

**ASPECTOS BÁSICOS DO PROCESSO CICATRICAL E FATORES GERAIS  
RELACIONADOS COM A REPARAÇÃO TECIDUAL  
BASICS ASPECTS OF WOUND HEALING AND GENERAL FACTORS  
RELATED TO TISSUE REPAIR**

**PAGNANO,<sup>1</sup>Leonardo de Oliveira**

**BARALDI-ARTONI,<sup>2</sup>Silvana Martinez**

**PACHECO,<sup>2</sup>Maria Rita**

**OLIVEIRA,<sup>3</sup>Daniela**

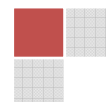
leopagnano@yahoo.com

---

<sup>1</sup> Programa da Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, SP, Brasil. E-mail: [leopagnano@yahoo.com](mailto:leopagnano@yahoo.com). Autor para correspondência.

<sup>2</sup> Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, FCAV, UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil.

<sup>3</sup> FCAV, UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil.



## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### RESUMO

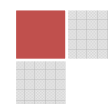
O processo cicatricial é um fenômeno complexo que visa o restabelecimento da morfologia e função de qualquer órgão ou tecido lesado. Trata-se de uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares para que ocorra a reconstituição tecidual. É dividido em fases que são interdependentes, devido à sua complexidade. Vários fatores podem influenciar na cicatrização. O conhecimento do processo fisiológico das fases evolutivas e o diagnóstico preciso do tipo e estágio da lesão é de suma importância para o tratamento das feridas. A correta abordagem no tratamento de feridas tornou-se muito importante, com necessidade de atualização constante por parte dos profissionais da saúde.

**Palavras-chave:** cicatrização, células, tecido conjuntivo.

### ABSTRACT

The wound healing is a complex phenomenon that aims to re-establishing the morphology and function of any tissue or damage organ. It's a perfect and coordinated cascade of cellular and molecular events for tissue reconstruction. It's divided in interdependent phases because of their complexity. Many factors can influence the wound healing. The knowledge about the physiological process of the evolution phases and the accurate diagnostic of type and lesions stage is very important for wound treatment. The correct approach of wound treatment has been taking a great importance, which requires constant professional actualization.

**Key words:** wound healing, cells, connective tissue.



## Aspectos Gerais da Reparação Tecidual

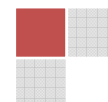
A cicatrização é um fenômeno complexo que visa restabelecer a integridade morfológica e funcional de qualquer tecido ou órgão lesado. Consiste em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a reconstituição do tecido (ORTONNE & CLÉVY, 1994; GILLTZER & GOEBELER, 2001; MARTIN & LEIBOVICH, 2005). A vascularização, a capacidade de regeneração da célula lesada e influência hormonal também podem contribuir para um maior ou menor grau de substituição destas células e recuperação funcional do órgão (LAZAROV & STRATIEV, 1993). O processo cicatricial é fisiológico e inicia-se com resposta inflamatória caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo, permeabilidade capilar, migração de leucócitos para a região lesada e extravasamento de plasma, formando o exsudato inflamatório (MODOLIN & BEVILACQUA, 1985; HILDEBRAND et al. 2005; MARTIN & LEIBOVICH, 2005).

O processo cicatricial depende de fatores como: tipo de pele, localização anatômica, idade (JULÍA et al. 1992), estado de saúde e nutricional do paciente, alterações cardiocirculatórias e de coagulação, uso de drogas sistêmicas e ressecamento do leito da ferida durante a cicatrização (LAZAROV & STRATIEV, 1993; MANDELBAUN et al. 2003).

## Fases do Processo Cicatricial

O processo cicatricial é dividido em fases (coagulação, inflamação, fibroplasia, epitelização, contração e remodelagem) devido à sua complexidade e interação de seus eventos. Essas fases são interdependentes e ocorrem simultaneamente (HUNT, 1990).

