

Conducta médica en el uso de factores de crecimiento para el tratamiento de pacientes quemados.

Medical Conduct in the use of growth factors for the treatment of burnt

VIOLATO, Joao Pedro Felicio

Dicente del curso de Medicina, Paraguay

MARQUES, João Rodrigues Cordeiro

Dicente del curso de Medicina, Paraguay;

LUNARDI, Jennifer Cadoná

Dicente del curso de Medicina, Paraguay;

BUENO, Mariellen Nayara De Almeida

Dicente del curso de Medicina, Paraguay;

SA, Kim Fonseca Gomes

Dicente del curso de Medicina, Paraguay;

SOUZA, Flávio Marcos

Docente Coordinador del Centro Universitario Salesiano de São Paulo - UNISAL

39

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central del Paraguay
Núcleo de Investigación Internacional en Ciencias Médicas
Ciudad Del Este, Alto Paraná, Paraguay

RESUMEN

La quemadura se caracteriza por ser una de las formas de trauma más impactantes y severas, diversas causas, además de involucrar las más diferentes formas y procesos fisiológicos del cuerpo. Implica gran daño físico, social y psicológico, afectando directamente la calidad de vida de los pacientes. En los tratamientos retrógrados, el abordaje médico estaba restringido y directamente relacionado con el tiempo de permanencia de los pacientes; actualmente el consejo médico aborda la situación con una mirada más cuidadosa e integral, una atención más sumativa y menos invasiva, buscando reducir la hospitalización. Este trabajo tiene como objetivo resaltar la conducta médica en el uso de factores de crecimiento para el tratamiento de pacientes quemados. Se realizó un levantamiento bibliográfico en bases científicas como SCIELO, PUBMED, Google Scholars y LILACS con los siguientes descriptores: quemaduras, quemados, cicatrización, medicina dermatológica, seguimiento

médico y rehabilitación. Los artículos seleccionados cubrirán el período de 2007 a 2022. Los resultados de esta recolección de datos mostraron que existen varios tipos de tratamientos efectivos en medicina y recursos alternativos para el tratamiento y recuperación de pacientes quemados, como lo demuestra el uso de citocinas conocidas como factores de crecimiento (FC) y péptidos bio idénticos, proteínas producidas a partir de células humanas de forma natural cuyo fin es la “comunicación celular”, ya que tienen actividad celular sana y reparadora, requiriendo seguimiento médico permanente. Demostrando que la quemadura es uno de los daños más impactantes y severos, tiene variaciones y diversas causas, involucra diversos procesos biológicos y manifestaciones fisiológicas, que implican grandes daños físicos, sociales y psicológicos, que afectan directamente el cotidiano y la calidad de vida de los individuos. Actualmente, el equipo médico busca un abordaje más cuidadoso e integral buscando el mantenimiento con cuidados más sumativos, siendo menos invasivos, con el fin de reducir el tiempo de hospitalización de estos afectados.

PALABRAS CLAVE: Quemaduras, quemados, cicatrización, medicina dermatológica, seguimiento médico y rehabilitación.

ABSTRACT

40

The burn is characterized as one of the most impacting and severe forms of trauma, it has a variable and the most diverse causes, in addition to involving the most different forms and physiological processes of the body. Where it implies great physical, social and psychological damage, directly affecting the quality of life of patients. In retrograde treatments, the medical approach was restricted and was directly related to the length of stay of patients, currently the medical board approaches the situation with a more careful and comprehensive look, aiming at more summative and less invasive care, seeking to reduce the hospitalization time of these resigned. This work aims to highlight the medical conduct in the use of growth factors for the treatment of burn patients. A bibliographic survey was carried out in scientific bases such as SCIELO, PUBMED, Google Scholars and LILACS with the following descriptors: burns, burns, healing, dermatological medicine, medical follow-up, and rehabilitation. The selected articles will cover the year period 2007 to 2022. The results of this data collection showed that there are several effective types of treatments in medicine and alternative resources for the treatment and recovery of burn patients, as shown through the use of cytokines known as factors of growth (FC) and bio identical peptides, proteins produced naturally by human cells whose purpose is the “communication of cells”, as they have healthy and recovering cellular activity, requiring full-time medical follow-up. Showing that the burn is one of the most impacting and severe damage, has variations and different causes, involves several biological processes and physiological manifestations, which imply great physical, social and psychological damage, which directly affects the routine and quality of life of individuals. Currently, the medical team seeks a more careful and comprehensive approach seeking maintenance with more summative care, being less invasive, in order to reduce the hospitalization time of these affected.



KEYWORDS: Burns, burns, healing, dermatological medicine, medical follow-up, and rehabilitation.

Tabla de abreviaturas

1. INTRODUCCIÓN

SCQ - Superficie corporal quemada	KGF- Queratinócito
Flictenas-Bolhas preenchidas com líquido	HF- High Frequency - Alta frequência
Descamação-Troca de pele	NANOFACTOR® EGF - Fator de Crescimento Epidermal
Enegrecida-Escura	NANOFACTOR® bFGF - Fator de Crescimento Fibroblástico Básico
FCs- Factores de crescimento	NANOFACTOR® TGFβ3 -Fator de Crescimento Transformador
Cútis-Pele	NANOFACTOR® IGF - Fator de Crescimento Insulínico
Angiologia-Medicina Vasculuar	NANOFACTOR® aFGF -Fator de Crescimento Fibroblástico Ácido
Angiogênese-Formação de novos vasos sanguíneos	IDP-2 PEPTÍDEO® - Decapéptido 4
Permeação cutânea - Disponibilidade biológica	PSODERMAX® - Interleucina 4 e 10
UV- Raios ultravioleta	
MEC- Matriz extracelular	
EPO- Eritropoietina	

La quemadura es un trauma extenso y profundo, de características complejas y que requiere cuidados integrales e intensivos en su fase aguda. Las intervenciones terapéuticas que tienen como objetivo reducir el proceso inflamatorio y acelerar la cicatrización, se suman a la disminución del riesgo de muerte y también de los costos del tratamiento (1).

Las quemaduras representan un importante problema de salud pública en Brasil y América Latina. Algunos estudios informan que la mayoría de los casos ocurren en los hogares de las víctimas y casi la mitad involucra a niños. Entre los tipos de lesiones más comunes se encuentran las escaldaduras (uso y manipulación de bienes líquidos, agua hirviendo), aquellas con características de violencia intrafamiliar y las más frecuentes en hombres las que se realizan en el ámbito laboral (2) según el Ministerio De Salud En Brasil 2012.

Las quemaduras son heridas resultantes de los más diversos tipos de agentes tales como: energía eléctrica, químicos y activos inflamables, estos a su vez son capaces de producir un calor excesivo que causa daño a los tejidos corporales y muerte celular; el daño puede clasificarse en quemaduras de primer grado, segundo grado y tercer grado. Dicha clasificación se realiza considerando la profundidad y localización de la excoriación (3).

Con el objetivo de medir la gravedad según la edad se realiza un cálculo, en estos casos se suele utilizar la regla de los nueve, creada por WALLACE y PULASKI, que tiene en cuenta la extensión de la lesión, denominada como superficie corporal quemada. (SCQ) (3).

Para quemaduras de pequeña extensión o que afectaron pequeñas partes del cuerpo, se utiliza el cálculo del área quemada del tamaño de la palma de la mano (incluidos los dedos), que se considera equivalente al 1% de la SCQ (superficie corporal quemada). El análisis de la extensión de la quemadura, en relación a la profundidad, la eventual lesión por inhalación, los politraumatismos y otros factores determinan la gravedad del individuo (4).

