duas últimas sintetizadas através de mecanismo de isolamento.<sup>29</sup>

### Celulose bacteriana

A estrutura da celulose bacteriana contém 2 partes: região cristalina e região amorfa. O aumento da porcentagem da região cristalina leva aos aumentos da resistência à tração - do módulo de Young, da dureza, da gravidade específica e na estabilidade volumétrica da fibra. Por outro lado, diminui o alongamento, a higroscopicidade, o inchaço, a maciez e a reatividade química.<sup>28</sup>

A celulose bacteriana pode ser alterada melhorando as propriedades físicas, químicas e biológicas através das modificações classificadas em 4 categorias de modificações: 1) fermentação microbiana; 2) física; 3) química; e 4) do composto.<sup>28</sup>

A modificação por fermentação microbiana promove o controle do processo de fermentação e permite regular a estrutura, o tamanho e a composição das fibras alterando as propriedades ou incorporando fontes de carbono.

A modificação física, realizada através de ondas ultrassônicas ou laser de CO<sup>2</sup> excimer, produz a padronização e aumento do número de poros. A mistura da celulose bacteriana com óxido de grafeno submetido ao ultrassom aumenta a porosidade em 2 vezes e a absorção de líquido orgânico.

A modificação química realiza cadeias moleculares da celulose bacteriana contendo grande quantidade de hidroxila (-OH) que permite reações de oxidação, acetilação, fosforilação e carboxilação.<sup>28</sup> De acordo com o processo utilizado pode ocorrer ganho na cristalinidade, perda da resistência, alongamento da ruptura ou favorecer a proliferação celular.

A modificação do composto corresponde à adição de substância biocompatíveis, como por exemplo, polímeros naturais e sintéticos, nanopartículas metálicas ou de óxido metálico, antimicrobianos catiônicos, antibióticos, e outros, que podem melhorar as características dos materiais individuais.

### Vantagens e desvantagens

A nanocelulose produzida por métodos de dissociação mecânica, como por exemplo a nanocelulose nanofibrilada, apresenta como vantagens um alto rendimento gerando alta capacidade de produção e alta eficiência de processamento. Porém, a uniformidade precisa ser melhorada. A nanocelulose bacteriana apresenta boa biocompatibilidade, mas o custo para sua produção é muito alto, além de necessitar de um longo período de crescimento e baixo rendimento.<sup>30</sup>

### Aplicações das membranas de nanocelulose

#### Na cicatrização de feridas

A interface que nos protege do meio ambiente é a pele e, quando lesada, desencadeia reação de regeneração composta por 3 fases: 1) inflamatória, eliminação de patógenos e restos de tecido do leito da ferida; 2) proliferativa, após 3 dias, forma estrutura tecidual através do colágeno produzido e das fibras dos fibroblastos; e 3)

remodelação, após 2-3 semanas, que cria tecido de ferida maduro e reticulado. Quando essa cascata de cicatrização é interrompida a ferida pode se tornar crônica.<sup>28,31</sup>

### Na biocompatibilidade

O uso da celulose bacteriana desenvolvida pelo método de fermentação e multicamadas, no reparo de tecidos da pele, já mostrou compatibilidade<sup>28,32</sup> Observou-se menor atividade inflamatória, menos linfócitos e macrófagos. Os índices de albumina, colesterol total, aspartato aminotransferase, alanina transaminase, creatinina e triglicerídeos avaliados em camundongos não foram afetados demonstrando ausência de efeitos colaterais.

### Em feridas infectadas

Feridas quando infectadas, dificultam a cicatrização e podem causar complicações mais graves. Os patógenos mais frequentes são: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *b-Streptococos hemolíticos*, *Enterococos faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacterias*.<sup>27</sup> O *S. aureus* é o mais comum e devido à resistência adquirida em ambiente hospitalar traz graves problemas. A forma resistente à meticilina é o MRSA – Meticilina Resistente *Staphylococcus Aureus*, que contamina feridas e biofilmes dificultando o tratamento.