Na fase de coagulação a resposta é imediata após o surgimento da ferida, estimulando a vasoconstricção dos pequenos vasos da região afetada, que se prolonga por cinco a dez minutos, sendo seguida pela vasodilatação (SWAIM, 1980;



JOHNSTON, 1981). Essa fase depende da atividade plaquetária e da cascata de coagulação (TERKELTAUB & GINSBERG, 1998).

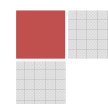
À medida que ocorre vasodilatação, extravasam das vênulas líquido contendo substâncias vasoativas, proteínas adesivas, fatores de crescimento e enzimas. Isso é a chave para todos os eventos inflamatórios subseqüentes. O aumento dessa permeabilidade vascular é causado pela histamina, embora a serotonina e quininas também estejam envolvidas. A ação dessas aminas resulta em tumefação de curta duração das células do endotélio vascular, criando intervalo entre as células, para que posteriormente possa passar células de defesa (SWAIM, 1980; JOHNSTON, 1981).

Nessa fase, são liberados fibrinogênios, fibronectina, difosfato de adenosina (ADP), trombospondina-glicoproteica que ligam o fibrinogênio ao fator de Von Willebrand, indispensáveis à agregação plaquetária e à formação do coágulo (PLOW et al., 1985). A formação do coágulo serve não apenas para aproximar bordas das feridas, mas também para cruzar fibronectina, que servirá de base a fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos (BRINKMANN, et al. 2004).

A fase inflamatória é dividida em fase humoral e celular, ocorre logo após o trauma, caracterizando-se por alterações microcirculatórias tais como: vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular e acúmulo de plasma no local da ferida, caracterizando exsudato inflamatório. Ao mesmo tempo, inicia-se a resposta celular representada pela ação dos macrófagos e neutrófilos (MODOLIN & BEVILACQUA, 1985; MARTIN & LEIBOVICH, 2005).

O líquido que extravasa das vênulas proporciona fibrinogênio e outros elementos coagulantes, que rapidamente vedam os linfáticos lesionados, o que impedirá a drenagem da área lesionada. Assim, a reação inflamatória fica localizada em uma área imediatamente circunjacente à lesão. A fibrolisina tem o papel de desobstruir, sendo retomada posteriormente a drenagem linfática (JOHNSTON, 1981; SWAIM, 1980).

É caracterizada pela presença de eritema, calor, edema e dor. As plaquetas afluem para a ferida, com a função de formar a placa de fibrina, produzir substância quimiotáxica e fatores de crescimento (PELED et al., 2000; MARTIN & LEIBOVICH, 2005). Depende, além de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos. Os polimorfonucleares chegam no momento da injúria tissular e ficam por período que



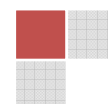
varia de três a cinco dias, e são responsáveis pela fagocitose das bactérias (DIEGELMANN et al., 1981).

Logo após a lesão, os leucócitos presentes na circulação aderem-se ao endotélio vascular e começam a se movimentar através das lacunas vasculares (diapedese) aumentando a concentração local dos mesmos (MARTIN & LEIBOVICH, 2005). Estes eventos são induzidos por estímulos exógenos (produtos bacterianos) ou endógenos (sistemas complemento C3a e C5a, metabólitos aracdônicos e citocinas) que atuam como fatores quimiotáticos atraindo os leucócitos para a área lesada, onde ocorrerá a fagocitose. Para tanto, um outro evento mediado pelo C3b mostra-se de extrema importância, a opsonização, caracterizada pelo reconhecimento do agente agressor e a sua ligação com o leucócito, permitindo a destruição do agente lesivo através de produtos tóxicos de oxigênio e enzimas (ALBELDA et al., 1994).

Os linfócitos podem ser encontrados nos locais de inflamação. Essas células são importantes na inflamação causada por bactérias, mas relativamente pouco importantes na inflamação por traumas, onde a presença dos mesmos nas reações inflamatórias pode indicar alguma resposta imunológica ao material estranho (SWAIM, 1980).

