



FISIOLOGIA DA FERIDA E CICATRIZAÇÃO

A ferida é uma solução de continuidade dos tecidos decorrente de lesão ocasionada por agentes mecânicos, térmicos, químicos e bacterianos. O reparo de feridas ou ferimentos constitui-se no esforço dos tecidos para restaurar a função e estruturas normais. A regeneração é a perfeita restauração da arquitetura do tecido pré-existente, na ausência de formação de cicatriz, mas embora desejável, só é observada no desenvolvimento embrionário, em organismos inferiores ou em determinados tecidos como ossos e fígado. Normalmente, na cicatrização de feridas, a precisão é substituída pela velocidade de reparo. A reparação de feridas segue as seguintes etapas: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de maturação.

FASE INFLAMATÓRIA

Tem seu início no exato momento que a lesão é produzida. O sangramento traz consigo plaquetas, hemáceas e fibrina selando os bordos da ferida, ainda sem valor mecânico, mas facilitando as trocas. O coágulo formado estabelece uma barreira impermeabilizante que protege a ferida da contaminação. Devido à lesão tecidual ocorre a liberação local de histamina, serotonina e bradicinina que ocasionam vaso dilatação e aumento de fluxo sanguíneo havendo, conseqüentemente, sinais inflamatórios como calor e rubor. A permeabilidade capilar aumenta causando extravasamento de líquidos para o espaço extracelular e como conseqüência ocorre o edema.

A resposta inflamatória que perdura cerca de três dias e durante a qual ocorre a migração seqüencial das células para a ferida é facilitada por mediadores bioquímicos que aumentam a permeabilidade vascular favorecendo a exsudação plasmática e a passagem de elementos celulares para a área ferida. Os mediadores bioquímicos de ação curta são histamina e serotonina e as mais duradouras são a bradicinina e prostaglandina. A prostaglandina é um dos mediadores mais importantes no processo cicatricial, pois além de favorecer a exsudação vascular estimula a mitose celular e a quimiotaxia dos leucócitos.

Os primeiros elementos celulares a alcançar o local da ferida são os neutrófilos e os monócitos cuja função é a de debridar as superfícies da ferida, fagocitar as partículas antigênicas e corpos estranhos. O pico de atividade dos polimorfos nucleares ocorre nas primeiras 24-48 horas após o trauma seguindo-se de um maior aporte de macrófagos durante dois a três dias seguintes. O macrófago também ativa os elementos celulares das fases subseqüentes da cicatrização, tais como os fibroblastos e células endoteliais.

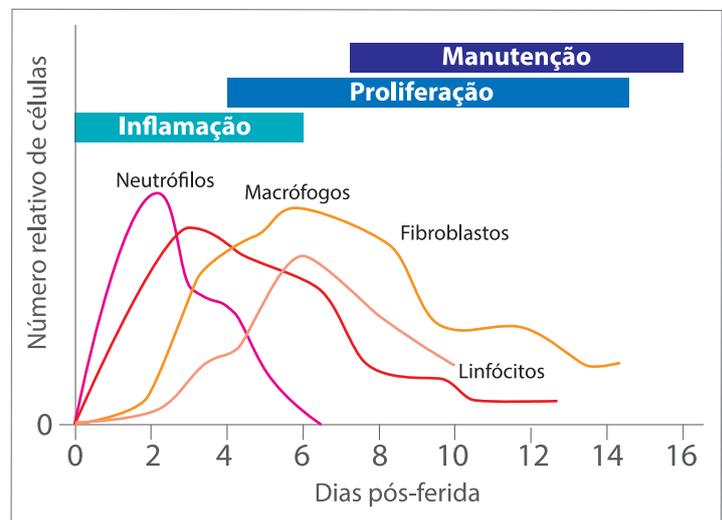


Figura 1: Evolução do número relativo de células sanguíneas e fibroblastos nas fases sequenciais do processo de cicatrização.

FASE PROLIFERATIVA

Essa fase é composta de três eventos importantes que sucedem o período de maior atividade da fase inflamatória: a neo-angiogênese, a fibroplasia e a epitelização. Este período é caracterizado pela formação de tecido de granulação que é constituído por um leito capilar, fibroblastos, macrófagos, um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico. Esta fase inicia-se por volta do terceiro dia após a lesão, perdura por duas a três semanas e é o marco inicial da formação de cicatriz.