Novas estratégias de tratamento objetivando vencer a resistência bacteriana estão sendo desenvolvidas. As membranas de celulose resistentes à infecção ou impregnadas com compósitos mostram-se promissoras. Exemplos de compósitos são nanopartículas de ouro modificadas por 4,6-diamino-2-pirimidineteliol; e ancoramento dos sais de amônio quaternário através do grupo vinílico em cloreto de 2-mecrililoxietiltrimetilamônio (METAC), que se mostrou efetivo de 99% contra *S. aureus* e *E. coli*. Sua ação baseia-se na carga elétrica positiva que atrai as células bacterianas com carga elétrica negativa induzindo à morte bacteriana.<sup>28,33</sup>

### Em lesões traumáticas agudas

Elas consistem na súbita perda da integridade da pele, atingindo vasos maiores e risco de perda da vida. Podem necessitar de sutura ou apenas de curativo que tendo base de celulose pode reduzir infecção e melhorar cicatrizes.<sup>27,34</sup>

Feizabadie et al.<sup>34</sup> fizeram a ligação da celulose bacteriana com prata através de adsorção eletrostática criando gel. Observaram melhora da contração da ferida pelo aumento da epitelização, angiogênese e deposição de colágeno.

Outras pesquisas envolvendo celulose bacteriana com ácido hialurônico, celulose bacteriana com quitosana, parte inferior da celulose bacteriana com estrutura mais frouxa, uso de células-tronco derivadas de urina humana mostram-se promissoras no tratamento,

### Em queimaduras

As queimaduras apresentam elevado risco de infecção devido à exposição das camadas mais profundas. Desenvolver curativos que amenizem a dor, que protejam os tecidos expostos, combatam a infecção e agilizem a cicatrização, mostra-se de elevada importância.

Kwak et al.<sup>35</sup> demonstraram que a celulose bacteriana pode regular a angiogênese e a formação de tecido conjuntivo acelerando a cicatrização. Pandeye et al.<sup>36</sup> pesquisaram o compósito de celulose bacteriana com poliacrilamida no tratamento de queimaduras promovendo o aumento na proliferação de fibroblastos e epitelização. Brassolatti et al.<sup>37</sup> estudaram o compósito de celulose bacteriana e celulose bacteriana com lidocaína no tratamento de queimaduras, e demonstraram recuperação mais rápida, menos inflamação e melhor organização das fibras de colágeno do que o uso da gaze. Wu et al.<sup>38,39</sup> estudaram o compósito de celulose bacteriana com nanopartículas de prata como agente antimicrobiano no tratamento de feridas e demonstraram boa ação antibacteriana e menor atividade inflamatória. Situação semelhante foi conseguida com o uso da sulfadiazina de prata. Os compósitos de óxido de zinco e dióxido de titânio<sup>40,41</sup> também demonstraram eficiência na cicatrização com maior contração da ferida e reepitelização.

### Em feridas de diabéticos

Feridas crônicas são assim chamadas quando não cicatrizam entre 30-90 dias. As úlceras mais comuns são as do pé diabético, de estase venosa e de pressão. Na China, as diabéticas são consideradas a principal causa de feridas cutâneas crônicas.<sup>28,31</sup> Na Europa, pacientes diabéticos atingem 55 milhões de casos, chegando a 450.000 amputações por ano, ao custo de € 2–2,5 bilhões. Em geral as feridas diabéticas requerem cuidados adicionais e a película de celulose se mostra promissora.

Membrana de celulose é encontrada com diferentes nomes comerciais (ex. Biofill, Gengiflex, Xcell, Bioprocess, Dermafill e Epiprotect), com algumas diferenças quanto ao processo de fabricação e propriedades diferentes.

Em 1990, Fontana et al.<sup>42</sup> desenvolveram o Biofill, produzido pelo *Acetobacter xylinum*, demonstrando ser eficiente no tratamento de feridas em geral através das suas características de reduzir a dor, ter boa fixação ao leito da ferida, ser de fácil inspeção, de reter exsudatos, da redução do tempo e dos custos do tratamento.

### Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)

Para que exista uma boa recuperação de um tecido lesionado é necessário um bom aporte de oxigênio e de nutrientes, e para que isso ocorra, uma trama vascular deve ser criada para servir como via de acesso. O termo angiogênese é usado para expressar o processo de crescimento e remodelação de uma rede de vasos sanguíneos novos a partir de outros vasos. Este complexo mecanismo é muito importante na reparação tecidual.<sup>43</sup>

Lesões que comprometem a integridade da pele motivam vários tipos de células como os queratinócitos, macrófagos e fibroblastos a produzirem o VEGF em resposta ao dano. O VEGF por sua vez, age como fator pró-angiogênico estimulando a vasculogênese e a angiogênese. Estudos experimentais demonstram que animais com níveis elevados de VEGF tem sua cicatrização acelerada, da mesma forma que amostras de tecidos humanos demonstrou que a baixa atividade de VEGF resulta em feridas crônicas, com cicatrização lenta ou que não cicatrizam.<sup>44</sup>