Na fase proliferativa ocorre proliferação de fibroblastos. O termo fibroblasto é utilizado para descrição de uma célula ativamente engajada na produção da matriz do tecido conjuntivo, em contraste com sua fase latente, o fibrócito (AMADEU et al., 2003). Logo após a lesão, as células mesenquimatosas indiferenciadas começam a transformar-se em fibroblastos migratórios (JOHNSTON, 1981; SILVER, 1982). Os fibroblastos estão sujeitos a mudanças devido às forças mecânicas submetidos durante situações patológicas ou fisiológicas e, assim, organizam as fibras colágenas (KESSLER et al., 2001; HILDEBRAND et al., 2005).

Essa fase é importante na formação do tecido de granulação (fibroblastos, células inflamatórias, componentes neovasculares, fibronectina, glicosaminoglicanas e colágeno). Os fibroblastos estão diretamente relacionados à formação do tecido de granulação, pois além de produzir colágeno, produz elastina, fibronectina, glicosaminoglicanas e proteases, estas responsáveis pelo desbridamento e remodelamento fisiológico (HILDEBRAND et al., 2005). Os fibroblastos não contêm enzimas fibrinolíticas, mas, ao migrarem para um ferimento, são seguidos de perto por novos capilares. A angiogênese se dá por brotamento endotelial, constituindo aspecto

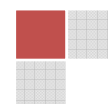


importante do novo tecido de granulação. As células endoteliais desses novos capilares possuem ativador de plasminogênio. Assim, novos capilares vão crescendo no ferimento seguindo os fibroblastos, com posterior fibrinólise e por fim a remoção da rede de fibrina (SWAIM, 1980; JOHNSTON, 1981). Os novos capilares se formam na área lesada a partir de capilares pré-existentes no tecido não danificado (GABBIANI, 2003), tornando-se decisiva na vascularização do “espaço morto” localizado entre as duas borda da ferida (ESPEY, 1980; MARTIN & LEIBOVICH, 2005).

A fase de epitelização caracteriza-se pelo encontro das bordas da lesão. Nesta fase, há migração de queratinócitos não danificados das bordas das feridas e dos anexos epiteliais para o tecido de granulação. Fatores de crescimento são prováveis responsáveis pelos aumentos das mitoses e hiperplasia do epitélio (CHRISTOPHER, 1972; GRINNELL, 1992; WERNER & GROSE, 2003). A epitelização só acontece em meio úmido onde o movimento dos queratinócitos migrantes é determinado pelo conteúdo de água no leito da ferida. Feridas abertas e ressecadas reepitelizam mais lentamente do que as ocluídas (WINTER, 1962; BRUIN et al., 1990).

A fase de contração é estabelecida pelo movimento centrípeto das bordas da ferida; é o processo pelo qual, as dimensões de uma ferida dermoepidérmica aberta diminuem. A contração envolve o movimento do tecido existente na borda da ferida, e não a formação tecidual (PELED et al., 2000). Em sua maioria, os animais possuem uma camada bem desenvolvida de músculo cutâneo chamada panículo carnososo, com isso, ferimentos relativamente grandes no tronco podem ficar completamente fechados pela contração, deixando uma quantidade mínima de tecido cicatricial (MONTANDON et al. 1977; SWAIM, 1980; JOHNSTON, 1981). Os mamíferos de pele solta (por exemplo, o coelho) possuem panículo carnososo e panículo subcutâneo, tendo em vista este aspecto, a contração contribui significativamente na cicatrização da ferida (KASHYAP et al. 1995).

Segundo GABBIANI (2003) e HILDEBRAND et al., (2004 a e b), na reparação das feridas, observam-se células conhecidas como miofibroblastos, que exibem características de fibroblastos e de células musculares lisas. Eles possuem a maioria das características dos fibroblastos, mas contêm uma quantidade aumentada de filamentos de actina e miosina, que são abundantes nas células musculares lisas. Sua atividade



contrátil é responsável pelo fechamento das feridas após as lesões, processo conhecido como contração da ferida.

