

Benefícios do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) associado a terapia de fotobiomodulação a LED no reparo tecidual de feridas cutâneas

Benefits of Epidermal Growth Factor (EGF) associated with LED photobiomodulation therapy in tissue repair of skin wounds

Beneficios del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) asociado con la terapia de fotobiomodulación LED en la reparación tisular de heridas cutâneas

Recebido: 17/10/2020 | Revisado: 24/10/2020 | Aceito: 27/10/2020 | Publicado: 29/10/2020

Márcia Busanello-Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8220-6405>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

E-mail: mbusanellcosta@gmail.com

Ana Claudia Muniz Rennó

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2358-0514>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

E-mail: acmr_ft@yahoo.com.br

Cintia Cristina Santi Martignago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3980-6354>

Indústria Brasileira de Equipamentos Eletromédicos, Brasil

E-mail: csantimartignago@yahoo.com.br

Carla Roberta Tim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: carla.tim@universidadebrasil.edu.br

Tania Maria Quintal Muniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9110-0431>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: quintal_muniz@hotmail.com

Carlolina Carla Cruz Marcelino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5983-4013>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: carolinamarcelino0210@yahoo.com

Lívia Assis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: livia.assis@universidadebrasil.edu.br

Resumo

Ferida cutânea pode ser definida como a perda da continuidade do tegumento e devido a alta incidência de cronicidade da mesma, gera significativo impacto clínico e socioeconômico ao sistema de saúde. O Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) e a terapia de fotobiomodulação (PBMT) a Diodo Emissor de Luz (LED) tem mostrado ser estratégias terapêuticas promissoras e com bons resultados para o reparo da pele. Desta forma, o objetivo deste estudo é proporcionar, através de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências atuais disponíveis sobre a importância do EGF e da PBMT a LED no reparo tecidual de feridas cutâneas. As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas do *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca virtual da saúde (BVS), *Web of Science e SciELO*. As evidências encontradas neste estudo relatam que tanto o EGF como a PBMT a LED são eficazes em reduzir o processo inflamatório, aumentar o número de fibroblastos, deposição de colágeno, formação de novos vasos sanguíneos e na área do tecido semelhante à derme, assim como estimular a reepitelização da ferida. Assim, podemos concluir que o EGF e a PBMT a LED são eficazes na modulação do processo inflamatório e estimular de fatores que otimizaram o reparo da ferida, podendo ser recursos promissores no tratamento clínico de feridas cutâneas.

Palavras-chave: Fator de crescimento epidérmico; Terapia de fotobiomodulação; Diodo emissor de luz; Cicatrização de feridas; Reabilitação.

Abstract

Cutaneous wound can be defined as the loss of continuity of the integument and due to its high incidence of chronicity, it generates a significant clinical and socioeconomic impact on the health system. The Epidermal Growth Factor (EGF) and light emitting diode (LED) photobiomodulation therapy (PBMT) have been shown to be promising therapeutic strategies with good results for skin repair. Thus, the aim of this study is to provide, through a narrative review, an understanding of the current evidence available on the importance of EGF and PBMT to LED in tissue repair of skin wounds. The searches were performed in the bibliographic databases of PubMed / MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of

Science and SciELO. The evidence found in this study reports that both EGF and PBMT to LED are effective in reducing the inflammatory process, increasing the number of fibroblasts, collagen deposition, formation of new blood vessels and in the dermis-like tissue area, as well as stimulating re-epithelialization of the wound. Thus, we can conclude that EGF and PBMT to LED are effective in modulating the inflammatory process and stimulating factors that optimize wound repair, and can be promising resources in the clinical treatment of skin wounds.

Keywords: Epidermal growth factor; Photobiomodulation therapy; Light emitting diode; Wound healing; Rehabilitation.

Resumen

La herida cutánea se puede definir como la pérdida de continuidad del tegumento y por su alta incidencia de cronicidad genera un importante impacto clínico y socioeconómico en el sistema de salud. Se ha demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la terapia de fotobiomodulación con diodos emisores de luz (LED) (PBMT) son estrategias terapéuticas prometedoras con buenos resultados para la reparación de la piel. De esta forma, el objetivo de este estudio es proporcionar, a través de una revisión narrativa, una comprensión de la evidencia actual disponible sobre la importancia de EGF y PBMT para LED en la reparación tisular de heridas cutáneas. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos bibliográficas de PubMed / MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of Science y SciELO. La evidencia encontrada en este estudio informa que tanto EGF como PBMT a LED son efectivos para reducir el proceso inflamatorio, aumentar la cantidad de fibroblastos, la deposición de colágeno, la formación de nuevos vasos sanguíneos y en el área de tejido similar a la dermis, además de estimular reepitelización de la herida. Así, podemos concluir que EGF y PBMT to LED son efectivos en modular el proceso inflamatorio y factores estimulantes que optimizan la reparación de heridas, y pueden ser recursos prometedores en el tratamiento clínico de heridas cutáneas.

Palabras clave: Factor de crecimiento epidérmico; Terapia de fotobiomodulación; Diodo emisor de luz; Cicatrización de la herida; Rehabilitación.

1. Introdução

Feridas cutâneas como as queimaduras e úlceras, são lesões muito comuns, causadas por danos mecânicos, físicos ou térmicos ou doenças metabólicas e, muitas vezes, culminam

em necrose tecidual, aumento do nível de dor, incapacidade ou até mesmo morte (Rezaie et al., 2019; Borena et al., 2015; Gurtner et al., 2008). As feridas na pele podem ser classificadas como feridas agudas e crônicas. As feridas agudas, em geral, reparam de maneira espontânea e eficiente (Demidova-Rice, Hamblin & Herman 2012). No entanto, na presença de algumas situações específicas, como má nutrição, doenças associadas, idade ou ampla extensão da ferida, o processo de reparo da pele pode ser prejudicado, resultando em feridas crônicas ou não cicatrizadas (Childs & Murthy, 2017).

O déficit no reparo da ferida cutânea é um problema clínico e econômico significativo, particularmente na população de pacientes com feridas crônicas (Bowers & Franco, 2020). Vale ressaltar que, nesses casos, faz-se necessário a utilização de intervenções terapêuticas com intuito de favorecer o processo, incluindo cirurgias reparadoras, utilização de células-tronco, curativos ou biomembranas, fatores de crescimento e agentes eletrofísicos como a terapia de fotobiomodulação (do inglês, *photobiomodulation therapy* - PBMT) a lasers e/ou diodos emissores de luz (LEDs) (Jagdeo et al., 2018; Heiskanen & Hamblin, 2018).

Os dispositivos de PBMT a LED são intervenções terapêutica aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos (EUA), e representa uma das ferramentas mais promissoras e seguras para o tratamento de muitas doenças da pele, incluindo queimaduras, úlceras e outros distúrbios que culminam em feridas na pele (Sorbellini et al., 2018; Jagdeo et al., 2018; de Sousa et al., 2010).

Sabe-se que os efeitos da PBMT a LED baseiam-se na absorção de luz pelos tecidos (mais especificamente nas cristas mitocondriais), culminando no aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP), modulação do estresse oxidativo intracelular, indução de fatores de transcrição, mitose celular, aumento da síntese de matriz extracelular (MEC), estimulação da angiogênese e aumento do fluxo sanguíneo (Simões et al., 2020; Mosca et al., 2019; Hamblin et al., 2011; Kim & Calderhead, 2011).