Entre los órganos más lesionados durante la quemadura, la piel es la más afectada, es considerado el órgano más grande del cuerpo y también el más importante para la protección física, protege la superficie corporal, teniendo funciones como control de temperatura, pérdida de agua y protección al rozamiento (5).

La piel tiene un papel crucial en el mantenimiento y control de la temperatura general del cuerpo, debido a las acciones y actividades de las glándulas sudoríparas y los capilares sanguíneos que se encuentran en ella. La piel forma una barrera de protección física contra los más diversos tipos de agentes, físicos, químicos y biológicos. Formados por capas, detectan diferentes tipos de acciones que se les imponen, como el sentido del tacto, la temperatura y el dolor (5).

Para el *Ministerio de Salud de Brasil* 2012 (2), las capas que componen la piel son la epidermis y la dermis con varios anexos incrustados en ellas como glándulas. En la fase aguda del tratamiento de quemaduras, se realiza una estimación para medir la gravedad, y sus diferentes grados:

42

Quemadura de primer grado (grosor superficial) – eritema solar y coloración intensa:

- Afecta solo la epidermis (lesión superficial), sin formación de ampollas.
- Presenta enrojecimiento, dolor severo, hinchazón y descamación (cambio en la piel) dentro de los 4 a 6 días.

Quemadura de segundo grado (espesor parcial-superficial y profunda):

- Afecta la epidermis y parte de la dermis, forma ampollas (burbujas llenas de líquido).
- Superficial: la base de la ampolla es rosada, húmeda y dolorosa.
- Profunda: la base de la ampolla es blanca, seca, indolora y menos dolorosa (profunda).
- La restauración de lesiones puede ocurrir entre 7 y 21 días.

Quemadura de tercer grado (grosor total):

- Afecta la epidermis, la dermis y estructuras profundas como músculos y huesos.

- Es indoloro.
- Hay presencia de placa blanquecina o ennegrecida (oscura).
- Tiene una textura coriácea.
- No reepiteliza y requiere injerto de piel (colocación de piel de tejido autógeno) también indicado para segundo grado profundo.

Ministerio de Salud de Brasil 2012 (2) informa que la extensión de la quemadura (superficie corporal quemada - SCQ) se puede medir como:

- Regla de los nueve (urgencia) (ver figura 1).
- La superficie palmar del paciente teniendo en cuenta, e incluyendo los dedos, representa alrededor del 1% del SCQ.
- Las zonas nobles o de extrema importancia se caracterizan como quemaduras especiales por la delicada región como: ojos, oídos, cara, cuello, mano, pie, región inguinal, grandes articulaciones (hombro, axila, codo, muñeca, articulación de la cadera, rodilla y tobillo) y genitales, así como quemaduras profundas que alcanzan estructuras profundas como huesos, músculos, nervios y/o vasos desvitalizados.

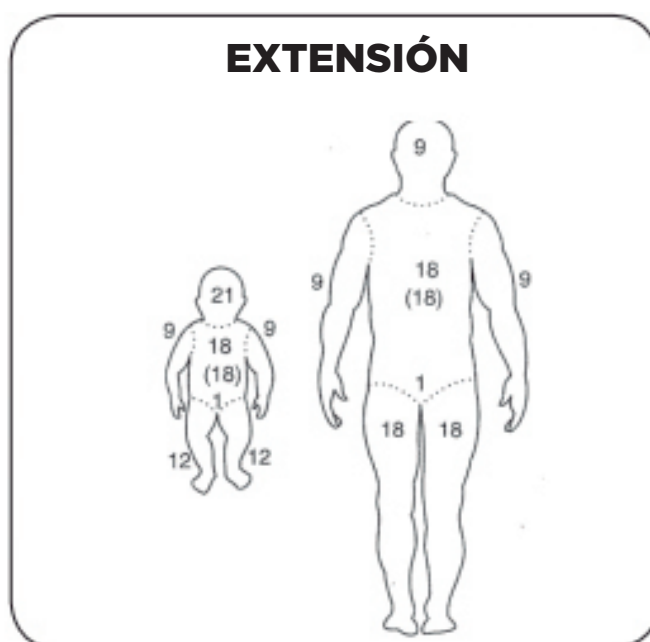


Figura 1 – Regla de los Nueve en niños y adultos.

Fuente: Cartilla para tratamiento de emergencia de quemaduras - Ministerio de la Salud BR 2012. - Google Scholar

El proceso de regeneración y reparación de la quemadura depende de múltiples factores, entre ellos el tamaño de la lesión y la profundidad, la quemadura también afecta el sistema inmunológico y desencadena repercusiones sistémicas en el organismo, influyendo directamente en el estado del paciente (4).

Aunque existan numerosos manuales y publicaciones que ayudan a este público, en Brasil y América Latina, todavía faltan folletos que tengan como objetivo reducir el tiempo de hospitalización y acelerar la recuperación de los pacientes, enfatizando que es necesario actuar de la manera menos invasiva posible para evitar mayores complicaciones, muestra el (2) *Ministerio De Salud De Brasil 2012*.

Los factores de crecimiento (FC) y los péptidos bio idénticos se denominan citoquinas, proteínas producidas de forma natural por las células humanas cuyo propósito es la “comunicación celular”. El intercambio de información es dinámico y específico, según cada tipo de factor de crecimiento y péptido. La siguiente figura muestra la actividad fisiológica de los FCs y su importancia en el funcionamiento natural y saludable de las células, donde su combinación acelera la reparación, comunicación y actividad de los diferentes tejidos del ser humano (6).

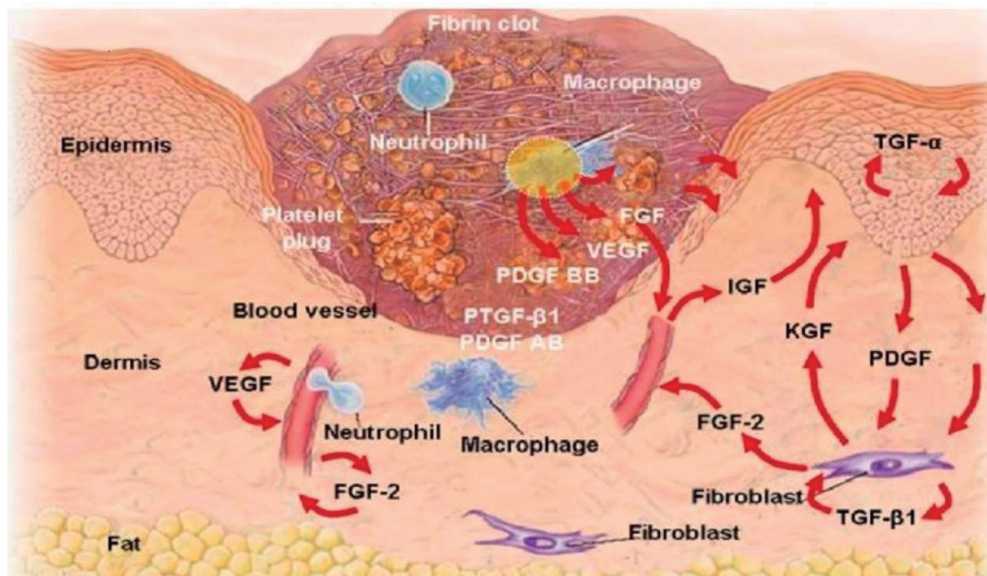


Figura 1: Ilustración del mecanismo fisiológico de estimulación y reparación tisular con factores de crecimiento - Principio De La Terapia Combinada. Imagen: Google Scholar

Normalmente de forma sana y equilibrada, las células producen la cantidad necesaria de estas proteínas para garantizar la estimulación de otras células y tejidos, generando la buena eficiencia de los órganos en sus funciones, pero cuando se producen cambios, como en patologías y envejecimiento, provoca la necesidad de reposición de tales sustancias en el organismo, dicha suplementación garantiza la homeostasis del organismo y una mejor eficiencia en el desarrollo y maduración de nuevos tejidos sanos. La suplementación es estratégica al obtenerse a través del recubrimiento nano liposomático de las moléculas que

garantiza estabilidad y biodisponibilidad real, cuando su concentración es en porcentaje y aislamiento exacto de proporción activa los FC se denominan PÉPTIDOS BIOIDENTIFICOS® (PB) (6).