A fase de remodelagem ocorre no colágeno e na matriz durante meses; é responsável pelo aumento da força de tensão, pela diminuição do tamanho da cicatriz e redução do eritema. Reformulações dos colágenos, melhoria nos componentes e direcionamento das fibras colágenas e reabsorção de água são eventos que permitem que essa conexão aumente a força da cicatriz e diminua sua espessura (DESMOULIÈRE et al., 1995; HILDEBRAND et al., 2005).

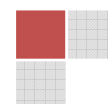
Embora não ocorra um ganho apreciável na resistência da ferida durante os primeiros 6 dias, uma ferida adequadamente coaptada possui resistência efetiva mesmo durante as primeiras 24 horas. Esta resistência é resultante da formação de coágulo de fibrina no interior da ferida. A epitelização e a angiogênese também contribuem para resistência inicial. Depois da fase proliferativa inicial, a resistência da ferida cresce significativamente, atingindo um máximo inicial por volta de 14 a 16 dias. Este aumento na resistência da ferida ocorre durante o período de rápida fibroplasia, e acompanha paralelamente o aumento no conteúdo de colágeno na ferida. O conteúdo de colágeno de uma ferida começa a estabilizar-se depois das 3 primeiras semanas. À medida que novas fibras de colágeno vão sendo depositadas, outras são digeridas e removidas pelas colagenases teciduais (SWAIM, 1980; JOHNSTON, 1981).

A neovascularização diminui, e tardiamente a cicatriz é considerada avascular. Uma cicatriz normal tem aproximadamente 80% da força de tensão da pele normal, não é volumosa e é plana (MANDELBAUM, 2003).

### **Células Envolvidas na Cicatrização do Tecido Conjuntivo**

Algumas células envolvidas no processo cicatricial são produzidas localmente e permanecem no tecido conjuntivo, tais como os fibroblastos, fibrócitos, miofibroblastos, mastócitos, plasmócitos e células adiposas; outras tais como os neutrófilos, linfócitos e macrófagos, vêm de outros territórios e podem habitá-lo temporariamente (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

### **Fibroblastos**



São células formadoras de fibras do tecido conjuntivo propriamente dito e encontradas com maior frequência. Os fibroblastos jovens são fusiformes, com longos processos celulares, núcleo grande, oval, é vesicular com nucléolo evidente e com grande quantidade de citoplasma basófilo. São responsáveis pela secreção do pró-colágeno (BANKS, 1992). A função principal dos fibroblastos é manter a integridade dos tecidos de sustentação, com a substituição lenta e contínua dos componentes da matriz extracelular (YOUNG & HEATH, 2000; EL-GHALBZOURI, 2002).

Estas células também estão envolvidas na produção de fatores de crescimento, que controlam o crescimento e a diferenciação celular. Modulam sua capacidade metabólica refletindo na sua morfologia, onde, células com intensa atividade de síntese são denominadas de fibroblastos, e células metabolicamente quiescentes são conhecidas como fibrócitos. A capacidade regenerativa dos tecidos conjuntivos é observada quando são destruídos por lesões inflamatórias ou traumáticas. Nesses casos, não são capazes de se regenerar e são preenchidos por uma cicatriz de tecido conjuntivo. A principal célula envolvida na cicatrização é o fibroblasto (PARENTEAU, 1991; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

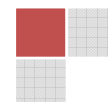
### **Fibrócitos**

São fibroblastos inativos cuja atividade celular é a fibrose (BANKS, 1992). São menores do que os fibroblastos e possuem aspecto fusiforme com poucos prolongamentos citoplasmáticos. Seu citoplasma é acidófilo, com pouca quantidade de retículo endoplasmático rugoso. O núcleo é menor, mais alongado e possui maior quantidade de cromatina quando comparado à célula ativa.

Com estímulos adequados, como durante a cicatrização, os fibrócitos revertem-se para o estado de fibroblastos e miofibroblastos, reativando sua capacidade de síntese (QUAN, 2004).