Kerppers et al. (2015), observaram que o LED (627 e 945 nm) foi capaz de aumentar a quantidade de colágeno tipo I usando um modelo animal de lesão de pele em ratos. Além disso, Martignago et al. (2020), avaliaram a resposta in vivo de diferentes comprimentos de onda (630 e 850 nm) de LEDs em enxertos de pele de espessura total em ratos. Os autores relataram que o LED no comprimento de onda vermelho (630 nm) aumentou significativamente a cicatrização da pele, a expressão da proteína do fator de crescimento TGF- β e a densidade das fibras de colágeno quando comparado ao grupo que utilizou o LED infravermelho (850 nm).

Apesar de todos os efeitos positivos da PBMT a LED no processo de reparo de feridas evidenciados na literatura atual, o potencial de estimulação tecidual dessa terapia pode não ser otimizado com a utilização do uso concomitante de outros tratamentos (Boyko et al., 2018).

Recentemente, muitos fatores de crescimento, incluindo fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e fator de crescimento epidérmico (EGF) estão sendo estudados e utilizados com sucesso como terapias adjuvantes para estimular a resolução de feridas na pele (Khanbanha et al., 2014; Esquirol-Caussa & Herrero-Vila, 2019; Bui et al., 2019). Em particular, as atividades biológicas do EGF dependem de sua ligação a um receptor específico da membrana celular (EGFR/ErbB-1) que irão promover efeitos mitogênicos em fibroblastos, células mesenquimais e endoteliais durante o reparo tecidual (Berlanga-Acosta et al., 2009). Kim et al., (2010) mostraram que o EGF aplicado no local da lesão da pele, em um modelo experimental de lesão cutânea em ratos, foi capaz de modular o processo inflamatório, estimular a deposição de colágeno e a reepitelização da ferida. Em um estudo clínico controlado e randomizado, Park et al. (2018), observaram um processo de cicatrização mais rápido em feridas diabéticas tratadas com aplicação tópica em *spray* de EGF.

Assim, o objetivo deste estudo é proporcionar, através de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências atuais disponíveis sobre a importância do EGF e da PBMT a LED no reparo tecidual de feridas cutâneas.

2. Referencial Teórico

O sistema tegumentar anatomicamente é composto pela pele (tegumento), anexos e tela subcutânea, recobre toda a superfície externa do corpo humano e apresenta-se como uma interface entre o meio interno e externo. A pele é considerada o maior órgão não visceral do corpo humano, pesando aproximadamente 4,5 a 5 Kg o que representa cerca de 16% do peso corporal, com área variando de 1,5 a 2 m² no adulto médio normal (Tortora, et al., 2016; Junqueira e Carneiro, et al., 2013).

Devido as propriedades físico-químicas e biológicas de suas estruturas, o tegumento desempenha múltiplas funções importantes, dentre estas, destacam-se: proteção, funcionando como uma barreira natural contra impactos mecânicos, térmicos e químicos, radiação ultravioleta (UV) e agentes infecciosos; controle da permeabilidade cutânea, evitando perdas excessivas de água e eletrólitos para o meio externo; termorregulação, exerce o controle homeostático da temperatura orgânica através da constrição e dilatação da rede vascular

cutânea; síntese, colaborando especialmente na síntese e absorção da Vitamina D (importante regulador da fisiologia osteomíneral); imunológica, protegendo o organismo contra as lesões teciduais ocasionadas por microorganismos; sensorial, através do estímulo das terminações nervosas especializadas como os receptores sensoriais da dor, calor, frio, tato e pressão; e função estética que, considera além de sua aparência a exalação de odores, coloração, maciez como responsáveis pela atração física e social do indivíduo (Rotta, 2008; Rivitti, 2014). Em seu estado ideal o tegumento possui características um potencial hidrogeniônico (pH) entre os valores de 4 e 6,8 (Murphree, 2017).

A epiderme, camada mais superficial do tegumento, é caracterizada histologicamente em epitélio estratificado com células pavimentosas e queratinizadas. As principais células da epiderme são: os queratinócitos (cerca 90% das células desta camada) responsáveis em produzir queratina, uma proteína fibrosa dura que desempenha importante papel na função barreira natural da pele; os melanócitos, em formato dendrítico que sintetizam a melanina, um pigmento que contribui para a coloração da pele e absorve a radiação UV prejudicial; células de *Langerhans* (macrófagos intraepidérmicos), responsáveis pela defesa imunológica da pele; células de *Merkel*, atuam como receptores mecânicos e na percepção tátil (Lai-Cheong & Mcgrath, 2009; Vanputte et al., 2016).

Além disso, esta camada é organizada em estratos de acordo com os estágios de diferenciação dos queratinócitos. Esses estratos são classificados do superficial para o mais profundo em: estrato córneo (do inglês: *stratum corneum* - SC), constituído por corneócitos (células mortas e descamativas) responsáveis por manter altas concentrações do fator natural de hidratação (do inglês: *Natural Moisturizing Factor* - NMF) composto por moléculas de baixo peso molecular, (do inglês: *Transepidermal Water Loss* - TEWL) que contribuem para o equilíbrio homeostático da pele; estrato lúcido, presente apenas em regiões espessas como palmar e plantar, é rico em filamentos de querato-hialina e exerce função de proteção mecânica; estrato granuloso, células possuem grânulos de conteúdo lipídico que age como selante, retardando a perda de líquidos corporais e entrada de materiais estranhos; estrato espinhoso, apresenta 8 a 10 subcamadas de células com morfologia semelhante a espinhos, poligonais e justapostas que conferem resistência e flexibilidade ao tegumento; estrato basal, camada mais profunda constituída de células germinativas, com intensa atividade mitótica, responsáveis pela renovação celular da epiderme. Destaca-se que este processo de renovação ocorre em um tempo médio de 15 a 30 dias, podendo sofrer variações de acordo com a idade, região e outros fatores metabólicos do corpo (Tortora, 2016; Yousef et al., 2020).

Em posição subsequente à epiderme há uma membrana basal, também conhecida como junção dermoepidérmica, com espessura de 200 nm de diâmetro, delimitando o fim da epiderme e início da derme. É composta de uma rede intrincada de macromoléculas, com destaque para laminina e colágeno do tipo IV, que se ligam os filamentos intermediários de queratina dos queratinócitos basais com as fibras de colágeno da derme superficial dando origem às cristas epidérmicas e papilas dérmicas (Tortora, 2016).

Subjacente à junção dermoepidérmica encontra-se a derme, camada mais espessa de tecido conjuntivo, composta por estruturas de matriz que conferem elasticidade e resistência ao tegumento, além de servir de suporte para vasos linfáticos e sanguíneos. Os fibroblastos são as células de destaque desta camada, responsáveis pela produção de elementos fibrilares como colágeno e elastina, assim como componentes não fibrilares compondo a substância fundamental amorfa ou matriz extracelular (MEC) como as glicoproteínas, proteoglicanos e ácido hialurônico (Lai-Cheong & McGrath, 2013). Nesta região encontram-se estruturas anexiais da pele como as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, folículos pilossebáceos, músculo eretor do pêlo, além de células próprias como mastócitos, células mesenquimais indiferenciadas, leucócitos, plasmócitos e células nervosas (mecanorreceptores, termocetores e nociceptores) (Rivitti, 2014).

Ainda, de acordo com a organização e distribuição de seus componentes, a derme pode ser dividida em 2 arranjos de tecido conjuntivo: um arranjo frouxo (mais superficial) denominado de derme papilar e outro denso (mais profundo) conhecido como derme reticular (Arda et al., 2014).