Los péptidos son pequeñas fracciones de factores de crecimiento, que confieren funciones específicas y especializadas con diferentes acciones. Se encuentran de forma más concentrada en la región del cutis (piel), son los principales responsables del inicio del proceso de cicatrización (remodelación de la piel) y sustitución del tejido dañado por uno sano. Estimulan la síntesis de la matriz extracelular denominada fibras y glicosaminoglicanos, y a partir de este momento, llenando la epidermis, dermis e hipodermis (región subcutánea), promueve la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), de esta manera viene a nutrir y revitalizar la región; puede ser utilizado en las más diversas áreas de la medicina como: Angiología (Medicina Vasular); Endocrinología, Geriatria, Medicina General, Cirugía Plástica, Medicina Estética, Odontología y otras especialidades (7).

A diferencia de los activos precursores, el uso constante de FC y sus péptidos conduce a resultados más rápidos y pronunciados. Su obtención es mediante el uso de la biotecnología mediante el proceso de técnicas de producción y síntesis de proteínas recombinantes, las mismas adoptadas por la formación de vacunas, antibióticos y bioenzimas. La secuenciación genética de los aminoácidos del ADN humano se inocula en bacterias *E.coli*, que a su vez realizan el proceso de fermentación, realizando la síntesis de factores de crecimiento. Inmediatamente después se realiza el proceso de aislamiento y filtración, luego se nano encapsulan para evaluar la permeabilidad de la piel (disponibilidad biológica) y proteger contra proteasas de origen endógeno (6), (7).

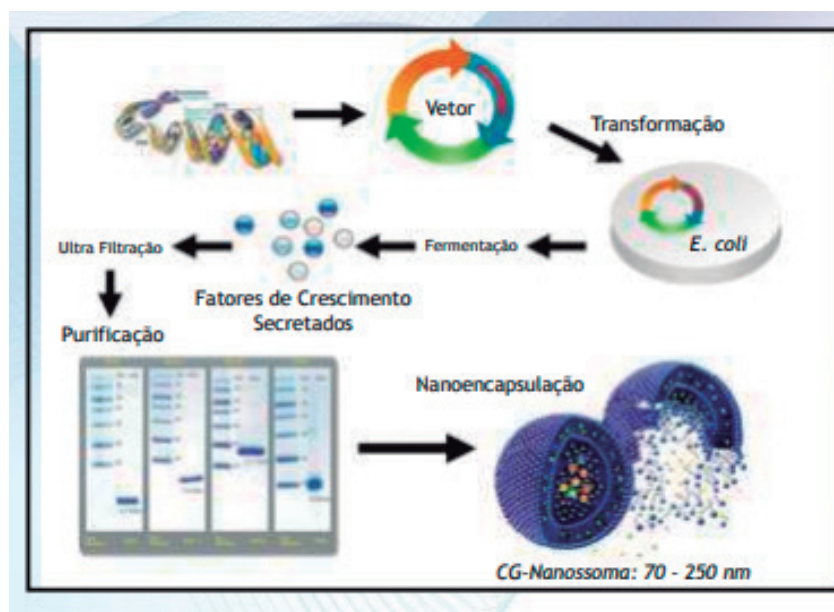


Figura 2: Ilustración del mecanismo de producción de factores de crecimiento y péptidos, obtenidos por biotecnología a través de la técnica de producción de proteínas recombinantes (6), (7). Imagen: Google Scholar

La piel es un órgano sumamente importante, ya que es responsable de la primera línea de defensa física del organismo, que con los años va perdiendo tonicidad y vitalidad, además de la progresiva pérdida de agua; cada vez más es necesario utilizar recursos que atenúen su envejecimiento y acentúen su regeneración, por lo que es necesario utilizar investigaciones que aporten constantemente, como la prueba de nuevos activos que tengan funciones específicas en el organismo como factores de crecimiento que aceleran el proceso de recuperación y mantenimiento de la piel (8).

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, desempeñando funciones como la regulación térmica a través del sudor, la retención de agua, la primera barrera de protección física, la producción de melanina, además de controlar la estimulación de las glándulas sebáceas y sudoríparas (8). Cubre todo el organismo, la piel tiene en su composición una capa llamada epidermis, siendo su posición más externa, y con función protectora contra el roce, compuesta por varios tipos de células, en su mayor composición los queratinocitos, que corresponden a 80 %, los cuales renuevan continuamente el estrato córneo hasta su capa más externa (8).

En la epidermis también se encuentran células de Langerhans y melanocitos, SILVA et. al, 2011 reporta que las células de Langerhans son responsables del proceso en la síntesis de antígenos, que a su vez actúan como respuestas a procesos y reacciones alérgicas de contacto. Los melanocitos, por su parte, actúan en la producción de melanina que realiza la labor de protección de los rayos ultravioleta (UV) (8).

46

En la dermis se encontró el tejido conectivo denso, que está compuesto por células, denominadas fibroblastos, y grandes moléculas sintetizadas por ellas, que constituirán la matriz extracelular (MEC). Según su trabajo SILVA et. al, 2011, estas macromoléculas están compuestas por colágeno, elastina, glicosaminoglicanos y glicoproteínas como estructura (8).

El trabajo metabólico de la dermis es realizado por varios mediadores químicos extracelulares, como citocinas y hormonas, promoviendo y desencadenando la producción de las principales proteínas de la piel y el mantenimiento de la ECM, la cual tiene un gran papel estructural en el tejido conectivo. El desequilibrio de estos puede promover cambios en la resistencia, soporte y flexibilidad de la piel (8).

Según el trabajo de (9) Silva et al 2008, el uso de factores de crecimiento puede estar indicado para tratar y recuperar tejidos en los órganos del tubo digestivo, como los que se encuentran en la leche materna, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y eritropoyetina (EPO). Además de contener altas concentraciones de la misma en el líquido amniótico deglutido por el feto en el último trimestre del embarazo, que a su vez van aumentando progresivamente durante el embarazo, alcanzando su punto máximo al final del embarazo (9).

El uso de factores de crecimiento, según reportan en su trabajo, debe administrarse en el

sitio o región afectada para evitar una posible proliferación celular desordenada en otros tejidos (9) Silva et al 2008.

La epidermis es un tejido epitelial estratificado queratinizado, que consta de capas corneal (la más externa), lúcida, granular, espinosa y basal (la más interna). En la epidermis existen unas células llamadas queratinocitos y melanocitos (10).

Los queratinocitos forman y producen queratina, la principal estructura proteica de la epidermis. La queratina fue descubierta en 1970, clasificándose en 30 tipos diferentes de moléculas, las cuales se agrupan en pares. Las mutaciones en los genes que codifican estas moléculas son responsables de la fragilidad y también de la lisis celular. Estos también producen las llamadas citoquinas, que actúan como mediadores químicos que activan el proceso celular (interleucinas, interferones, activadores de plaquetas, factores de crecimiento) normalmente se unen a los receptores en la superficie de la membrana en las células epiteliales, que a su vez los modulan por alteración de sus actividades, estimulando, secretando, inhibiendo funciones celulares (10).