A administração do VEGF, para que seja eficiente, exige uma abordagem apropriada com localização e transporte precisos para um tecido alvo específico, evitando riscos de reações adversas e consequências a longo prazo como a tumorigênese.<sup>45,46</sup>

### Novas perspectivas

Vários estudos encontram-se em andamento, avaliando a periodicidade das trocas dos curativos e enriquecendo a membrana de nanocelulose com substâncias que possam melhorar a reparação tecidual nas queimaduras profundas. Acredita-se que com a adição do óxido de grafeno será possível incorporar biossensores com alta sensibilidade e seletividade para análise das condições das feridas em tratamento (já em desenvolvimento), contemplando dessa maneira o uso da inovação tecnológica e inteligência artificial à melhoria dos curativos.

### CONCLUSÃO

Embora sejam necessárias mais pesquisas, estudos já publicados evidenciam que o enriquecimento das membranas de nanocelulose com alguns aditivos como o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular VEGF e incorporação de sensores que possam monitorar as condições das feridas resultará em curativos altamente eficazes. Considerando o avanço tecnológico para produzir membranas de baixo custo, associado à inteligência artificial e os esforços dos pesquisadores, em breve o benefício à saúde pública será evidente.

#### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>2</sup>Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>3</sup>Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada;

<sup>4</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### Correspondência:

Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Email: nerlantg@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

#### Como citar:

de Carvalho NTG, Tabushi FI, Malafaia O, Possiedi RD, Manso JEF. Membrana de nanocelulose com fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF): futuro na cicatrização de queimaduras profundas? *BioSCIENCE*. 2024;82:e031

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Investigação: Fernando Issamu Tabushi

Metodologia: Fernando Issamu Tabushi

Administração do projeto:

Supervisão: Rafael Dib Possiedi

Redação (esboço original): Osvaldo Malafaia

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 09/03/2024

Aceito em: 29/05/2024

### REFERÊNCIAS

1. Barcellos LG, Silva APP, Piva JP, Rech L, Brondani TG. Características e evolução de pacientes queimados admitidos em unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):333-37. Doi: 10.5935/0103-507x.20180045
2. Gashfi SM, Isidoro CE da S, Lima GM, Trombellei GP, de Araújo LNCC, Machado LCF, et al. Queimaduras: visão holística acerca do manejo cirúrgico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021;13(4):e6783. Doi: 10.25248/reas.e6783.2021