Na derme papilar predominam os feixes fibrilares finos com predomínio de colágeno tipo III e pouco do tipo I, além das fibras oxitalânicas (precursoras de fibras elásticas) fundidas perpendicularmente à membrana basal, o que gera maior flexibilidade à pele. Nesta região é possível identificar abundante rede de capilares sanguíneo, além das papilas dérmicas responsáveis por aumentar a superfície de contato derme-epiderme, favorecer resistência contra forças de cisalhamento, manter a permeabilidade seletiva do tegumento (Cestari, 2012; Wong et al., 2016).

Já, a derme reticular constitui a maior parte da derme, composta por fibras de colágeno mais espessas do tipo I (80 a 90%) e fibras do tipo III (10 a 20%) entremeadas em uma rede de fibras elásticas dispostas horizontalmente, conferindo importante função de extensibilidade e elasticidade ao tegumento. Há predominância de substância fundamental da MEC, vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas e estruturas anexas como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas (Vanputte et al., 2016).

Ancorando a derme está o tecido subcutâneo ou tela subcutânea, formado por tecidos conjuntivo frouxo e adiposo, caracterizado por lóbulos de adipócitos delimitados por septos fibrosos. Desempenha função importante de reserva energética; armazenada através de triglicerídeos no citoplasma dos adipócitos; isolamento térmico, defesa mecânica além de sua função endócrina, fundamental na regulação da glicose, colesterol e metabolismo de hormônios sexuais (Arda et al., 2014; Junqueira & Carneiro, 2013).

Sabe-se que o tegumento é susceptível a lesões, caracterizadas como feridas cutâneas, as quais comprometem a integridade da epiderme e podem atingir estruturas mais profundas como músculos e tendões. Apresentam etiologia variada e podem ser classificadas como aguda ou crônica; intencional ou não intencional; além das cirúrgicas ou traumáticas (Isaac et al., 2010).

Imediatamente após ocorrida a lesão do tegumento, instaura-se um processo dinâmico e complexo que envolve diferentes eventos celulares e moleculares com objetivo de reparar o tecido lesado. Esta resposta está diretamente relacionada com a intensidade, profundidade e duração do dano, fazendo com que a reparo tecidual ocorra por regeneração ou cicatrização (Adler et al., 2020). Na regeneração, há proliferação de células mesenquimais, epidérmicas e dérmicas residuais íntegras que garantem o retorno das características estruturais e funcionais do tecido. Em contrapartida, na cicatrização, as células são incapazes de regenerar e/ou as estruturas teciduais foram gravemente danificadas, havendo no local da lesão, uma deposição de um tecido conjuntivo não modelado que resulta na formação de uma cicatriz, o que altera a atividade funcional do tecido acometido (Eming et al., 2014).

O processo de reparo tecidual é dividido didaticamente em três fases distintas, entretanto, sabe-se que estas acontecem de maneira sobrepostas em tempo e espaço, sendo classificadas em fases: inflamatória, proliferativa e de remodelamento. Estes eventos são dependentes de fatores locais e sistêmicos e objetivam a reestabelecimento dos componentes estruturais e funcionais do tegumento (Reinke & Sorg, 2012).

A fase inflamatória inicia-se imediatamente após a lesão tecidual e tem duração de aproximadamente 3 dias. É caracterizada pela ativação imediata de mastócitos e agregação plaquetária, dando origem à formação de uma cascata de coagulação que, através da formação de um coágulo de fibrina, garante hemostasia local. Na sequência há o recrutamento de células inflamatórias, tais como neutrófilos e macrófagos que fagocitam patógenos e células mortas do local da lesão, assim como são responsáveis pela liberação de citocinas e fatores de crescimento que auxiliarão nos processos subsequentes do reparo (Isaac et al., 2010).

Sobrepondo-se a etapa anterior, por volta do 4º dia após lesão, inicia-se a fase proliferativa que perdura por aproximadamente 21 dias. Neste processo há o recrutamento adicional de neutrófilos, macrófagos e fibroblastos (responsáveis por liberar fatores de crescimento específicos) essenciais para a formação do tecido de granulação. Entre os principais fatores de crescimento liberados por estas células, destaca-se o fator de crescimento epidérmico (do inglês, *epidermal growth factor* - EGF) que atua na quimiotaxia e proliferação de fibroblastos e queratinócitos basais; o fator de crescimento transformador do tipo beta (do inglês, *transforming growth factor beta* - TGF-β), responsável por estimular fibroblastos e miofibroblastos a produzir colágeno (com destaque para o colágeno do tipo III), elastina, glicosaminoglicanas (GAGs) e outras proteínas da MEC; e o fator de crescimento endotelial vascular (do inglês: *vascular endothelial growth factor* - VEGF) responsável por aumentar a proliferação de células endoteliais, contribuindo para a formação de novos vasos (angiogênese) (Balbino et al., 2005, Reinke & Sorg, 2012). Desta forma, com a formação do tecido de granulação e a reepitelização haverá a diminuição do tamanho da ferida e consequente reestabelecimento da integridade do tegumento (Reinke & Sorg, 2012).

O estágio final do reparo tecidual, fase do remodelamento, inicia-se após o fechamento do epitélio e pode perdurar por meses ou anos. Caracteriza-se pela reorganização das fibras de colágeno (substituição do colágeno do tipo III pelo do tipo I) que favorecem o aumento da força tensil do tecido (Eming et al., 2014).

Como citado anteriormente, a ferida cutânea aguda tende a se reparar de maneira espontânea e efetiva, restabelecendo a integridade anatômica e funcional do tegumento, entretanto, caso haja alguma falha nos processos do reparo do tegumento, por um período igual ou superior a 12 semanas, caracteriza-se esta ferida como crônica (Jarbrink et al., 2016). Com base nas etiologias causais, o *Wound Healing Society* classifica as feridas crônicas em quatro categorias: úlceras por pressão, úlceras diabéticas, úlceras venosas e úlceras por insuficiência arterial (Kirsner, 2016).

Estima-se que 1 a 2% da população venha a adquirir uma ferida crônica durante a vida, em países desenvolvidos (Sen et al., 2009). Apesar dos registros estatísticos insipientes sobre feridas especialmente as crônicas no Brasil, dados estatísticos do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) indicam que esta alteração encontra-se entre as dez maiores causas de afastamento do trabalho no país, representando cerca de 200 mil trabalhadores incapacitados de maneira temporária ou permanentemente. Além disso, baseado no fato de que o reparo de feridas é inversamente proporcional à idade, contabiliza-se que com o aumento do

envelhecimento populacional, a prevalência de doenças e agravos crônicos aumentem significativamente (Duim et al., 2015).

Ainda, as feridas crônicas podem apresentar complicações, incluindo as infecções como celulite e eczema venoso infeccioso, gangrena e hemorragias que podem ocasionar até mesmo amputações do membro afetado (Järbrink et al., 2016).

Devido à baixa taxa de cura completa, as feridas crônicas têm um impacto significativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes, visto que estas causam dor, perda de função e mobilidade, depressão, angústia e ansiedade, constrangimento, isolamento social, morbidades crônicas ou mesmo morte. As evidências sugerem que as feridas crônicas impõem encargos significativos e frequentemente subestimados ao indivíduo, ao sistema de saúde e à sociedade como um todo (Lun & Curtin, 2014; Oliveira et al., 2016; Järbrink et al., 2016).