Las citocinas también juegan un papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio, la inmunorregulación, el crecimiento celular y la reparación de tejidos, permitiendo así la comunicación celular entre las células epidérmicas y dérmicas. La síntesis de estas proteínas se desencadena por heridas o daño tisular (10).

Entre la epidermis y la dermis se encuentra la unión dermoepidérmica, unión entre las dos capas, donde la epidermis penetra en la dermis a través de los conos interpapilares, la dermis se proyecta hacia la epidermis a través de estas mismas papilas. Esta unión funciona como soporte para la epidermis y también determina la polaridad, crecimiento y maduración de sus células, la interacción entre las dos capas garantiza una buena reparación de los tejidos cuando estos están presentando algún tipo de lesión (10).

La dermis proporciona material nutritivo a la epidermis, está formada por la capa papilar, que está en contacto con la epidermis y la capa reticular, constituida por tejido conectivo denso no modelado, con predominio de fibras de colágeno. En la dermis se ubican los vasos sanguíneos y linfáticos, el conjunto de nervios de la piel y los apéndices epidérmicos como el cabello, las glándulas sebáceas y sudoríparas. Las células de residencia son fibroblastos, histiocitos, células dendríticas y mastocitos. Los blastocitos y los linfocitos se consideran células transitorias (10).

La principal molécula constitutiva de la dermis es el colágeno, correspondiente a cerca del 75% del peso seco de la dermis. Es el encargado de aportar elasticidad y resistencia a todo el tejido conjuntivo. Su producción la lleva a cabo el fibroblasto, célula específica para esta función, que segrega y sintetiza cadenas peptídicas denominadas procolágeno, que son las precursoras de la propia molécula de colágeno (10), (11).

El pro-colágeno, sufre la acción de enzimas que forman fibras y estas se unen para formar haces. La producción de colágeno es realizada y regulada por dos componentes principales: TGF- β (factor de crecimiento de transformación tipo β), que estimula la producción y reduce la pérdida de moléculas en la región, a través de su acción inhibitoria de la degradación y AP-1 (activador de proteínas-1), factor de transición inducido por la luz y factores de crecimiento, todos los cuales inhiben la transición del gen regulador del procolágeno, interrumpiendo así su producción (10).

En el ser humano existen alrededor de 19 tipos de moléculas de colágeno, siendo el tipo I el que más se encuentra en la piel adulta, correspondiendo al 80%, y el tipo III más presente en el embrión. El equilibrio entre la síntesis y la producción de colágeno corresponde a los estímulos de reparación de órganos, especialmente cuando están lesionados por heridas y traumatismos (10).

La hipodermis es la capa más interna y profunda, formada por lóbulos y lipocitos, limitada por tabiques de colágeno. Posee un manto de tejido adiposo que actúa como aislante térmico y físico, además de reserva energética para la región, modela el cuerpo y permite que la piel se mueva con los tejidos adyacentes (10).

Las heridas cutáneas inician una cascada de reacciones complejas, pero de forma ordenada y procedimental, involucran diferentes tipos de células y moléculas, comenzando inmediatamente después de la lesión. Las células lesionadas liberan factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), entre otros. En general, el proceso de reparación y regeneración de la piel pasa por fases de inflamación, granulación y remodelación (10).

La síntesis de radicales libres en el organismo es un factor importante que contribuye al envejecimiento y degradación de las células, presentan moléculas inestables (sus electrones no están equilibrados) y son reactivas en comparación con las células normales. Como forma de compensación, roban el electrón de otros átomos o moléculas como grasas, proteínas, ácido desoxirribonucleico (ADN), teniendo mucho daño por alteraciones de estas estructuras (12).

Otro factor que contribuye al envejecimiento y degradación de las estructuras es la actividad cinética de los músculos a lo largo de la vida, interfiriendo con estructuras como nervios y vasos. La caída de volumen resulta en la reposición y/o pérdida de masa ósea y grasa (13).

Como informan en su trabajo SOUZA et al 2017 (12); MONTEIRO et al 2022 (13) el uso de factores de crecimiento como activos promueve la síntesis de colágeno, fibras de elastina, acentúa el espesor dérmico y ayuda en la retención de agua, durante todo el proceso de cicatrización y consecuentemente toda la renovación, organización celular de una manera

sana sin ofrecer riesgo debido a su biocompatibilidad. Como se mencionó, las CF aplicadas solas o en combinación con otras técnicas demostraron ser efectivas y sin riesgo de interacción o conflicto de drogas.

Los factores de crecimiento actúan entre las uniones de la epidermis, la dermis y la hipodermis, donde penetran en estos tejidos y envían señales entre las células en las que tienen contacto, provocando así un efecto cascada en el que se sintetizan diversos productos como colágeno, elastina y enzimas; además de desencadenar la reproducción de células sanas, acelerando la cicatrización de las lesiones donde los CF fueron expuestos. POCHINI et. al, 2016 (14) y PANSANI, et. al, 2016 (15).

Las proteínas endógenas conocidas como FC son activas a nivel de las membranas celulares, cambiando y configurándose en moléculas biocompatibles activas, regulando externamente y directamente en el ciclo celular. Provocan la cascada bioquímica que llega hasta el nivel de la transcripción génica a través de su acción directa sobre el núcleo celular (16). Los CF son proteínas derivadas de otras sustancias que tienen la actividad de estimular la síntesis de colágeno y elastina dérmica, atenuando procesos de senescencia y lesiones. Son fundamentales en todo el proceso de reparación de la matriz extracelular (16), (17).

Cuando se lesiona, la piel entra en un estado en el que sus componentes se reducen, por ejemplo, cuando parte del tejido se pierde por lesión, los factores de crecimiento tienen acciones de señalización que inducen la producción de elastina, colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (16).

Mostrando en su trabajo Pacheco 2018 (16), revela que los FC son mediadores químicos, de naturaleza polipeptídica, que realizan la labor de comunicación intercelular en sinergia con hormonas y neurotransmisores. Juntos tienen la función de mantener la supervivencia de células sanas, estimular la migración y diferenciación celular, tener actividad de apoptosis cuando sea necesario, además de potenciar la multiplicación de células sanas.

“Además de actuar en el control de la proliferación celular, también actúan en los procesos de crecimiento, migración, diferenciación y supervivencia saludable de la célula, ayudando a mantener sus tamaños adecuados mientras proliferan [...]” (18) (VIEIRA et al., 2011, p.82).

Existe un creciente interés y demanda por métodos y tratamientos efectivos que prevengan y atenúen el envejecimiento de la piel y estructuras adyacentes, los cambios físicos, morfológicos, fisiológicos, bioquímicos resultan directamente en la pérdida de calidad de los tejidos, provocando la caída de células sanas que, además pierde su integridad con el tiempo, es necesario el uso de nuevas tecnologías y recursos para evitar la degradación temprana y proporcionar un mantenimiento saludable del tejido (19).

2. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Identificar la definición real de factores de crecimiento y su aplicabilidad. A través de los hallazgos, corroborar con la conducta médica en los protocolos y en las limitaciones fisiológicas, regenerativas y cicatriciales en pacientes quemados.

3. METODOLOGÍA

Como método de estudio se realizó un levantamiento bibliográfico en base a datos científicos como SCIELO, PUBMED, Google Scholars y LILACS con los siguientes descriptores: Quemaduras, quemados, curación, medicina dermatológica, seguimiento médico y rehabilitación. Los artículos seleccionados cubren el período de 2003 a 2022.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La investigación ha demostrado que el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) acelera y contribuye a una buena recuperación del tejido. En su trabajo, CUSTODIO 2015 evaluó la acción de KGF sobre la expresión de 84 genes de cicatrización de heridas en cultivo primario de queratinocitos humanos de quemaduras (1).