Neo-angiogênese

É o processo de formação de novos vasos sanguíneos necessários para manter o ambiente de cicatrização da ferida. Em todas as feridas, o suprimento sanguíneo dos fibroblastos responsáveis pela síntese de colágeno provem de um intenso crescimento de novos vasos caracterizando a cicatrização por segunda intenção e o tecido de granulação. Os novos vasos formam-se a partir de brotos endoteliais sólidos que migram no sentido da periferia para o centro da ferida sobre a malha de fibrina depositada no leito da ferida. A bradicinina, a prostaglandina e outros mediadores químicos oriundo dos macrófagos ativados estimulam a migração e a mitose das células endoteliais. A neo-angiogênese é responsável não apenas pela nutrição do tecido, com uma demanda metabólica maior, como também pelo aumento do aporte de células como macrófagos e fibroblastos para o local da ferida.

Fibroplasia

Após o trauma, as células mesenquimais normalmente esparsas no tecido normal são transformadas em fibroblastos e atraídas para o local inflamatório, onde se dividem e produzem os componentes da matriz extracelular. O fibroblasto só aparece no sítio da lesão a partir do terceiro dia, quando os leucócitos polimorfos nucleares já fizeram seu papel higienizador da área traumatizada. A função primordial dos fibroblastos é sintetizar colágeno, ainda na fase celular da inflamação. O colágeno é uma proteína de alto peso molecular composta por glicina, prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina que se organiza em cadeias longas de três feixes polipeptídicos em forma de hélice responsáveis pela força da cicatriz. A síntese de colágeno é dependente da oxigenação das células, da hidroxilação da prolina e lisina, reação essa mediada por uma enzima produzida pelo próprio fibroblasto, em presença de co-enzimas (vit. A, C e E), ferro, testosterona, tiroxina, proteínas e zinco.

O colágeno é o material responsável pela sustentação e pela força tensil da cicatriz, sendo produzido e degradado continuamente pelos fibroblastos. Inicialmente a síntese de colágeno novo é a principal responsável pela força da cicatriz, sendo substituída, ao longo de semanas, pela formação de ligações cruzadas entre os feixes de colágeno. A taxa de síntese declina por volta de quatro semanas e se equilibra com a taxa de degradação iniciando-se então, a fase de maturação do colágeno que continua por meses ou mesmo anos.

Epitelização

Nas primeiras 24 a 36 horas após a lesão fatores de crescimento epidérmicos estimulam a proliferação de células do epitélio. Na pele, os ceratinócitos são capazes de sintetizar diversas citocinas que estimulam a cicatrização de feridas cutâneas. As células epiteliais migram a partir das bordas, sobre a área cruenta, da ferida e dos folículos pilosos próximos induzindo a contração e a neo-epitelização da ferida reduzindo desta forma sua superfície. Os ceratinócitos localizados na camada basal da epiderme residual ou na profundidade de apêndices dérmicos revestidos de epitélio migram para recobrir a ferida. As células epiteliais movem-se aos saltos e de forma desordenada até as bordas aproximando-as. A epitelização envolve uma seqüência de alterações nos ceratinócitos da ferida – separação, migração, proliferação, diferenciação e estratificação.

Matriz extracelular

A matriz extracelular, também conhecida como substância fundamental, substitui rapidamente o coágulo depositado no leito da ferida logo após o trauma. A principal função da matriz é a restauração da continuidade do tecido lesado funcionando como um arcabouço para a migração celular. Os fibroblastos são as maiores fontes de proteínas da matriz, onde irão ordenar os feixes de colágeno produzidos também pelos próprios fibroblastos, além de serem a base para os vasos neo-formados. Ela é constituída por várias proteínas como fibrina e colágeno, proteoglicanos (ácido hialurônico e condroitina), glicoproteínas (fibronectina e laminina), água e eletrólitos.

FASE DE MATURAÇÃO

Contração da ferida

A ferida sofre um processo de contração, por meio de um movimento centrípeto, de toda a espessura da pele circundante reduzindo a quantidade e o tamanho da cicatriz desordenada. Este processo é um importante aliado da cicatrização das feridas, principalmente as abertas. Porém, se ocorre de forma exagerada e desordenada causa efeitos cicatriciais importantes devido à diferenciação dos fibroblastos em

miofibroblastos estimulados por fatores de crescimento.