Dentro deste contexto, é necessário o progresso tecnológico na área de tratamento de feridas de maneira dinâmica, a fim de encontrar recursos que possam auxiliar no processo de reparo. Atualmente, alguns recursos promissores vêm sendo destacados perante a este cenário, como a utilização de alguns fatores de crescimento, assim como a PBMT a lasers e/ou LEDs (Demidova-Rice, Hamblin & Herman, 2012; Kim & Valderhead, 2011).

Fatores de crescimento são peptídeos capazes de interagir com receptores específicos da membrana celular e regular vias de sinalização intracelular responsáveis por estimular a expressão de fatores de transcrição e proteínas que medeiam a diferenciação, proliferação e síntese celular (Shpichka et al., 2019).

Atualmente, diversos peptídeos e combinações estão sendo estudados e aplicados em diferentes procedimentos médicos e odontológicos (Hardwicke et al., 2008; Borena et al., 2015; Ferreira et al., 2018). Estes fatores de crescimento são desenvolvidos em microorganismos (destaque para a bactéria *Escherichia Coli*), através de técnicas de recombinação genética e processos biotecnológicos de fermentação, sendo amplamente utilizados como estratégia de tratamento de feridas cutâneas (Shpichka et al., 2019; Szwed; dos Santos, 2016).

O fator de crescimento derivado de plaquetas (do inglês, *Platelet Derived Growth Factor* - PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (do inglês, *Fibroblast Growth Factor* - FGF), fator de crescimento transformador do tipo beta (TGF- β) e fator de crescimento epidérmico (EGF) são os fatores frequentemente utilizados na prática clínica para estimular o reparo de feridas crônicas (Xie, et al., 2013). Entretanto, o EGF, um polipeptídeo de 53 aminoácidos vêm ganhando destaque nos dias atuais, visto que o mesmo apresenta boa

tolerabilidade e sem efeitos colaterais indesejáveis no tratamento que objetivam reparo tecidual (Khanbanha et al., 2014; Esquirol-Caussa & Herrero-Vila, 2016; Bui et al., 2019).

Foi identificado que o EGF possui 3 ligações dissulfeto por molécula e suas atividades biológicas dependem da interação, fosforilação e ativação com seu receptor (EGFR/ErbB-1) localizado na membrana plasmática da maioria das células humanas, incluindo aquelas que desempenham papel fundamental no reparo das feridas (Berlanga-Acosta et al., 2009). Pyun et al. (2015), relatou que o EGF humano possui uma estrutura molecular e propriedades biológicas semelhantes ao EGF de camundongos e não possui especificidade de espécie, pois atua no mesmo receptor de membrana celular.

Assume-se que os processos bioquímicos intracelulares desencadeados pela interação do EGF e seu respectivo receptor (via tirosina quinase) estimulam a expressão de fatores de transcrição (através de vias MAP quinase, incluindo a ERK [quinase controlador por sinais extracelular]) e proteínas responsáveis por aumento da atividade mitogênica de células mesenquimais, queratinócitos (indiferenciados, marginais e anexiais), fibroblastos, miofibroblastos e células endoteliais, estimulando a formação do tecido de granulação (síntese e maturação de MEC e angiogênese), a contração da ferida e a reepitelização da lesão (Nanney et al., 1990; Berlanga-Acosta et al., 2009). Ainda, é relatado a ação citoprotetora de EGF por ativar cascatas anti-apoptóticas de mediadores citoprotetores, atenuando a morte celular (Berlanga-Acosta et al., 2009).

Além disso, a PBMT consiste na aplicação de recursos biofísicos como a amplificação de luz por emissão estimulada de radiação (do inglês, *light amplification by stimulated emission of radiation* -LASER), diodos emissores de luz (LEDs) e luz de banda larga, não ionizantes, atérmicas que se apresentam no espectro visível (400 nm) e no infravermelho invisível (1200 nm) (Anders et al., 2015). É importante destacar o termo fotobiomodulação (do inglês, *photobiomodulation* - PBM) refere-se quando for considerado apenas o processo de modulação causado pela terapia e não a terapêutica (Anders et al., 2015; Hamblin, 2016).

Sabe-se que a energia luminosa de baixo nível ao interagir com fotorreceptores ou cromóforos em tecidos que absorvem luz, desencadeia eventos fotofísicos e fotoquímicos sem provocar efeitos térmico, ocasionando consequentes efeitos terapêuticos de analgesia, modulação do processo inflamatório, imunomodulação e regeneração dos tecidos (Anders et al, 2015).

Um dos mecanismos biológicos mais estudados é a interação da luz (fóton) vermelha e infravermelha próxima com o cromóforo endógeno denominado citocromo c oxidase (CCO), presente no complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial, enzima essencial no processo de

fosforilação oxidativa e síntese de trifosfato de adenosina (ATP), sendo considerado o evento chave por inicializar os processos celulares (Karu et al., 2004). de acordo com Chung et al. (2012), a principal hipótese capaz de explicar como a luz aumenta a atividade da enzima CCO baseia-se do fenômeno de fotodissociação do CCO com o óxido nítrico (NO). É mostrado que os fótons de luz vermelha ou na faixa do infravermelho próximo são capazes de quebrar a ligação covalente do NO com o heme-*a3* e CuB, favorecendo a respiração celular. Dentre os processos celulares é possível identificar que a PBM é capaz de aumentar atividade mitótica, síntese proteica, estimular a angiogênese tecidual além de reduzir o estresse oxidativo devido ao fato de ativar enzimas antioxidantes (Chaves et al., 2014).

Entretanto, deve-se destacar que o potencial terapêutico desta modalidade é dependente da aplicação de parâmetros de tratamento adequados, tais como, comprimento de onda, densidade de energia, potência, irradiância, número e tempo da sessão, assumindo a existência de uma dosimetria ótima para sua ação biomoduladora.

A PBMT por fontes de luz não coerente como LEDs é uma modalidade terapêutica cuja aplicabilidade e eficácia tem sido vastamente fundamentada (Kim e Calderhead, 2011) apresentando desempenho semelhante aos *Lasers* quando utilizados parâmetros comparáveis (Vinck et al., 2003; Vinck et al., 2005, Nishioka, et al., 2012; Chaves et al., 2014; Heiskanen & Hablin, 2018), com a vantagem de serem mais acessíveis economicamente e relativamente mais seguros pela menor colimação dos feixes (Barolet, 2008; Kim & Calderhead, 2011).

Nas alterações do tegumento, a PBMT por LEDs tem mostrado ter amplo espectro, pois além de atuar na modulação da inflamação, controle da dor e reparação tecidual, possibilita suplantando outras alterações do tegumento tais como acne vulgar, rosácea, herpes zoster, psoríase, eritema pós procedimento e alopecias (Ablon, 2018). É considerada uma técnica não invasiva, sem efeitos colaterais graves e sendo bem tolerada em nível de sensibilidade pelos pacientes, além de apresentar um excelente perfil de segurança (Kim & Calderhead, 2011; Jagdeo et al., 2018).

Atuando neste contexto, a fisioterapia dermatofuncional visa a prevenção, manutenção e recuperação da integridade do tegumento no que se refere a seus distúrbios dermatológicos, linfáticos, circulatórios, entre outros. Para este fim, o fisioterapeuta dermatofuncional se utiliza de recursos eletrofísicos e farmacológicos com o objetivo de auxiliar e promover o reparo tecidual (Coffito, 2012).

A PBMT a LED é amplamente utilizada como uma terapêutica promissora na fisioterapia dermatofuncional, apresentando resultados positivos principalmente no reparo de feridas cutâneas, além de demonstrar ação profilática à formação de cicatrizes inestéticas

(Kim & Calderhead, 2011). Esta terapêutica pode ser aplicada como terapia isolada ou adjuvante a outros recursos biológicos ou tecnológicos, otimizando resultados de tratamentos tegumentares (Hablin et al., 2011; Kim e Calderhead, 2011).