50

CUSTÓDIO 2015 (1) describe que se obtuvieron fragmentos de piel de cuatro individuos con quemaduras (grupo muestra) y cuatro pacientes del grupo control: se realizó cultivo de queratinocitos y se distribuyeron en grupos para comparación, utilizando KGF y otros no grupos: GQ+ (n = 4: queratinocitos de quemaduras tratados con KGF), GQ- (n = 4: queratinocitos de quemaduras sin tratar), GC+ (n = 4: queratinocitos del grupo de control tratados con KGF) y GC- (n = 4: queratinocitos del grupo de control sin tratar). El análisis de expresión génica se realizó mediante qPCR Array, realizando seis comparaciones: 1) GC+ versus GC-; 2) GQ- frente a GC-; 3) GQ+ frente a GC-; 4) GQ+ frente a GQ-, 5) GQ+ frente a GC+ y 6) GQ- frente a GC+.

En el resultado se pudo observar que la comparación 1 mostró un gen hiperregulado y otro hiperregulado, las comparaciones 2 y 3 presentaron los mismos cinco genes hiperregulados, mientras que la muestra 4 no reveló genes diferenciadores expresados y en la muestra 5 se observaron 26 genes sobreexpresados y 7 sobreexpresados. En la comparación 6, el resultado presentado fue de 25 genes up-regulated y 11 up-regulated genes, por lo que la suplementación con el uso de KGF determinó la expresión génica diferencial de genes marcadores de cicatriz revela CUSTÓDIO 2015 (1).

El proceso de curación es normal para todas las heridas. La cicatrización de heridas consiste en un efecto en cascada sobre eventos moleculares, bioquímicos y celulares que juntos conducirán a la reconstitución del tejido. Clark divide este proceso en tres fases: inflamato-

ria, proliferativa y segunda maduración (20).

LIGOCKI et al 2007 (20) informaron que la lesión tisular provoca el estímulo inicial que iniciará, junto con las plaquetas, la activación de las cascadas de coagulación.

La fase inflamatoria es la fase inmediata de la lesión con liberación de sustancias vasoconstrictoras que junto con las plaquetas estimulan el proceso de cascada de la coagulación. Las plaquetas son clave en este proceso, con la liberación de gránulos que estimulan el factor de crecimiento que atraerá neutrófilos al sitio de la herida. Después de que se forma el coágulo, comienza una respuesta inflamatoria que comienza con la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular para MANSORES et al 2020 (21).

Los neutrófilos son las primeras células que llegan al sitio de la herida, combatiendo así cualquier infección bacteriana y paulatinamente son reemplazadas por macrófagos, describe MANSORES et al 2020 (21).

MANSORES et al 2020 (21) en su trabajo demuestra que los macrófagos llegan después de un tiempo para terminar el proceso de neutrófilos, su mayor aporte es la secreción de citoquinas y factor de crecimiento que son fundamentales para hacer la transición a la fase proliferativa.

La fase proliferativa se debe a cuatro pasos: epitelización, angiogénesis, formación de tejido, granulación y depósito de colágeno. Esto ocurre después de 4 días de la lesión, la epitelización ocurre tempranamente, luego de lo cual la angiogénesis es estimulada por el factor de necrosis y la parte final es la formación de tejido de granulación. Los fibroblastos del tejido conjuntivo y las células endoteliales son las principales células de esta fase, muestra en su trabajo (22).

FONTANA et al 2020 (22) En su trabajo, la parte más importante es la deposición de colágeno en la fase de maduración. El factor de éxito es cuando hay un equilibrio de la vieja matriz con la destrucción de la nueva.

El colágeno es muy importante en esta fase, ya que es la proteína más abundante en el tejido conectivo en la fase de cicatrización y también es el principal componente de la matriz extracelular de los tejidos (22).

Muchos factores pueden influir en la cicatrización, los principales son: isquemia, infección, cuerpo extraño, edema y presión tisular elevada. Sin embargo, existen otros factores que modifican como la diabetes mellitus, la deficiencia de vitaminas, la edad, los traumatismos severos, entre otros cambios sistémicos. Las personas que fuman también tienen una mayor dificultad en la cicatrización y la nicotina puede interferir en este proceso. Algunos alimentos también interfieren, ya que se consideran alimentos inflamatorios (22).

La cicatrización tiene procesos completos que se han estudiado más a fondo en los últimos años, pero se debe seguir investigando, porque aún hay muchas cosas que se desconocen. Lo que está por venir es muy bueno, reduciendo la posibilidad de complicaciones en las personas después de la cirugía y tener una cicatrización más rápida. (22).

El uso de Alta Frecuencia (HF) es una opción viable para mejorar la calidad de cicatrización de heridas. Si bien se utilizó un solo paciente de referencia, se pudo observar una gran evolución en la recuperación del tejido quemado. El uso de HF con aplicaciones se inició cinco días después de la lesión por quemadura, realizándose una vez al día, cinco veces al día a la semana, con un total de ocho sesiones hasta el alta del paciente (23).

La recuperación de los grupos fue excelente incluso con tratamientos diferentes a HF (Alta Frecuencia). Sin embargo, con HF, resultó una mejor cicatrización. La mejora puede estar asociada al ozono liberado en el HF, ya que su poder antimicrobiano y bactericida y su acción bioquímica resultan en una mejor reparación (24).

La evolución de la cicatrización se evidenció en un 54% de recuperación del área lesionada, siendo un 28% más efectivo que el uso de un método de vendaje convencional (25).

Otros estudios experimentales muestran que HF (Alta Frecuencia) aceleró mucho la reparación de tejidos y la producción de ozono, lo que ayudó a controlar los procesos de infección de heridas. El uso de sulfadiazina de plata tiene un efecto antimicrobiano actuando como barrera y previniendo infecciones sin perjudicar la cicatrización, pero su desventaja es que con la oxidación de la plata induce a cambiar los apósitos todos los días, causando molestias, a diferencia de la HF (26).

Algunos estudios in vitro han dado como resultado que la aplicación de HF (Alta Frecuencia) es altamente efectiva, sin embargo, en humanos es necesario un mayor uso. Hasta el momento, la cantidad de aplicaciones es muy satisfactoria, pero se necesitan más aplicaciones en humanos para saber la cantidad ideal que se necesitará (27).

KORELO et al 2013 (27) muestran en su trabajo que, en relación a la calidad de vida, una recuperación rápida y efectiva reduce las posibilidades de problemas psicosociales, pues se encuentra que las personas que han sufrido un trauma mayor que afecta su apariencia, tienen alta probabilidad de tener depresión.

TACANI et al 2018 (28) afirman que el uso de HF (Alta Frecuencia) combinado con el uso de apósitos y activos que auxilian en la cicatrización durante la estancia hospitalaria mostró resultados favorables. Sin embargo, se necesitan estudios más rigurosos con un mayor número de pacientes para tener una idea de qué tan efectivo será en el resto de las personas. Según (PharmaSpecial2022) (7) y PAZZINI et al 2016 (29), los diferentes tipos de FQ producen una eficacia específica para cada tipo de célula y tejido, como: (visualizar la tabla 1)

NANOFACOR® EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico), responsable de la reepitelización de los tejidos, estimula y diferencia los queratinocitos, provoca el cambio del tejido lesionado o necrótico, acelera la formación y maduración del tejido de granulación sano, tiene acción despigmentante por procesos inflamatorios y dirige renovación celular (Turn Over), su dosificación es de 0,5 – 1,0% (en asociación) 3,0% (uso aislado) (6), (7).