Remodelação

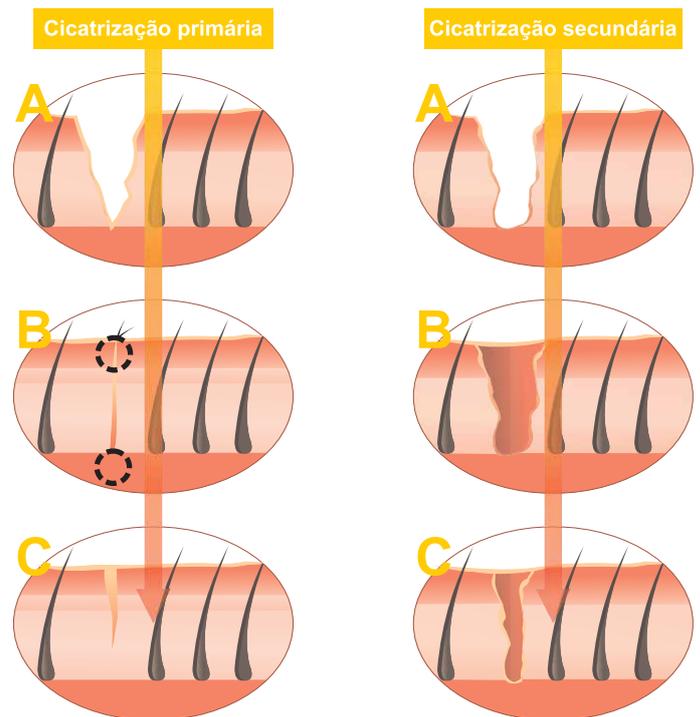
A maturação da ferida tem início durante a terceira semana e caracteriza-se por um aumento da resistência, sem haver aumento de colágeno. Há um equilíbrio de produção e destruição das fibras de colágeno nesse período, por ação da collagenase.

O desequilíbrio dessa relação favorece o aparecimento de cicatrizes hipertróficas e quelóides. O aumento da resistência deve-se à remodelagem das fibras de colágeno, com o aumento das ligações transversas e um melhor alinhamento do colágeno, ao longo das linhas de tensão. A fase de maturação dura toda a vida da ferida, embora o aumento da força tensil se estabilize após um ano, em 70 a 80% da pele intacta. A inclinação da curava de maturação é mais aguda durante as primeiras seis a oito semanas.

Tipos de cicatrização

Existem três formas através das quais uma ferida pode cicatrizar e que dependem da quantidade de tecido lesado ou danificado e da presença ou não de infecção. São elas:

- **Primeira intenção:** é o tipo de cicatrização que ocorre quando as bordas são apostas ou aproximadas havendo perda mínima de tecido, ausência de infecção e mínimo edema. A formação de tecido de granulação não é visível.



Representação esquemática da cicatrização por primeira e por segunda intenção.

- **Segunda intenção:** ocorre perda excessiva de tecido com a presença ou não de infecção. A aproximação primária das bordas não é possível. A ferida é deixada aberta e se fechará por meio de contração e epitelização.

- **Terceira intenção:** designa a aproximação das margens da ferida (pele e subcutâneo) após o tratamento aberto inicial. Isto ocorre principalmente quando há presença de infecção na ferida que deve ser tratada primeiramente para então ser suturada posteriormente.

Fatores que interferem na cicatrização

• Fatores locais

• **Vascularização das bordas da ferida:** a boa irrigação das bordas da ferida é essencial para a cicatrização, pois permite aporte adequado de nutrientes e oxigênio.

• **Grau de contaminação:** o cuidado mais elementar e eficiente é a limpeza mecânica, remoção de corpos estranhos, detritos e tecidos desvitalizados.

• **Tratamento das feridas:** assepsia e antissepsia, técnica cirúrgica correta, escolha de fio cirúrgico mais indicado, cuidados pós-operatórios adequados são alguns dos aspectos importantes de serem observados.

• Fatores gerais

• **Infecção:** causa mais comum de atraso na cicatrização. Se a contagem bacteriana na ferida exceder 10⁵ microorganismos/g de tecido ou se qualquer *Streptococcus* β-hemolítico estiver presente, a ferida não cicatriza por qualquer meio como suturas primárias, enxertos ou retalhos.

• **Idade:** com o avançar da idade, menos flexíveis são os tecidos havendo uma diminuição progressiva do colágeno.

• **Hiperatividade:** ela dificulta a aproximação das bordas da ferida. O repouso favorece a cicatrização.

• **Oxigenação e perfusão tecidual:** doenças que alteram o fluxo sanguíneo normal podem afetar a distribuição dos nutrientes das células, bem como o aporte dos componentes do sistema imune do organismo dificultando a cicatrização.

• **Nutrição:** deficiência nutricional deprime o sistema imune diminuindo a qualidade e a síntese de tecido de reparação. As carências de proteínas e vit. C são as mais importantes, pois afetam diretamente a síntese de colágeno. A vit. A contrabalança os efeitos dos corticóides que inibem a contração da ferida e a proliferação de fibroblastos. A vit. B aumenta o número de fibroblastos, a vit. D facilita a absorção de cálcio e a E é um co-fator na síntese do colágeno, melhora a resistência da cicatriz e destrói radicais livres. O zinco é indispensável na reparação dos tecidos, pois está envolvido no crescimento celular e na síntese proteica.