Baseado nos mecanismos de ação supracitados, implica-se que o EGF e PBMT a LED possam ser ferramentas promissoras para o tratamento de diversas doenças acometem o sistema tegumentar, incluindo feridas cutâneas agudas e crônicas.

3. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo exploratória, que é um tipo de estudo apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sobre ponto de vista teórico ou contextual. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada de artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal dos autores, permitindo assim, a aquisição e atualização do conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo (Macedo et al., 2020; Campos et al., 2020).

Todos os estudos e relatórios primários que avaliaram os efeitos do EGF e da PBMT a LED no tratamento de feridas cutâneas foram incluídos nesta revisão, independentemente de seus desenhos, assim como os principais estudos que descreveram os mecanismos de ação da terapia. Devido à novidade do projeto e aos poucos dados disponíveis sobre o assunto, não foram aplicados critérios de exclusão para evitar a falta de dados e maximizar a abrangência da pesquisa.

O processo de busca foi realizado de forma independente por dois revisores (LA. e M.C). As bases de dados bibliográficas consultadas foram *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *SciELO*. A busca se deu por artigos baseados em evidências publicados até 15 de outubro de 2020 e as principais palavras-chave utilizadas para a revisão foram: Fator de Crescimento Epidérmico; Terapia de Fotobiomodulação; Diodo Emissor de Luz; Cicatrização de feridas; Reabilitação.

Nenhuma limitação de idioma foi aplicada e os dados publicados em outros idiomas que não o inglês foram traduzidos usando sites e *software* de tradução.

4. Resultados e Discussão

Fator de Crescimento Epidérmico (EGF)

A eficácia do EGF para o tratamento de feridas crônicas foi primeiramente relatada por Cohen (1962), o qual utilizou colírio a base de EGF em feridas cutâneas (por queimadura) em coelhos. Este pesquisador identificou que a administração exógena do EGF foi capaz reprogramar eventos biológicos cronologicamente estabelecidos e estimular o crescimento da epiderme e da derme, favorecendo a reparo da ferida do animal. A partir de então, outros pesquisadores propuseram a investigar e caracterizar seu mecanismo de ação durante a reparo de feridas cutâneas (Berlanga-Acosta et al., 2009; Pyun et al., 2015).

Com relação às vias de aplicação do EGF, foi possível identificar na literatura estudos que utilizaram a aplicação de EGF através da via injetável e tópica no tratamento de feridas cutâneas em modelos experimentais e clínicos (Khanbanha et al., 2014; Esquirol-Caussa & Herrero-Vila, 2016; Bui et al., 2019).

O estudo experimental de De Masi et al. (2016), avaliou a influência da aplicação injetável de EGF em feridas cutâneas de ratas e verificou, através de análise morfológica, que o fator de crescimento acelerou o reparo visto que o mesmo estimulou a atividade angiogênica, a fibroplasia e a deposição do colágeno tipo I. Em estudo clínico controlado, randomizado, duplo-cego e com placebo, Gomez-Villa et al. (2014), avaliaram a aplicação injetável de EGF, 3 vezes na semana por 8 semanas em ferida diabética e como resultados observaram um aumento na taxa de cicatrização, redução da área da ferida e reepitelização da lesão quando comparado ao grupo placebo. Ainda, Cetinkaya et al. (2020), utilizaram a mesma técnica de administração injetável de EGF em 33 pacientes com feridas diabéticas que não cicatrizaram com métodos convencionais e com alto índice de amputação. O tratamento também foi realizado 3 vezes por semana por um período de até 8 semanas. Os autores informaram que o método apresenta resultados promissores em relação ao reparo da ferida e, além disso, houve prevenção de amputação do membro comprometido.

Com relação à aplicação via tópica, Kim et al. (2010), verificaram que o EGF tópico aplicado no leito da ferida de ratos foi capaz de modular o processo inflamatório, estimular a formação de colágeno e promover a reepitelização da ferida. No estudo experimental de Gainza et al., (2015) utilizando um modelo de ferida excisional dorsal em porcos, mostrou que a aplicação em via tópica de EGF em nanopartículas lipídicas, duas vezes por semana,

melhorou a qualidade de reparo da feridas devido à modulação do processo inflamatório, migração e proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e aumento da angiogênese. Adicionalmente, uma revisão sistemática e metanálise (Sridharan, 2018) incluídos 26 estudos e envolvendo 2088 participantes, avaliaram os efeitos de fatores de crescimento (EGF, PDGF e plasma rico em plaquetas autólogo), em via tópica, para tratamento de úlcera em pé diabético. Os autores concluíram que todos os tratamentos apresentaram aumento na taxa de cicatrização, entretanto, o EGF apresentou o melhor desempenho quando comparado aos demais fatores de crescimento. O estudo clínico de Esquirol-Caussa & Herrero-Vila (2019) testaram a aplicação via tópica de EGF em 77 casos de feridas cutâneas de etiologias diferenciadas, destacando feridas diabéticas, oriundas de insuficiência venosa crônica, feridas cirúrgicas e queimaduras. Os autores verificaram que a aplicação via tópica obteve resultados satisfatórios no reparo das feridas, além de apresentar ótima tolerabilidade à terapêutica e sem efeitos colaterais indesejáveis. De forma similar, Park et al. (2018), em estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo, com 167 pacientes com úlceras diabética que tratamento com aplicação tópica em spray contendo EGF, duas vezes ao dia até a cicatrização da ferida ou por até 12 semanas, obtiveram como resultados, maior taxa e velocidade de reparo tegumentar.

Biu et al. (2019), em estudo de metanálise recente, descrevem os efeitos positivos do EGF tópico para o tratamento de feridas crônicas diabéticas, entretanto, os autores destacam que os mecanismos de atuação do EGF no processo de reparo tecidual ainda não estão bem elucidados. Neste estudo, os autores relatam também que a via de administração do peptídeo ainda é controversa e sugerem que mais estudos experimentais e clínicos sejam realizados com intuito de esclarecer estes questionamentos e efetivar uma prática clínica segura e eficaz. Uma recente metanálise de Yang et al. (2020), analisou 7 estudos, envolvendo 610 participantes, que administraram EGF em feridas diabética através da via tópica e injetável. Os autores concluíram que ambas formas de administração do EGF foram eficazes no reparo das feridas. Ainda, relataram que não foi observado relatos de efeitos colaterais adversos significativos com a aplicação tópica, enquanto na injeção intralesional foi verificado efeitos adversos leves como náusea, tonturas e vômitos.

Vale a pena ressaltar que a aplicação tópica do EGF apresenta algumas limitações, como por exemplo, permeação restrita do peptídeo através do estrado córneo nas bordas da ferida, meia vida curta (*in vivo*) devido a sua baixa estabilidade, sobre ação de enzimas de degradação proteolítica, especialmente em feridas crônicas, que atenuam sua difusão e atuação no leito da ferida (Zhang & Uludag, 2009; Laiva, O'Brien & Keogh, 2018). Mediante

estes fatos, estão sendo testados e utilizados sistemas controlados de entrega do fator de crescimento baseados na tecnologia de andaimes (*scaffolds*), hidrogéis, micro ou nanopartículas que envolvem o peptídeo e otimizem a via de administração tópicas do EGF em feridas cutâneas de uma maneira mais eficaz e segura (Gainza et al., 2015; Park, Hwang & Yoon, 2017).