NANOFACOR® bFGF (Basic Fibroblastic Growth Factor), marcador crucial de los fibroblastos en la síntesis de matriz extracelular de excelente calidad, especialmente glicosaminoglicanos, tiene una acción preventiva contra la aparición de queloides y cicatrices hipertróficas, tiene una acción fortificante en la síntesis de anclaje proteínas en los folículos y tiene actividad sinérgica con citoquinas de acción angiogénica (producción de nuevos vasos) su uso es 0,5 – 1,0% (en asociación) 3,0% (uso aislado) (6), (7).

NANOFACOR® TGFβ3 (Transforming Growth Factor) tiene acción sinérgica con el Factor Básico de Crecimiento Fibroblástico, principalmente en estimular la producción de matriz extracelular sana, previene la fibrosis y adherencias tisulares, es la principal señal para la producción de fibroblastos en la síntesis y maduración del colágeno, su orientación es 0,5 – 1,0% (en asociación) 3,0% (uso aislado) (7).

NANOFACOR® IGF (Insulin Growth Factor) fuerte citocina cicatrizante, acelera y estimula la remodelación tisular principalmente en la formación de tejido de granulación sano; extrema eficacia para heridas con trastornos vasculares y avasculares influenciados por la diabetes; tiene una acción preventiva contra queloides y fibrosis; ayuda en la reversión de la atrofia folicular, aumentando exponencialmente el tamaño de los folículos (bulbo) en poco tiempo, acelerando la mitosis en la región y provocando el crecimiento del cabello, su indicación es 0,5 - 1,0% (en asociación) 3,0 % (uso aislado) (7) .

NANOFACOR® aFGF (Factor de Crecimiento Fibroblástico Ácido) citocina responsable de estimular la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), indicada para lesiones derivadas de fragilidad vascular como (úlceras varicosas) y avascular (diabetes), y quemaduras, reduce la pérdida de melanina, habitual porcentaje de 0,5 – 1,0% (en asociación) 3,0% (uso aislado) (6), (7).

IDP-2 PEPTIDE® (Decapéptido 4) porción activa y concentrada del Factor de Crecimiento Insulínico (Péptido Bio idéntico) ha demostrado eficacia en los efectos de la citocina madre de forma potenciada, generalmente indicado para heridas grandes como cortes y quemaduras profundas, cicatrización fuerte y eutrófico, indicado y utilizado en el post-procedimiento inmediato en concentraciones de 0,5 – 1,0% (en asociación) 3,0% (uso aislado) (6), (7).

PSODERMAX® (Interleuquina 4 y 10) Citoquina TH2 con acción inmunomoduladora, retrasa, disminuye y anula el típico proceso inflamatorio crónico, principalmente en casos de Psoriasis y Dermatitis Atópica activa, puede ser utilizado en asociación o no con corticoides durante la crisis, dependiendo de la indicación del médico responsable, pero también se

puede utilizar diariamente entre crisis con acción profiláctica (6), (7).

REFERENCIAS	NOMBRE	EFEECTO	CARCINOGENICIDAD	PORCENTAJE
Venkatesan et al 2022 (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7), Merck 2022 (38)	NANOFAC-TOR® EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico)	Actividad reepitelizante, estimula la síntesis de diferenciación de los queratinocitos. Causa la sustitución del tejido enfermo, lesionado o necrosado acelerando la formación de tejido de granulación sano.	No presenta actividad carcinoma.	0,5 – 1,0% (en asociación) 3% (uso aislado)
Venkatesan et al 2022 (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7) Merck 2022 (38)	NANOFAC-TOR® bFGF (Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico)	Crucial señalizador de fibroblastos en la formación de matriz extracelular (MEC) sano y de buena calidad. Previene queloides y cicatrices hipertróficas.	No presenta actividad carcinoma	0,5 – 1,0% (en asociación) 3% (uso aislado)
Venkatesan et al 2022 (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7) Merck 2022 (38)	NANO-FACTOR® TGFβ3 (Factor de Crecimiento Transformador)	Actuante en sinergismo con el Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico, estimula a síntesis de matriz extracelular (MEC) de buena calidad y actividad preventiva de fibrosis.	No presenta actividad carcinoma	0,5 – 1,0% (en asociación) 3% (uso aislado)
Venkatesan et al 2022, (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7) Merck 2022 (38)	NANOFAC-TOR® IGF (Factor de Crecimiento Insulínico)	Fuerte citocina cicatrizante, aumenta y acelera la remodelación y formación del tejido de granulación saludable. Especialmente indicado para las heridas de orden vascular directamente relacionados con la diabetes.	No presenta actividad carcinoma	0,5 – 1,0% (en asociación) 3% (uso aislado)

Venkatesan et al 2022 (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7) Merck 2022 (38)	NANOFAC-TOR® aFGF (Factor de Crecimiento Fibroblástico Ácido)	Citocina que realiza la síntesis y estimula la formación de nuevos vasos (angiogénesis), indicado para heridas de sensible fragilidad vascular como: (úlceras varicosas), quemaduras y lesiones por diabetes (pie diabético)	No presenta actividad carcinoma	0,5 – 1,0% (en asociación) 3% (uso aislado)
Venkatesan et al 2022 (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7) Merck 2022 (38)	IDP-2 PEPTÍDEO® (Decapéptido 4)	Fración de actividad y concentración de crecimiento Insulínico (Peptido Bioidéntico). Actuante en los efectos de la citocina madre de forma potencializada. Indicado para heridas profundas y de grandes proporciones como quemaduras e laceraciones.	No presenta actividad carcinoma.	0,5 – 1,0% (en asociación) 3% (uso aislado)
Venkatesan et al 2022, (30) Samuel, et al 2022 (31) Choong et al 2022 (32) Pharma Special 2022 (6), (7) Merck 2022 (38)	PSODER-MAX® (Interleucina 4 e 10)	Citocina TH2 con trabajo inmunomodulador. Atenúa, disminuye y anula los procesos inflamatorios crónicos típicos en casos de Psoriasis y Dermatitis Atópica. Puede ser usado e indicado para asociación o no con el uso de corticoides durante las crisis en fase aguda y también diariamente como profiláctico.	No presenta actividad carcinoma	3,0 – 5,0% (en crisis) 0,3 – 0,5% (profiláctico)

Tabla 1: Nombre del activo, actividad biológica, toxicidad y porcentaje usual.

Para SANT'ANA 2001 (33) la regeneración tisular depende de la proliferación, diferenciación y migración de la formación y síntesis de proteínas en la región. Se observa que en la cicatrización de diversos tejidos se reemplaza el material original por otro tipo de tejido de reparación, reemplazando así el tejido original por otro tejido secundario que muchas veces no es funcional.

Está comprobado que, para la curación y recuperación normal de los tejidos, la regulación y la reparación se realizan y regulan mediante factores de crecimiento polipeptídicos, que son liberados por diversas células y tejidos (33).

Según SANT'ANA 2001 (33) en su trabajo, el uso de factores de crecimiento ayudó en la recuperación de las células periósticas *in vitro*, se notó un aumento de la mitosis celular y una sana diferenciación, la FC utilizada fue IGF-1 en concentración de 1 nM. La sustancia fue añadida al cultivo en monocapa de células parietales ricas en osteoblastos obtenidos de fetos de rata, hubo un aumento en la síntesis de ADN y colágeno respectivamente en un 42% y 26% en comparación con el grupo control, evidenciando que el uso de FC da la capacidad de regular y estimular la regeneración ósea sana, sin alterar la morfología y el patrón de crecimiento.