• **Medicamentos:** os corticosteróides, os quimioterápicos e os radioterápicos podem reduzir a cicatrização de feridas, pois interferem na síntese proteica ou divisão celular agindo diretamente na produção de colágeno. Também aumentam a atividade da colagenase tornando a cicatriz mais frágil.

• **Estado imunológico:** nas doenças imunossupressoras, a fase inflamatória está comprometida pela redução de leucócitos, com conseqüente retardo da fagocitose e da lise de restos celulares. Pela ausência de monócitos, a formação de fibroblastos é deficitária.

lignanas, aldeídos aromáticos, alcoóis, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais. Dentre essas classes destacam-se os flavonóides e os ácidos fenólicos, pois é atribuída a elas grande parte das atividades biológicas contatadas para o própolis. O Confrei (*Symphytum officinalis*) possui, entre seus principais componentes, o ácido fólico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido tânico, o alcalóide alantoína, saponinas, taninos, vitaminas A, B e E, zinco e contém ainda algumas saponinas triterpênicas de ação antimicrobiana. A ação local do Confrei é devida à presença da alantoína – substância de comprovada ação cicatrizante, do ácido rosmarínico – responsável principal pela ação antiinflamatória e da mucilagem que tem ação antiirritante e hidratante. A Bardana (*Arctium lappa*) possui ação antiinflamatória, bactericida (muito semelhante a penicilina) e cicatrizante e tem sido usada terapêuticamente na Europa, América do Norte e na Ásia há centenas de anos. Na raiz, os ingredientes ativos têm a capacidade de estimular a circulação sanguínea na superfície da pele melhorando a qualidade do processo cicatricial. Nas sementes, alguns compostos ativos possuem efeito anti-inflamatório e efeitos inibitórios potentes sobre o crescimento de tumores, entre eles, o carcinoma pancreático. A Guaçatonga (*Casearia sylvestris* SW) é rica em flavonóides, saponinas e taninos que lhe conferem forte ação cicatrizante, antisséptica, fungicida e hemostática. Seus principais compostos fitoquímicos são o ácido capriônico, casearina A até S, casearia clerodano I até VI, casearvestrina A até C, hesperitina, lapachol, vicenina

■ REFERÊNCIAS

ALONSO, J.R. Tratado de Fitomedicina – Bases Clínicas e Farmacológicas. Buenos Aires, Ed. ISIS, 1998.

CHEVALIER, A.: The Encyclopedia of Medicinal Plants. A Dorling Kindesley. London. 1996.

NEWALL, A.; CAROL, et al. Plantas Medicinais – Guia para Profissionais de Saúde. São Paulo, Ed. Premier, 2002.

TAZIMA MFGS, VICENTE YAMV DE A, MORIYA T. Biologia da ferida e cicatrização. Medicina (Ribeirão Preto) 2008; 41 (30): 259-264)

VIANA LEITE, J.P. Fitoterapia – Bases Científicas e Tecnológicas. São Paulo, Ed. Atheneu. p. 47-115, 2009.

YS CHAN, CHENG LN, WU JH, CHAN E, KWAN YW, LEE SM, LEUNG GP, YU PH, CHAN SW. A análise dos efeitos farmacológicos de *Arctium lappa* (bardana). Inflammopharmacology 2011 Out; 19 (5) :245-54. doi: 10.1007/s10787-010-0062-4. Epub 2010 Out 28.

PLANTAS COM AÇÃO SOBRE O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO

O Barbatimão (*Stryphnodendron barbatimam*), cuja casca é rica em taninos possui ação dessecante e antisséptica. A fração mucilaginosa das folhas de Aloe vera (*Aloe vera*) possui atividade fortemente cicatrizante devido ao polossacarídeo aloeferon, além de ação bactericida e fungicida. A Calêndula (*Calendula off.*) tem ação antiinflamatória, antisséptica, emoliente e cicatrizante. Os mucílagos, flavonóides, triterpenos e carotenos presentes no extrato de Calêndula ativam o metabolismo das glicoproteínas, nucleoproteínas e tecido colágeno, além de induzir a microvascularização contribuindo com o processo cicatricial. O própolis tem sua composição química variada sendo que já foram identificadas mais de 200 substâncias incluindo ácidos fenólicos, flavonóides, ésteres, diterpenos, sesquiterpenos,



www.organnact.com.br | falecom@organnact.com.br | SAC 41 21690411