Assim, a possibilidade de associar este fator de crescimento a outros recursos terapêuticos com intuito de facilitar a permeação e potencializar as vias celulares e moleculares envolvidas no processo de reparo pode-se tornar clinicamente relevante, entretanto existe uma carência na literatura de estudos que avaliaram a eficácia deste tipo de tratamento, a exemplo da terapia por fotobiomodulação (PBMT).

Terapia por Fotobiomodulação (PBMT)

Com relação à atuação da PBMT a LED nas feridas cutâneas, as primeiras evidências científicas que compararam as luzes oriundas de Laser e LEDs foram demonstradas por Corazza et al. (2007), os quais investigaram a ação da luz por Laser (660 nm) e LED (630 nm) em modelo de feridas cutâneas em ratos. Os autores verificaram que ambas terapias foram eficientes no aumento da velocidade de reparo do tecido, assim como no estímulo da angiogênese tecidual. O estudo desenvolvido por Nishioka et al. (2012), também compararam a eficácia do Laser (670 nm) e LED (660 nm) sobre a viabilidade de retalhos cutâneo em ratos. Nos grupos experimentais que utilizaram Laser com energia total de 0,14 J e 2,49 J e LED com 2,49 J, aplicados durante 5 dias consecutivos. O estudo demonstrou que o Laser e o LED utilizados nas mesmas energias totais (2,49 J) foram eficazes no aumento da viabilidade de retalhos cutâneos.

Atualmente é possível encontrar a PBMT a LEDs em diferentes comprimentos de onda. Alguns estudos vêm pesquisando e comparando os efeitos destes diferentes comprimentos de onda sobre alterações que acometem o tecido tegumentar. O estudo De Sousa et al. (2010), utilizando um modelo de ferida excisional em roedores, avaliaram o efeito da PBMT a LED em 3 diferentes comprimentos de onda. Os LEDs utilizados neste trabalho foram de comprimento de onda vermelho (700 nm, 15 mW, 8 s), verde (530 nm, 8 mW, 50 s) e azul (460 nm, 22 mW, 36 s). As análises histológicas do estudo mostraram que tanto os LEDs nos comprimentos de onda vermelho como o verde apresentaram maior quantidade de fibroblastos, sugerindo efeitos positivos em relação à cicatrização, enquanto o grupo LED no

comprimento de onda azul não apresentou diferença significativa ao ser comparada com o grupo controle.

No estudo de Kerppers et al. (2015), investigou-se a influência dos LEDs no comprimento de onda infravermelho (945 nm) e vermelho (627 nm) em um modelo experimental de incisão, com intuito de avaliar a expressão proteica de colágeno tipo I durante o processo de cicatrização, uma vez que a sua expressão e síntese são fundamentais para manter a integridade e funcionalidade do tecido lesado. As análises por imunexpressão apontaram que o LED vermelho foi o que mais apresentou expressão de COL tipo I no modelo estudado. De maneira similar, Martignago et al. (2020), também avaliaram os efeitos dos LEDs nos comprimentos de onda vermelho (630 nm) e infravermelho (850 nm) em um modelo de enxerto total de pele em ratos. Os resultados do estudo mostram que ambos LEDs foram eficientes em promover a sobrevivência do enxerto de pele em ratos, favorecendo a união do enxerto e a pele. Além disso houve um aumento na expressão de fatores de crescimento como TGF- β (fator de crescimento responsável por estimular a síntese do fibroblasto) e otimizar a deposição de colágeno na derme cutânea. No entanto, os autores destacaram que estes resultados foram mais pronunciados com a aplicação do LED no comprimento de onda vermelho em comparação com o tratamento com LED no comprimento de onda infravermelho.

Em um estudo mais recente, Simões et al. (2020), utilizando um modelo experimental de queimaduras de terceiro grau em ratos machos, compararam os efeitos da PBMT a LED no comprimento de onda vermelho (630 nm) e verde (520 nm) em aplicações diárias cada período por um período de 7, 14, 21 e 28 dias. Os resultados do estudo mostraram que, nos períodos iniciais do processo de reparo, o LED no comprimento de onda verde apresentou um maior potencial angiogênico e de diferenciação miofibroblástica, enquanto LED no comprimento de onda vermelho foi favorável em proporcionar um maior estímulo de reepitelização e retração da ferida nas etapas tardias do reparo cutâneo.

Um outro método de se aplicar a PBMT é através da utilização de arranjos de LEDs (*clusters*), o que permite o tratamento de uma maior área quando comparado à utilização de canetas pontuais. Leite et al. (2014), avaliaram o efeito de um *cluster* de LEDs na cicatrização de feridas cutâneas de ratos nutridos e desnutridos. O *cluster* foi constituído por 32 LEDs infravermelhos (890 nm), potência de saída de 15 mW cada e 4 LEDs vermelhos (660 nm) de 5 mW cada. O tratamento foi realizado três vezes por semana durante 14 dias, demonstrando um aumento da taxa de cicatrização feridas na pele de ratos desnutridos, sugerindo que efeitos benéficos semelhantes podem ser alcançados em pacientes com baixo estado nutricional,

como aqueles com doenças degenerativas crônicas, câncer ou pacientes graves internados em terapia intensiva.

Com isso, mediante ao exposto, pode ser observado o grande potencial da PBMT por LEDs a ser utilizada como uma intervenção terapêutica eficaz e segura no tratamento do processo de reparação do tegumento. No entanto, não há consenso a respeito dos melhores parâmetros de utilização da PBMT a LEDs, assim como seus mecanismos moleculares e celulares demandam ser melhores elucidados.

Ainda, na constante busca por tratamentos cada vez mais seguros e efetivos para o reparo de feridas cutâneas, pode-se levantar a hipótese de que a associação dos efeitos positivos do EGF a PBMT a LEDs poderia constituir um tratamento com maior potencial para modular a fase inflamatória e otimizar o processo de reparação do tegumento quando usadas em conjunto. Todavia, faz-se necessário o aprofundamento de estudos na área para elucidar os efeitos da utilização destas abordagens terapêuticas no reparo do tegumento, particularmente porque o resultado da associação das terapias ainda é desconhecida. Assim, este trabalho deixa proposta da realização de que estudos experimentais e clínicos sejam realizados com a intuito de investigar uma nova abordagem terapêutica com a associação de tratamentos, com expectativa de melhores resultados no tratamento de ferida cutânea.

5. Considerações Finais

O déficit no reparo da ferida cutânea é um problema clínico e econômico significativo, particularmente na população de pacientes com feridas crônicas. Baseado nas evidências demonstradas, é plausível concluir que o EGF e a PBMT a LED são modalidades seguras, eficazes e de baixo custo que possam otimizar o processo de reparo no tratamento de feridas cutâneas, visto que ambas mostram modular o processo inflamatório, aumentaram o número de fibroblastos, deposição de colágeno, formação de novos vasos sanguíneos, área do tecido semelhante à derme, estimular a reepitelização, assim como aumentar a expressão dos fatores que potencializam o reparo da ferida.

Desta forma, mesmo considerando os resultados promissores da utilização do EGF e da PBMT a LED, sugere-se que estudos adicionais possam ser realizados para investigar a eficácia da interação das terapias nos no reparo do tegumento, o que produzirá evidências para sustentar o seu uso como um tratamento eficiente no cenário clínico.