3. Oliveira RC, Borges KNG, Azevedo CB dos S, Inocencio MD, Luz M dos S, Maranhão MGM, et al. Trauma por queimaduras: uma análise das internações hospitalares no Brasil. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2020;12(12):e5674. Doi: 10.25248/reas.e5674.2020
4. Carboni RM, Santos GL, Júnior ICC, Silva DFT, Bussadori SK, Fernandes KPS, et al. Therapy for patients with burns-an integrating review. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(11):1405-12. Doi: 10.1590/1806-9282.65.11.1405
5. Cruz B de F, Cordovil PBL, Batista K de NM. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(4):246-50.
6. Hiestand D, Colice GL. Lightning strike injury. *J Intensive Care*. 1988;3:303-317. Doi: 10.1177/088506668800300606
7. Lee RC, Kolodney SB. Electrical injury mechanisms: electrical breakdown of cell membranes. *Plast Reconstr Surg*. 1987;80(5):672-80. Doi: 10.1097/00006534-198711000-00002
8. Boozalis GT, Purdue GF, Hunt JL, McCulley JP. Ocular changes from electrical burn injuries. A literature review and report of cases. *J Burn Care Rehabil*. 1991;12(5):458-462. Doi: 10.1097/00004630-199109000-00012
9. Ten Duis HJ, Klassen HJ, Nijsten MW, Pietronero L. Superficial lightning injuries – their “fractal” shape origin. *Burns*. 1987;13(2):141-6. Doi: 10.1016/0305-4179(87)90104-5
10. Moran KT, Thupari JN, Munster AM. Electric – and lightning-induced cardiac arrest reversed by prompt cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1986;255(16):2157. Doi: 10.1001/jama.1986.03370160055007
11. Bergstrom L, Nebilet LW, Sandro I, Hemenway WG, Harrison GD. The lightning damaged ear. *Arch Otolaryngol*. 1974;100(2):117-121. Doi: 10.1001/archotol.1974.00780040123008
12. Petty PG, Parkin G. Electrical injury to the central nervous system. *Neurosurgery*. 1986;19(2):282-4. Doi: 10.1227/00006123-198608000-00020
13. Clayton JM, Hayes AC, Hammel J, Boyd WC, Harford CE, Barnes RW. Xenon-133 determination of muscle blood flow in electrical injury. *J Trauma*. 1997;17(4):293-8. Doi: 10.1097/00005373-197704000-00006
14. Hunt JL, Mason AD, Masterson TS, Pruitt JR BA. The pathophysiology of acute electrical burns. *J Trauma*. 1976;16(5):335-340. Doi: 10.1097/00005373-197605000-00001
15. Housinger TA, Green L, Shahangian S, Saffle JR, Warden GD A prospective study of myocardial damage in electrical injuries. *J Trauma*. 1985;25(2):122-4. Doi: 10.1097/00005373-198502000-00005
16. McBride JW, Labrosse KR, McCoy HG, Ahrenholz DH, Solem LD, Goldenberg IF. Is serum creatine kinase MB in electrically injured patients predictive of myocardial injury? *JAMA*. 1986;255(6):764-8.
17. Shuck JM, Pruitt BA, Moncrief JA. Homograft skin for wound coverage. *Arch Surg*. 1969;98(4):472-9. Doi: 10.1001/archsurg.1969.01340100104014
18. Mann R, Gibran N, Engrav L, Heimbach D. Is immediate decompression of high voltage electrical injuries to the upper extremity always necessary? *J Trauma*. 1996;40(4):584-7. Doi: 10.1097/00005373-199604000-00011
19. De Miranda HPF, Camargo IN de, Cunha I de A, Freitas JB, Silva JM, Mota MR. Queimaduras: fisiopatologia das complicações sistêmicas e manejo clínico. *Braz J Dev*. 2021;7(6):64377-93. Doi: 10.34117/bjdv7n6-697
20. Nuno Salgado. A radioterapia no tratamento oncológico: prática clínica e sensibilidade cultural. *Interações*. 2012;(2):39-57.
21. Lofêgo Filho, JÁ, Dalalti P, de Souza DC, de Souza PRC, da Silva MAL, Takiya CM. Enxertia de pele em oncologia cutânea. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):465-72. Doi: 10.1590/S0365-05962006000500010
22. Ferreira MC, Paggiaro AO, Isaac C, Neto NT, dos Santos GB. Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. *Rev Bras Cir Plást*. 2011;26(4):696-702. Doi: 10.1590/S1983-51752011000400028
23. da Silva AV, Tavares D de S, Tavares PAM, dos Santos CO. Terapias aplicadas no tratamento das lesões por queimaduras de terceiro grau e extensão variável: revisão integrativa. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2020;53(4):456-463. Doi: 10.11606/issn.2176-7262.v53i4p456-463
24. Aldunate JLCB, Vana LPM, Fontana C, Ferreira MC. Uso da matriz dérmica associado ao curativo por pressão negativa na abordagem da contratura em pacientes queimados. *Rev Bras Cir Plást*. 2012;12(3):369-373.
25. Pereira MJL, Goulart BC, Pereira RR, Feijó R, Freitas JL. Diminuição do tempo de maturação de matrizes de regeneração dérmica quando associados a uso de curativos de pressão negativa. *Rev Bras Queimaduras*. 2013;12(3):145-152.