En el trabajo de SANT'ANA 2001 (33) también se puede concluir que la adición de FC al medio de cultivo asociado a suero bovino fetal al 10% y solución antibiótica al 1% favoreció el crecimiento celular de las células compuestas del ligamento periodontal humano. La adición de TGF- β mostró una intensa actividad de recuperación del ligamento periodontal. MASIA et al 2016 (34) demostraron en su trabajo que la curación es todo un proceso de reparación y regeneración física de sus componentes. Es una actividad dinámica, multicelular y compleja que involucra a toda la red de la matriz extracelular, citoquinas, complejos sanguíneos y factores de crecimiento, de los cuales estas proteínas estimulan directamente la proliferación a través de la acción para formar nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), mitogénesis, transición genética, influyendo y favoreciendo prematuramente el proceso de recuperación y cicatrización de todo el cuerpo. En su trabajo evaluó la influencia de la CF en la acción cicatrizante de heridas realizadas en el lomo de ratas (34), (35).

56

Se utilizaron 2 grupos, 1 muestra y otro control, se utilizaron 45 ratas Wistar, siendo sometidas a tres heridas en el dorso, con las heridas de igual profundidad y diámetro, en la primera herida la zona control (sin uso de ningún activo para ayudar en la recuperación, en la segunda herida se utilizó factor de crecimiento epitelial, la tercera con activos mixtos. La toma de muestras se realizó en los siguientes días 3, 7 y 15. Para el análisis microscópico se utilizó tinción con Hematoxilina-Eosina, para analizar todo el proceso inflamatorio, Vimentina para vasos y fibroblastos, Sirius Red, para evaluar colágeno (34).

En el análisis macroscópico MASIA et al 2016 (34) describieron el uso de FC que proporcionaron cicatrización rápida y disminución del tejido de granulación al 7 y 15 día (80,31 % de reducción en la herida control vs. 83,24 % en la herida epitelial). 100% en herida mixta). En la observación microscópica, principalmente el día 15, se observó una intensa actividad regenerativa en la muestra y variaciones mixtas (entre el día 3 \times 15 mostró $p < 0,001$ y en la comparación entre los días 7 \times 15; $p = 0,002$ y $p = 0,001$ para heridas epiteliales y mixtas). Histológicamente aumentó el número de fibroblastos, la actividad angiogénica y el colágeno tipo 1, concluyendo que el uso de FC acelera la cicatrización, estimula la actividad de los fibroblastos y favorece la maduración del colágeno tipo 1.

PAIVA 2010 (36) et al describen que las FC tienen una gran capacidad para acelerar el proceso de cicatrización celular, superponiéndose a la progresión de la lesión, sin embargo, en pacientes diabéticos la concentración de estos péptidos se encuentra reducida, corrobora-

rando la conexión directa de las FC con todo el proceso de reparación.

TANIKAWA 2015 (37) reporta que el TGF- β y el PDGF son citocinas que corroboran la actividad y proliferación de nuevas células hepáticas y que presentan la mayor composición de la matriz extracelular en el hígado lesionado, y al ser liberadas adquieren actividad contráctil, proinflamatorias y fibrogénicas sanas y controladas.

5. CONCLUSIÓN

Se concluye que el uso de factores de crecimiento que son péptidos bioidénticos, proteínas naturales producidas por las células para su comunicación, desempeñando varios factores y funciones, puede ser un activo prometedor en la ayuda y regeneración de tejidos lesionados, y también como coadyuvante en células sanas de recuperación, con las más diversas finalidades, promoviendo una cicatrización acelerada, saludable y viable, reduciendo así el tiempo de tratamiento, favoreciendo el abordaje médico para este tipo de pacientes.

6. REFERENCIAS

1- Pharma Special Especialidades Químicas e Farmacêuticas Ltda **FATORES DE CRESCIMENTO E PEPTÍDEOS BIOIDÊNTICOS® – TERAPIA COMBINADA**; www.pharmaspecial.com.br acceso en: 05/01/2022.

2-Equipe PharmaSpecial - **Especialidades Químicas e Farmacêuticas Ltda Fatores de Crescimento a marca da evolução e da qualidade e Peptídeos**; www.pharmaspecial.com.br acceso en: 05/01/2022.

3-Silva, Benta Maria Ferreira; Bolda, Jocélia Maria; França, Ana Julia Von Borell du Vernay; **O uso de fatores de crescimento em produtos cosméticos para o tratamento do envelhecimento cutâneo**; Curso de cosmetologia e estética da universidade do vale do itajaí- UNIVALI 2011.

4-Silva, Dáfne Cardoso B. da; Quinello Camila, Pires, Denise Amazonas; Pinto, Juliana Rodrigues; Mattar; Ana Cláudia, Krebs, Vera Lucia J. ; Esther. Maria; **Uso de fatores de crescimento epidérmico e estimulador de colônias de granulócitos na prevenção e tratamento da enterocolite necrosante no recém-nascido**; Curso de pós-graduação senso estrito do departamento de pediatria da faculdade de medicina da universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil *cecon*; revista paul pediatria 26(2):170-5; 2008.

5-Oliveira, Leticia Peres; **O uso de fatores de crescimento em cosmeticos para rejuvenescimento da pele**; Universidade federal do rio grande do sul faculdade de farmacia departamento de produção e controle de medicamentos disciplina de estagio curricular em

farmacia/ Porto Alegre, novembro de 2010.

6- Souza, Maria Aparecida; Burak, Elza; **Os benefícios dos fatores de crescimento aplicados nas rugas periorbitais**; centro Universitário Hermínio da Silveira ibmr laureate international universities curso bacharelado em estética; Rio de Janeiro 2017.

7-Monteiro, E. **Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico** Disponível em: http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4382 Acesso em 21 de março de 2022.

8-Pochini, Alberto; Antonioli, Eliane; Bucci, Daniella; Sardinha, Luiz; Andreoli, Carlos; Ferretti, Mario; Ejnisman, Benno; Goldberg, Anna; Cohen, Moisés. **Análise do perfil de citocinas e fatores de crescimento em plasma 29 rico em plaquetas obtido por meio das metodologias do sistema aberto e colunas**; Einstein, São Paulo, vol.14, no.3, setembro, 2016.

9-Pacheco, Mariana dos Santos; Reus, Márcia Manoel; **A performance dos fatores de crescimento no rejuvenescimento facial**; Artigo apresentado na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Pós Graduação em Estética e Bem Estar da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – como requisito parcial para a obtenção do título de Pós Graduado em Estética e Bem Estar 2018.

10-Vieira, Amanda Carla Quintas de Medeiros et al. **Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceutica para o cuidado antienvhecimento**. Revista Brasileira de Farmácia, Recife, v. 3, n. 92, p.80-89, abr. 2011.

11-Tresoldi, Gabryela Mazini; Duarte, Manoela Ferrarini; Costa, Mylena Cristina Dornellas; **Ensaio comparativo: diferentes sexos relacionando a preocupação com o foto envelhecimento**; ISSN 0104-8112. Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa 2018.

12-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Especializada. Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras**; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012.

13-Segundo, Cristiane Oliveira; Silva, Caroline Cordeiro Machado; Feliszyn, Renata Sanchez; **Protocolo de cuidados de enfermagem ao paciente queimado na emergência: Revisão integrativa da literatura**; Faculdade Interamericana de Porto Velho (UNIRON), Porto Velho, RO, Brasil 2019.

14-Macedo, Maíza Sandra Ribeiro; Pinto, Fabricia Passos; Sampaio, Bruno Passos; **Protocolo de Queimaduras POP 04**, Prefeitura Municipal de Feira de Santana 2020.