Referências

- Ablon, G. (2018). Phototherapy with Light Emitting Diodes: Treating a Broad Range of Medical and Aesthetic Conditions in Dermatology. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 11 (2), 21–27.
- Adler, M., Mayo, A., Zhou, X., Franklin, R. A., Meizlish, M. L., Medzhitov, R., Kallenberger, S. M., & Alon, U. (2020). *Principles of Cell Circuits for Tissue Repair and Fibrosis*. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100841>
- Anders, J. J., Lanzafame, R. J., & Arany, P. R. (2015). Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomedicine and laser surgery*, 33(4), 183–184. Obtido em <https://doi.org/10.1089/pho.2015.9848>
- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in dermatology*, 32(1), 3–13. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Balbino, C. A., Pereira, L. M., & Curi, R. (2005). Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas*, 41 (1), 27-51.
- Barolet D. (2008). Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 27(4), 227–238. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.08.003>
- Berlanga-Acosta, J., Gavilondo-Cowley, J., López-Saura, P., González-López, T., Castro-Santana, M. D., López-Mola, E., Guillén-Nieto, G., & Herrera-Martinez, L. (2009). Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *International wound journal*, 6 (5), 331–346. Obtido em <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x>
- Borena, B. M., Martens, A., Broeckx, S. Y., Meyer, E., Chiers, K., Duchateau, L., & Spaas, J. H. (2015). Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments. *Cellular physiology and biochemistry: international*

journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 36 (1), 1–23.

Obtido em <https://doi.org/10.1159/000374049>

Bowers, S., & Franco, E. (2020). Chronic Wounds: Evaluation and Management. *American family physician*, 101 (3), 159–166.

Boyko, T. V., Longaker, M. T., & Yang, G. P. (2018). Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Advances in wound care*, 7 (2), 57–67. Obtido em <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0697>

Bui, T. Q., Bui, Q., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Rumbus, Z., Tóth, B., Emri, G., Párniczky, A., Sarlós, P., & Varga, O. (2019). Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 16 (14), 2584. Obtido em <https://doi.org/10.3390/ijerph16142584>

Cestari, S. C. P. (2012). *Dermatologia pediátrica*. São Paulo: Atheneu.

Chaves, M. E., Araújo, A. R., Piancastelli, A. C., & Pinotti, M. (2014). Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89 (4), 616–623. Obtido em <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142519>

Childs, D. R., & Murthy, A. S. (2017). Overview of Wound Healing and Management. *The Surgical clinics of North America*, 97 (1), 189-207. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.08.013>

Chung, H., Dai, T., Sharma, S. K., Huang, Y. Y., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*, 40 (2), 516–533. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>

Cohen S. (1962). Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *The Journal of biological chemistry*, 237, 1555–1562.

Corazza, A. V., Jorge, J., Kurachi, C., & Bagnato, V. S. (2007). Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomedicine and laser surgery*, 25(2), 102–106. Obtido em <https://doi.org/10.1089/pho.2006.2011>

Campos, D. da S. ., Morais, J. P., Tim, C. R., Gomes, J. C. ., & Assis, L. . (2020). Implications for the use of ozone (O3) in the adjuvant treatment of COVID-19. *Research, Society and Development*, 9(9), e579997508. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7508>

Demidova-Rice, T. N., Hamblin, M. R., & Herman, I. M. (2012). Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Advances in skin & wound care*, 25 (7), 304–314. Obtido em <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0>

Duim, E., Sá, F. H., Duarte, Y. A., Oliveira, R., & Lebrão, M. L. (2015). Prevalence and characteristics of lesions in elderly people living in the community. Prevalência e características das feridas em pessoas idosas residentes na comunidade. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*, 49 Spec No, 51–57. Obtido em <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000700008>

de Sousa, A. P., Santos, J. N., Dos Reis, J. A., Jr, Ramos, T. A., de Souza, J., Cangussú, M. C., & Pinheiro, A. L. (2010). Effect of LED phototherapy of three distinct wavelengths on fibroblasts on wound healing: a histological study in a rodent model. *Photomedicine and laser surgery*, 28 (4), 547–552. Obtido em <https://doi.org/10.1089/pho.2009.2605>

Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science translational medicine*, 6 (265), 265sr6. Obtido em <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>

Esquirol-Caussa, J., & Herrero-Vila, E. (2019). Human recombinant epidermal growth factor in skin lesions: 77 cases in EPitelizando project. *The Journal of dermatological treatment*, 30 (1), 96–101. Obtido em <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1468546>

Ferreira, J. B., de Carvalho, T. D. L. L., de Sousa, N. A., Guimarães, M. M., Ferreira, Z. A. B., & Pinheiro, L. M. G. (2018). Efeito dos fatores de crescimento na cicatrização do pé diabético: uma revisão de literatura. *Revista InterScientia*, 6 (2), 40-50.

Gainza, G., Bonafonte, D. C., Moreno, B., Aguirre, J. J., Gutierrez, F. B., Villullas, S., Pedraz, J. L., Igartua, M., & Hernandez, R. M. (2015). The topical administration of rhEGF-loaded nanostructured lipid carriers (rhEGF-NLC) improves healing in a porcine full-thickness excisional wound model. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 197, 41–47. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.10.033>

Gomez-Villa, R., Aguilar-Rebolledo, F., Lozano-Platonoff, A., Teran-Soto, J. M., Fabian-Victoriano, M. R., Kresch-Tronik, N. S., Garrido-Espíndola, X., Garcia-Solis, A., Bondani-Guasti, A., Bierzwinsky-Sneider, G., & Contreras-Ruiz, J. (2014). Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 22 (4), 497–503. Obtido em <https://doi.org/10.1111/wrr.12187>

Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453 (7193), 314–321. Obtido em <https://doi.org/10.1038/nature07039>

Hamblin M. R. (2016). Photobiomodulation or low-level laser therapy. *Journal of biophotonics*, 9 (11-12), 1122–1124. Obtido em <https://doi.org/10.1002/jbio.201670113>

Hardwicke, J., Schmaljohann, D., Boyce, D., & Thomas, D. (2008). Epidermal growth factor therapy and wound healing-past, present and future perspectives. *The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 6 (3), 172–177. Obtido em [https://doi.org/10.1016/s1479-666x\(08\)80114-x](https://doi.org/10.1016/s1479-666x(08)80114-x)

Heiskanen, V., & Hamblin, M. R. (2018). Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 17 (8), 1003–1017. Obtido em <https://doi.org/10.1039/c8pp90049c>

Isaac, C., de Ladeira, P. R. S., do Rêgo, F. M. P., Aldunate, J. C. B., & Ferreira, M. C. (2010). Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Revista de Medicina*, 89 (3-4), 125-131.