26. Oliveira ME da S, Soares FF, Feijó R, Pereira MJL. Curativo de pressão negativa associado à matriz de regeneração dérmica: análise da pega e do tempo de maturação. *Rev Bras Queimaduras*. 2014;13(2):76-82.
27. Carvalho T, Guedes G, Sousa FL, Freire MSR, Santos HA. Latest advances on bacterial cellulose-based materials for wound healing, delivery systems, and tissue engineering. *Biotechnol J*. 2019;14(12):e1900059. Doi: 10.1002/biot.201900059.
28. He W, Wu J, Xu J, Mosselhy DA, Zheng Y, Yang S. Bacterial cellulose: functional modification and wound healing applications. *Adv Wound Care*. 2021;10:623-40. Doi: 10.1089/wound.2020.1219
29. Thomas P, Duolikun T, Rumjit NP, Moosavi S, Lai CW, Johan MRB, et al. Comprehensive review on nanocellulose: Recent developments, challenges and future prospects. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020;110:103884. Doi: 10.1016/j.jmbm.2020.103884
30. Qi Y, Guo Y, Liza AA, Yang G, Sipponen MH, Guo J, et al. Nanocellulose: a review on preparation routes and applications in functional materials. 2023;30:4115-47. Doi: 10.1007/s10570-023-05169-w
31. Jiang Y, Huang S, Fu X, Liu H, Ran X, Lu S, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China. *Wound Repair Regen*. 2011;19(2):181-188. Doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x
32. Jiang Y, Huang S, Fu X, Liu H, Ran X, Lu S, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China. *Wound Repair Regen*. 2011;19(2):181-188. Doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x
33. Li Y, Tian Y, Zheng W, Feng Y, Huang R, Shao J, et al. Compósitos de celulose bacteriana e nanopartículas de ouro decoradas com pequenas moléculas para tratamento de feridas infectadas por bactérias gram-negativas. *Small*. 2017;13(27). Doi: 10.1002/sml.201700130.
34. Feizabadi F, Minalyan M, Taheri A. Nanofibras de celulose bacteriana funcionalizadas com arginina contendo gel como curativo eficaz: avaliação in vitro e in vivo. *Curr Drug Deliv*. 2018;15:840-849.
35. Kwak MH, Kin JE, Go J, Koh EK, Song SH, Son HJ, et al. Membrana de celulose bacteriana produzida por *Acetobacter sp A10* para aplicações em curativos de queimaduras. *Carboidrato Polym*. 2015;122:387-398. Doi: 10.1016/j.carbpol.2014.10.049
36. Pandley M, Mohamad N, Low WL, Martin C, Amim MCIM. Micropartículas de hidrogel à base de celulose bacteriana micro-ondas para a cicatrização de queimaduras de espessura parcial. *Drug Deliv Transl Res*. 2017;7:89-99.
37. Brassolatti P, Kido HW, Bassini PS, Gabbai-Armelin PR, Otterço AN, Almeida-Lopes L, et al. Bacterial cellulose membrane used as biological dressings on third-degree burns in rats. *Biomed Mater Eng*. 2018;29:29-41. Doi: 10.3233/BME-171710
38. Wu J, Zheng Y, Song W, Luan J, Wen X, Wu Z, et al. In situ synthesis of silver-nanoparticles/bacterial cellulose composites for slow-released antimicrobial wound dressing. *Carboidrato Polym*. 2014;102:762-771. Doi: 10.1016/j.carbpol.2013.10.093
39. Wu J, Zheng YD, Wen XX, Lin QH, Chen XH, Wu ZG. Membranas de gel de nanopartículas de prata/celulose bacteriana para curativos antimicrobianos: investigação in vitro e in vivo. *Biomed Mater*. 2014;9:12.
40. Khalid A, Ullah H, Ul-Islam M, Khan R, Khan S, Ahmad F, et al. Bacterial cellulose-TiO<sub>2</sub> nanocomposites promote healing and tissue regeneration in burn mice model. *RSC Adv*. 2017;7:47662-47668.
41. Khalid A, Khan R, Ul-Islam M, Khan T, Wahid F. Nanocompósitos bacterianos de celulose-óxido de zinco como um novo sistema de curativo para queimaduras. *Carboidrato Polym*. 2017;164:214-221.
42. Fontana JD, de Souza AM, Fontana CK, et al. Película de celulose de *Acetobacter* como substituto temporário da pele. *Appl Biochem Biotechnol*. 1990;24-25:253-264.
43. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000(4):389-95. Doi: 10.1038/74651
44. Johnson KE. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(10):647-61. Doi: 10.1089/wound.2013.0517
45. Beheshfizadeh N, Gharibshahian M, Bayati M, Maleki R, Strachan H, Doughty S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) delivery approaches in regenerative medicine. 2023;166:115301. Doi: 10.1016/j.biopha.2023.115301
46. Sardi BV, Pereira CA, Salgueiro GR, Gewehr DM, Guérios JG, Lopes MCG. Impacto da cirurgia bariátrica no perfil lipídico e glicêmico em pacientes obesos: coorte histórica. 2022;80(2). Doi: 10.55684/80.2.4