### **Miofibroblastos**

Na reparação de feridas, observam-se células conhecidas como miofibroblastos, que estão envolvidas no processo cicatricial, pela produção dos componentes da matriz extracelular, participação na síntese da matriz extracelular, resistência e na contração





das feridas (GAMBIANI, 2003); e desaparecem por apoptose (DESMOULIÈRE et al., 1995).

### **Macrófagos**

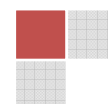
São células fagocitárias residentes no tecido conjuntivo, podendo ser fixos ou móveis. O núcleo tem uma depressão central com formato reniforme que fica de frente para a região mais volumosa do citoplasma. No interior do sistema vascular, esta célula é chamada de monócito. Ao entrar no compartimento do tecido conjuntivo são denominados de macrófagos. São os primeiros agentes de defesa contra a presença de material particulado no interior do organismo, com papel na fagocitose e na remoção de restos celulares (BANKS, 1992).

Fagocitam elementos anormais da matriz extracelular, células neoplásicas (cancerosas), bactérias e elementos inertes que penetram no organismo. São derivados de células precursoras da medula óssea que se dividem produzindo os monócitos, os quais circulam no sangue. Em uma segunda etapa, estas células cruzam as paredes de vênulas pericíticas e capilares e penetram no tecido conjuntivo, onde amadurecem e adquirem as características morfológicas de macrófagos. Desta maneira, monócitos e macrófagos são a mesma célula em diferentes estágios de maturação. Os macrófagos dos tecidos podem proliferar localmente produzindo novas células (RICHES, 1996).

Os macrófagos estão distribuídos na maioria dos órgãos e constituem o sistema fagocitário mononuclear. São células secretoras capazes de produzir uma variedade de substâncias que participam nas funções de defesa e reparo dos tecidos (produção de colagenase), na defesa imunológica contra infecção e tumores; na produção extra-hepática de bile, metabolismo de gordura e ferro, na destruição de eritrócitos envelhecidos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004), produção de citocinas, fatores de crescimento e angiogênese (RAPPOLEE et al., 1988).

### **Mastócitos**

Estas células ocorrem de forma variável no tecido conjuntivo, mas com frequência estão presentes ao longo do caminho dos pequenos vasos sanguíneos, linfáticos e fibras nervosas (NIENARTOWICZ et al., 2006). A característica mais evidente é a presença de grânulos basófilos no citoplasma. Mastócitos são células



frágeis que se rompem facilmente durante as técnicas de preparação histológica. Originam-se de células precursoras hematopoéticas situadas na medula óssea. Os mastócitos colaboram com as reações imunes (hipersensibilidade do tipo I), na inflamação, reconstrução e reparação tecidual, patologias fibróticas, envolvimento com a angiogênese, nas reações alérgicas e expulsão de parasitas (DANILEWICZ, 2004). Os grânulos de mastócitos são metacromáticos devido à alta concentração de radicais ácidos presentes nas glicosaminoglicanas (heparina ou condroitim sulfato). Metacromasia é a propriedade que tem certas moléculas de mudar a cor de alguns corantes básicos. Outros constituintes dos grânulos dos mastócitos são a histamina, a qual promove um aumento da permeabilidade vascular, importante na inflamação; proteases neutras e o fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia, e leucotrienos (substâncias de baixa reatividade na anafilaxia). As moléculas produzidas pelos mastócitos atuam localmente e a liberação de mediadores químicos armazenados nos mastócitos promove reações de hipersensibilidade imediata (YOUNG & HEATH, 2000).

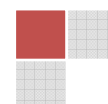
### **Plasmócitos**

Têm uma importante função na proteção imediata e prolongada do organismo contra antígenos. Sintetizam e secretam uma grande quantidade de anticorpos humorais, produzindo resposta imunológica específica. Célula arredondada com uma polaridade definida. Citoplasma basófilo contém núcleo arredondado, periféricamente posicionado, e possui grande quantidade de heterocromatina que frequentemente se dispõe na forma de raios de uma roda de carroça (BANKS, 1992).