Jagdeo, J., Austin, E., Mamalis, A., Wong, C., Ho, D., & Siegel, D. M. (2018). Light-emitting diodes in dermatology: A systematic review of randomized controlled trials. *Lasers in surgery and medicine*, 50 (6), 613–628. Advance online publication. Obtido em <https://doi.org/10.1002/lsm.22791>

Järbrink, K., Ni, G., Sönnnergren, H., Schmidtchen, A., Pang, C., Bajpai, R., & Car, J. (2016). Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Systematic reviews*, 5 (1), 152. Obtido em <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0329-y>

Karu, T. I., Pyatibrat, L. V., & Kalendo, G. S. (2004). Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 3 (2), 211–216. Obtido em <https://doi.org/10.1039/b306126d>

Kerppers, I. I., de Lima, C. J., Fernandes, A. B., & Villaverde, A. B. (2015). Effect of light-emitting diode (λ 627 nm and 945 nm λ) treatment on first intention healing: immunohistochemical analysis. *Lasers in medical science*, 30 (1), 397–401. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1668-3>

Khanbanha, N., Atyabi, F., Taheri, A., Talaie, F., Mahbod, M., & Dinarvand, R. (2014). Healing efficacy of an EGF impregnated triple gel based wound dressing: in vitro and in vivo studies. *BioMed research international*, 2014, 493732. Obtido em <https://doi.org/10.1155/2014/493732>

Kim, W. S., & Calderhead, R. G. (2011). Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective? *Laser therapy*, 20 (3), 205–215. Obtido em <https://doi.org/10.5978/islsm.20.205>

Kim, Y. S., Lew, D. H., Tark, K. C., Rah, D. K., & Hong, J. P. (2010). Effect of recombinant human epidermal growth factor against cutaneous scar formation in murine full-thickness wound healing. *Journal of Korean medical science*, 25 (4), 589–596. Obtido em <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.4.589>

Lai-Cheong, J. E., & McGrath, J. A. (2013). Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine*, 41 (6), 317-320. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.04.017>

Laiva, A. L., O'Brien, F. J., & Keogh, M. B. (2018). Innovations in gene and growth factor delivery systems for diabetic wound healing. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 12 (1), e296–e312.

Leite, S. N., Andrade, T. A., Masson-Meyers, D., Leite, M. N., Enwemeka, C. S., & Frade, M. A. (2014). Phototherapy promotes healing of cutaneous wounds in undernourished rats. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89 (6), 899–904. Obtido em <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143356>

Macedo, D. B., Tim R. C., Macedo, J. B. S. C., Macedo, G. M., Martignago, C. C. S., & Assis, L. (2020). Therapeutic perspective of light for coronavirus treatment. *Research, Society and Development*, 9(8), e766986320. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6320>

Martignago, C., Tim, C. R., Assis, L., Da Silva, V. R., Santos, E., Vieira, F. N., Parizotto, N. A., & Liebano, R. E. (2020). Effects of red and near-infrared LED light therapy on full-thickness skin graft in rats. *Lasers in medical science*, 35 (1), 157–164. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02812-6>

Mosca, R. C., Ong, A. A., Albasha, O., Bass, K., & Arany, P. (2019). Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photoceutical Approach. *Advances in skin & wound care*, 32 (4), 157–167. Obtido em <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000553600.97572.d2>

Nanney L. B. (1990). Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *The Journal of investigative dermatology*, 94 (5), 624–629.

Nishioka, M. A., Pinfildi, C. E., Sheliga, T. R., Arias, V. E., Gomes, H. C., & Ferreira, L. M. (2012). LED (660 nm) and laser (670 nm) use on skin flap viability: angiogenesis and mast cells on transition line. *Lasers in medical science*, 27 (5), 1045–1050. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10103-011-1042-7>

Oliveira, F. P., Oliveira, B. G., Santana, R. F., Silva, B., & Candido, J. (2016). Nursing interventions and outcomes classifications in patients with wounds: cross-mapping. Classificações de intervenções e resultados de enfermagem em pacientes com feridas: mapeamento cruzado. *Revista gaucha de enfermagem*, 37 (2), e55033.

Park, J. W., Hwang, S. R., & Yoon, I. S. (2017). Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22 (8), 1259. Obtido em <https://doi.org/10.3390/molecules22081259>

Park, K. H., Han, S. H., Hong, J. P., Han, S. K., Lee, D. H., Kim, B. S., Ahn, J. H., & Lee, J. W. (2018). Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes research and clinical practice*, 142, 335–344. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.002>

Pyun, D. G., Choi, H. J., Yoon, H. S., Thambi, T., & Lee, D. S. (2015). Polyurethane foam containing rhEGF as a dressing material for healing diabetic wounds: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo studies. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 135, 699–706. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.08.029>

Junqueira, L. C. U. & Carneiro, J. *Histologia Básica*. (12a ed.), Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 85-107, 2013.

Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. *Recherches chirurgicales europeennes*, 49 (1), 35–43. Obtido em <https://doi.org/10.1159/000339613>

Rezaie, F., Momeni-Moghaddam, M., & Naderi-Meshkin, H. (2019). Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment. *The international journal of lower extremity wounds*, 18 (3), 247–261. Obtido em <https://doi.org/10.1177/1534734619859214>

Rivitti, Evandro A. *Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti*. São Paulo: Artes Médicas, 1, 2-15.2014.

Rotta, O. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM: Dermatologia Clínica, cirúrgica e cosmética*. São Paulo: Manole, 2008.

Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., Gottrup, F., Gurtner, G. C., & Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 17 (6), 763–771. Obtido em <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>

Simões, T., Fernandes Neto, J. A., de Oliveira, T., Nonaka, C., & Catão, M. (2020). Photobiomodulation of red and green lights in the repair process of third-degree skin burns. *Lasers in medical science*, 35 (1), 51–61. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02776-7>

Shpichka, A., Butnaru, D., Bezrukov, E. A., Sukhanov, R. B., Atala, A., Burdukovskii, V., Zhang, Y., & Timashev, P. (2019). Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem cell research & therapy*, 10 (1), 94. Obtido em <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1203-3>

Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2018). Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. *British journal of clinical pharmacology*, 84 (3), 434–444. Obtido em <https://doi.org/10.1111/bcp.13470>

Szwed, D. N., & dos Santos, V. L. P. (2016). Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de pele. *Cadernos da Escola de Saúde*, 1 (15).

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2016). *Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia-10ª Edição*. Porto Alegre. Artmed

VanPutte, C., Regan, J., & Russo, A. (2016). *Anatomia e Fisiologia de Seeley-10ª Edição*. Porto Alegre. McGraw Hill Brasil.

Vinck, E. M., Cagnie, B. J., Cornelissen, M. J., Declercq, H. A., & Cambier, D. C. (2003). Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers in medical science*, 18 (2), 95–99. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10103-003-0262-x>

Vinck, E., Coorevits, P., Cagnie, B., De Muynck, M., Vanderstraeten, G., & Cambier, D. (2005). Evidence of changes in sural nerve conduction mediated by light emitting diode irradiation. *Lasers in medical science*, 20 (1), 35–40. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s10103-005-0333-2>

Wong, R., Geyer, S., Weninger, W., Guimberteau, J. C., & Wong, J. K. (2016). The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental dermatology*, 25 (2), 92–98. Obtido em <https://doi.org/10.1111/exd.12832>

Xie, Z., Paras, C. B., Weng, H., Punnakitikashem, P., Su, L. C., Vu, K., Tang, L., Yang, J., & Nguyen, K. T. (2013). Dual growth factor releasing multi-functional nanofibers for wound healing. *Acta biomaterialia*, 9 (12), 9351–9359. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.07.030>

Yang, Q., Zhang, Y., Yin, H., & Lu, Y. (2020). *Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials*. *Annals of vascular surgery*, 62, 442–451. Obtido em <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.05.041>

Yousef, H., Alhajj, M., & Sharma, S. (2020). Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In StatPearls. *StatPearls Publishing*.

Zhang, S., & Uludağ, H. (2009). Nanoparticulate systems for growth factor delivery. *Pharmaceutical research*, 26 (7), 1561–1580. Obtido em <https://doi.org/10.1007/s11095-009-9897-z>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Márcia Bussanelo-Costa – 30%

Ana Claudia Muniz Rennó – 10%

Cintia Cristina Santi Martignago – 10%

Carla Roberta Tim – 10%

Tania Maria Quinta Muniz - 5%

Carolina Carla Cruz Marcelino – 5%

Lívia Assis – 30%