15-Silveir, Renata Chlalup; Santos, Priscila Pinheiro dos; Kutchak, Fernanda Machado; Cardoso, Eder Kroeff; **Perfil epidemiológico dos pacientes com lesão inalatória que foram atendidos em uma unidade de queimados de um hospital de Pronto-Socorro de Porto Alegre**, Unidade de Queimados - Porto Alegre, RS, Brasil 2018.

16-Sant'ana, Adriana Campos Passanezi; **Efeitos da aplicação de diferentes fatores de crescimento (pdfg-bb, igf-1 e tgf b1) isolados ou combinados na taxa de proliferação e na adesão de fibroblastos derivados de ligamento periodontal humano a fragmentos radiculares tratados ou não com ácido cítrico e tetraciclina após raspagem**; Tese de doutorado pela faculdade de odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, 2001.

17-Paiva Monique Danyelle Emiliano Batista; Araujo, Amanda Maria Medeiros de; Piuevzam, Márcia Regina; Costa, Hermann Ferreira; Costa, Lino João; **Fluxo salivar e concentração do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) na saliva de pacientes diabéticos tipo 2**; Odontol. Clín.-Cient., Recife, 9 (3) 235-237, jul./set., 2010.

18-Masia, Elen Carolina David João De; Camposa, Antonio Carlos Ligoeki; Masib Flavia David João De, Rattia, Marco Aurelio Soatti; Ikea, Isabela Shin; Masic, Roberta David João; **The influence of growth factors on skin wound healing in rats**; Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:512-21.

19-Tanikawa Aline Aki; **Avaliação dos fatores de crescimento TGF- β 1 e PDGF na progressão da fibrose hepática em pacientes cronicamente infectados pelo Vírus da Hepatite C**; Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica 2015.

20-Custódio, Veronica Chomiski Bicalho; **Fator de crescimento de queratinócito (kgf) na expressão gênica da cicatrização em queratinócitos de pacientes com queimadura**; Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências 2015.

21-Campos Antonio Carlos Ligoeki, Branco Alessandra Borges, Groth Anne Karoline; **Cicatrização de feridas**; ABCD Arq Bras Cir Dig 2007;20(1):51-8.

22-Mansores, Mariana de Lima; Szpalher, Adriana Souza; Souza, Priscilla Alfradique; Abreu, Alcione Matos; **Diagnósticos de enfermagem em pacientes hospitalizados com queimaduras**; Revisão integrativa; Rev Bras de Queimaduras. 2020;19(1):00.

23-Fontana, Tiago da Silva; Lopes, Lisiane Vidal; Linch, Graciele Fernanda da Costa; Paz, Adriana Aparecida; Souza, Emiliane Nogueira; **Queimaduras no Brasil: Análise retrospectiva de internações e mortalidade** Rev Bras Queimaduras. 2020;19(1):00.

24-Martins A, da Silva JT, Graciola L, Fréz AR, Ruaro JA, Marquetti MGK. **Efeito bactericida do gerador de alta frequência na cultura de Staphylococcus aureus.** Fisioter Pesqui.2012;19(2):153-7.

25-Prusch, Thomaz Rafaela; Giendruczak Silva Vanessa, Sbruzzi Graciele; **O uso de alta frequência como recurso para cicatrização de queimaduras:** Um estudo de caso; Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre, RS, Brasil; Rev Bras Queimaduras. 2020;19(1):00.

26-Mudawarima T, Chiwaridzo M, Jelsma J, Grimmer K, Muchemwa FC. **A systematic review protocol on the effectiveness of therapeutic exercises utilised by physiotherapist to improve function in patients with burns.** Syst Rev. 2017;6(1):207.

27-Sousa RC, Maia Filho ALM, Nicolau RA, Mendes LMS, de Barros TL, Neves SMV. **Action of AlGaInPlaser and high frequency generator in cutaneous wound healing.** A comparative study. Acta Cir Bras. 2015;30(12):791-8.

28-Korelo RIG, Oliveira JJJ, Souza RSA, Hullek RF, Fernandes LC. **Gerador de alta frequência como recurso para tratamento de úlceras por pressão: estudo piloto.** Fisioter Mov.2013;26(4):715-24.

29-Tacani PM, Tacani RE, Machado AFP, Montezello D, Góes JCGS, Marx AG, et al. **High-Frequency Generator in Wound Healing of Marjolin's Ulcer After Carcinoma Resection.** Adv Wound Care (New Rochelle). 2018;7(5):165-70.

30-Ozdemir, O.; Altintas, O.; Altintas, L.; Ozkan, B.; Akdag, C.; Yüksel, N.; **Comparison of the effects of subconjunctival and topical anti-VEGF therapy (bevacizumab) on experimental corneal neovascularization.** 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410169>

31-Harris, Maria Ines Nogueira de Camargo. **Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento.** 2.ed. São Paulo: Senac, 2015.

32-Pansani, Taisa; Basso, Fernanda; Soares, Diana; Hebling, Josimeri; Costa, Carlos. **Functional Differences In Gingival Fibroblasts Obtained from Young and Elderly Individuals.** Brazilian Dental Journal. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201600993>

33-Pazzini, Josiane M.; Nardi, Andriago B. de; Huppes, Rafael R.; Gering, Ana P.; Ferreira, Marília G.P. A.; Silveira, Camila P. B.; Luzzi, Mayara C.; Santos, Romeu. **Método de obtenção de plasma rico em plaquetas de coelhos (Oryctolagus cuniculus).** Pesq. Vet. Bras, Rio de Janeiro, vol. 36 no. 1, Janeiro. 2016.; Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100736X2016000100039

34-Tanja Džopalić, Miloš Kostić, Milena Kostić, Goran Marjanović, Jelena Guzina, Vladimir Jurišić & Biljana Božić Nedeljković; **Effects of galectin-1 on immunomodulatory properties of human monocyte-derived dendritic cells**; Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (project numbers 451-03-68/2020-14/200178 and 175102) and by the Faculty of Medicine Niš (project number 30)2020.

35-Merck KGaA, Laboratório e distribuidor Darmstadt, Alemanha 2022; **The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada**; Sigma-Aldrich Brasil Ltda. https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/growth-factors?focus=products&gclid=EAIaIQobChMI7vGFsqLV9gIVEwiRCh20oQm8EAMYASAAEgLFU_D_BwE&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=growth%20factors&type=product_name 2022.

36- Venkatesan, Meenakshi; Semper, Cameron; DiLeo, Rosa; Mesa, Nathalie; Stogios, Peter J; Savchenko, Alexei; **Recombinant production of growth factors for application in cell culture**; Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada 2022.

37- Samuel, Shani; McDonnell, Emily E; Buckley ; Conor T; **Effects of Growth Factor Combinations TGFβ3, GDF5 and GDF6 on the Matrix Synthesis of Nucleus Pulposus and Nasoseptal Chondrocyte Self-Assembled Microtissues**; Appl. Sci. 2022, 12, 1453. <https://doi.org/10.3390/app12031453>.

38- Choong Won ; Eun Jung, Joo, Paramanatham , Anjugam; Kim, Hye Jung; Shin, Sung Chul ;Kim, Gon Sup Jung, Jin-Myung, Hong; Soon Chan ,Chung, Ky Hyun, Kim; Lee Won Sup; Identification of Growth Factors, Cytokines and Mediators Regulated by Artemisia annua L. Polyphenols (pKAL) in HCT116 **Colorectal Cancer Cells: TGF-β1 and NGF-β Attenuate pKAL-Induced Anticancer Effects via NF-κB p65 Upregulation**; Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 1598. <https://doi.org/10.3390/ijms23031598>

- El trabajo no recibió financiamiento.
- Los autores declaran no tener conflictos de interés.
- Correspondencias pueden encaminarse al correo electrónico del autor o del equipo editorial.