Os plasmócitos estão pouco presentes no tecido conjuntivo normal, exceto nos locais sujeitos à penetração de bactérias e proteínas estranhas, como mucosa intestinal, sendo abundantes nas inflamações crônicas. São células derivadas dos linfócitos B e responsáveis pela síntese de anticorpos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

### **Neutrófilos, Heterófilos ou Leucócitos Polimorfonucleares**

Caracterizam-se por possuírem núcleos formados por dois a cinco lóbulos (mais frequentemente três lóbulos) ligados entre si por finas pontes de cromatina. A célula muito jovem tem núcleo não segmentado em lóbulos, sendo chamada de bastonete



(JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). O citoplasma dos neutrófilos apresenta principalmente dois tipos de grânulos. Os grânulos primários (grânulos azurófilos) são lisossomos e contêm o complemento típico das enzimas lisossômicas. Os grânulos específicos não possuem enzimas lisossômicas, entretanto uma substância bactericida e a fosfatase alcalina estão presentes, podem variar do rosa-claro ao púrpura, dependendo do corante usado; daí o termo heterófilo. Em coelhos e cobaias essas partículas têm afinidade por corantes ácidos, sendo estas células geralmente conhecidas como pseudo-eosinófilos (BANKS, 1992).

São constituintes normais dos tecidos conjuntivos, vindos do sangue por migração (diapedese) através da parede de capilares e vênulas. A diapedese aumenta durante as invasões locais de microrganismos (BRINKMANN et al. 2004).

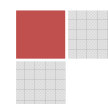
### **Eosinófilos ou Acidófilos**

O número de eosinófilos é pequeno, constituindo apenas 2-4% do total de leucócitos. Entretanto, aumentam em número no sangue nas alergias, parasitoses, no espaço extracelular e nos locais de reação antígeno-anticorpo. Em geral possuem núcleo bilobulado onde a principal característica para a identificação destas células é a presença de granulações ovóides que se coram pela eosina (granulações acidófilas) que são maiores do que as dos neutrófilos. Essas granulações são uniformes em uma mesma célula, mas podem variar de espécie para espécie e são especialmente grandes em equídeos (BANKS, 1992; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

Os eosinófilos não são células especializadas na fagocitose. Sua atividade defensiva é realizada pela liberação do conteúdo de seus grânulos para o meio extracelular e destruição de complexo antígeno-anticorpo que aparecem em casos de alergia, que são atraídos pela histamina para as áreas de inflamação alérgica produzida principalmente por basófilos e mastócitos. Há evidências de que os eosinófilos produzem moléculas responsáveis pela inativação de leucotrienos e histamina, assim modulando a inflamação (PILIPONSKY et al., 2002).

### **Linfócitos**

Os linfócitos constituem uma família de células esféricas, com citoplasma escasso e pobre em organelas. O núcleo é esférico, às vezes com uma chanfradura,



cromatina condensada e nucléolo invisível. O tempo de sobrevivência dos linfócitos é muito variável. Embora os linfócitos tenham morfologia semelhante, dependendo das moléculas localizadas em sua superfície, podem ser separados em dois tipos principais, linfócitos B e T, com diversos subtipos. Ao contrário dos outros leucócitos que não retornam ao sangue depois de migrarem para os tecidos, os linfócitos voltam dos tecidos para o sangue (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

## CONCLUSÃO

O conhecimento do processo fisiológico das fases evolutivas e o diagnóstico preciso do tipo e estágio da lesão é de suma importância para o tratamento adequado das feridas.

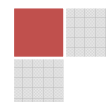
Exige o conhecimento básico multidisciplinar, para que o tratamento se faça de forma satisfatória. O tratamento de feridas tornou-se de grande importância, fazendo com que profissionais da saúde, procurem estar sempre atualizados.

É importante salientar, que todo o processo de cicatrização, possui variáveis individuais e que dependem de fatores genéticos e ambientais. Dessa maneira, não se pode comparar a cicatrização de um indivíduo com a do outro. Outra peculiaridade da cicatrização é que por ser um fenômeno biológico, existem particularidades que independem do tratamento.

Com base nisso, percebe-se que há muito que se pesquisar no campo da cicatrização não só para aperfeiçoar os recursos já existentes, mas também para torná-los acessíveis a um maior número de pessoas, buscando tecnologias mais simples e baratas.

## REFERÊNCIAS

ALBELDA, S. M.; SMITH, G. W.; WARD, P. Adhesion molecules and inflammatory injuries. **FASEB J.**, Bethesda, v. 8, n. 8, p. 504-512, 1994.



AMADEU, T. P.; COULOMB, B. et al. Cutaneous wound healing: myofibroblastic differentiation and in vitro models. **Int. J. Low. Extrem. Wounds.**, USA, v. 2, n. 2, p. 60-68, 2003.

BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. 629 p.

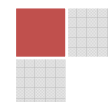
BRINKMANN, V. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. **Science**, USA, v. 303, n. 5663, p. 1532-1535, 2004.

BRUIN, P.; et al. A new porous polyetherurethane wound covering. **J. Biomed. Mater. Res.**, USA, v. 24, n. 2, p. 217-226, 1990.

CHRISTOPHER, E. Kinetic aspects of epidermal healing. In: MAIBACH, H.; ROOVE, D. (Ed.). **Epidermal wound healing**. St. Louis: Mosby, 1972.

DESMOULIÈRE, A. et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. **Am. J. Pathol.**, U.S.A., v. 146, n. 1, p. 56-66, 1995.

DIEGELMANN, R. F.; COHEN, I. K.; KAPLAN, A. M. The role of macrophages in wound repair: a review. **Plast. Reconstr. Surg.**, Baltimore, v. 68, n. 1, p. 107-113, 1981.



DANILEWICZ, M. Immunohistochemical analysis of the interstitial mast cells in acute rejection of human renal allografts. **Med. Sci. Monit.**, Poland, v. 10, n. 5, p. 151-156, 2004.

EL-GHALBZOURI, A. Et al. Crucial role of fibroblasts in regulating epidermal morphogenesis. **Cell Tissue Res.**, Germany, v. 31, n. 2, p. 189-199, 2002.

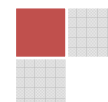
ESPEY, L. L. Ovulation as na inflammatory reaction: a hypothesis. **Biol. Reprod.**, New York, v. 22, n. 1, p. 73-106, 1980.

GABBIANI, G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. **J. Pathol.**, England, v. 200, n. 4, p. 500-503, 2003.

GILTZER, R.; GOEBELER, M. Chemokines in cutaneous wound healing. **J. Leukoc. Biol.**, USA, v. 69, n. 4, p. 513-521, 2001.

GRINNELL, F. Wound repair, keratinocyte activation and integrin modulation. **J. Cell. Sci.**, England, v. 101, p. 1-5, 1992.

HILDEBRAND, K. A. et al. Rabbit knee model of post-traumatic joint contractures: the long-term natural history of motion loss and myofibroblasts. **J. Orthop. Res.**, USA, v. 22, n. 2, p. 313-320, 2004a.



HILDEBRAND, K. A. et al. Myofibroblast numbers are elevated in human elbow capsules after trauma. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, USA, n. 419, p. 189-197, 2004b.

HILDEBRAND, K. A. et al. The basics of soft tissue healing and general factors that influence such healing. **Sports Medicine and Arthroscopic Review**, USA, v. 13, n. 3, p. 136-144, 2005.

HUNT, T. K. Basics principles of wound healing. **J. Trauma** , Baltimore, v. 30, suppl. 12, p. 122-128, 1990.

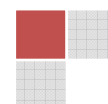
JOHNSTON, D. E. Skin and subcutaneous tissue. In: BOJRAB, M.J. (Ed.). **Pathophysiology in small animal surgery**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1981. p. 405.

JULÍA, V. et al. Características de la cicatrización de las heridas en el período fetal. **Cir. Pediatr.**, Barcelona, v. 5, n. 3, p. 117-121, 1992.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica – texto/atlas**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488 p.

KASHYAP, A. et al. Effect of povidone iodine dermatologia ointment on wound healing. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 61, n. 6, p. 486-491, 1995.

KESSLER, D. et al. Fibroblasts in mechanically stresses collagen lattices assume a “synthetic” phenotype. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 276, n. 39, p. 36575-36585, 2001.



LAZAROV, L.; STRATIEV, S. The morphological characteristics of the cicatriz in repeat cesarean section. **Akush. Ginekol.**, Moscou, v. 32, n. 2, p.12-14, 1993.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – parte I. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 393-410, 2003.

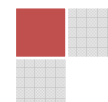
MARTIN, P.; LEIBOVICH, S. J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. **Trends Cell Biol.**, England, v. 20, n. 20, 2005.

MODOLIN, M.; BEVILACQUA, R. G. Cicatrização das feridas. Síntese das aquisições recentes. **Rev. Bras. Clin. Ter.**, São Paulo, v. 14, n. 6, p. 208-213, 1985.

MONTANDON, D.; D'ANDIRAN, G.; GABBIANI, G. The mechanism of wound contraction and epithelialization: clinical and experimental studies. **Clin. Plast. Surg.**, Philadelphia, v. 4, n. 3, p. 325-346, 1977.

NIENARTOWICZ, A. et al. Mast cell in neoangiogenesis. **Med. Sci. Monit.**, Poland, v. 12, n. 3, p. 53-56, 2006.

ORTONNE, J. P.; CLÉVY, J. P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. **Vet. Prat.**, Paris, v. 44, n. 13, p. 1733-1734, 1994.





PARENTEAU, N. L. et al. Epidermis generated in vitro: practical considerations and applications. **J. Cell. Biochem.**, U.S.A., v. 45, n. 3, p. 245-251, 1991.

PELED, Z. M. et al. Response to tissue injury. **Clin. Plast. Surg.**, USA, v. 27, p. 489-500, 2000.

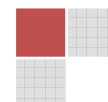
PILIPONSKY, A. M. Effects of eosinophils on mast cells: a new pathway for the perpetuation of allergic inflammation. **Mol. Immunol.**, England, v. 38, n. 16-18, p. 1369-1772, 2002.

PLOW, E. F.; MCEVER, R. P.; COLLER, B. S. Related mechanism for fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor and trombospodin on thrombin-stimulate human platelets. **Blood**, New York, v. 66, p. 724-727, 1985.

QUAN, T. E. et al. Circulating fibrocytes: collagen secreting cells of the peripheral blood. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, England, v. 36, n 4, p. 598-606, 2004.

RAPPOLEE, D. A. et al. Wound macrophages express TGF- $\alpha$  and other growth factors in vivo: Analysis by mRNA phenotyping. **Science**, USA, v. 241, n. 4866, p. 708-712, 1988.

RICHES, D. W. H. Macrophage involvement in wound repair, remodeling and fibrosis. In: CLARK, R. A. F. (Ed). **The molecular and cellular biology of wound repair**. New York, London, Plenum, 1996, p. 95-141.



SILVER, I. A. Basic physiology of wound healing in the horse. **Equine Vet. J.**, Londres, v. 14, n. 1, p. 7-15, 1982.

SWAIM, S. F. Wound healing. In: SWAIM, S. S. (Ed.). **Surgery of traumatized skin: management and reconstruction in the dog and cat.** Philadelphia: W.B. Saunders, 1980, p. 70.

TERKELTAUB, R. A.; GINSBERG, M. H. Platelets and response to injury. In: CLARK, R.A.F.; HENSON, P.M. (Ed.). **The molecular and cellular biology of wound repair.** New York: Plenum Press, 1998. p. 3-33.

WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. **Physiol. Rev.**, U.S.A., v. 83, n. 3, p. 835-870, 2003.

WINTER, G. D. Formation of the scab and rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. **Nature**, Londres, v. 193, p. 293-294, 1962.

YOUNG, B.; HEATH, J. W. **Wheater histologia funcional.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 415 p.

