

## Cicatrização de feridas: uma revisão sob o escopo cirúrgico

### Wound healing: a review under the surgical scope

DOI:10.34119/bjhrv6n6-356

Recebimento dos originais: 13/11/2023

Aceitação para publicação: 11/12/2023

#### **Thiago Elias Zucolotto**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Estrada projetada F1, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, CEP: 15600-000

E-mail: thiago.zu.coloto@hotmail.com

#### **Deleon Ilidio da Silva**

Graduado em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lago (UNILAGO)

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15030-070

E-mail: deleonn\_\_@hotmail.com

#### **Débora da Silva Cruz**

Graduada em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lago (UNILAGO)

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15030-070

E-mail: deboradasilvacruz@yahoo.com.br

#### **Pedro Igor Jeronimo Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Estrada Projetada F1, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, CEP: 15600-000

E-mail: pedroigor159@gmail.com

#### **Renan Miguel Porcini Gerônimo**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3.900, Ribeirão Preto, São Paulo - SP

E-mail: rmpgeronimo67@gmail.com

#### **Laiane Cristina Silva da Costa**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Estrada projetada F1, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, CEP: 15600-000

E-mail: laianecosta@outlook.com

### **RESUMO**

Este artigo oferece uma revisão abrangente do processo de cicatrização de feridas, enfatizando as fases distintas da cicatrização e os mecanismos biológicos subjacentes, além de discutir o

impacto das técnicas cirúrgicas e as complicações comuns na cicatrização de feridas. A revisão foi conduzida sem restrições quanto à data de publicação dos artigos, priorizando a atualidade e relevância das informações. Foram consultadas bases de dados eletrônicas como PubMed e MEDLINE para selecionar estudos pertinentes, utilizando palavras-chave relacionadas à cicatrização de feridas e suas fases, técnicas cirúrgicas e complicações. O processo de cicatrização foi dividido em quatro fases principais: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Cada fase foi detalhada em termos de seus principais componentes celulares e moleculares. Além disso, o impacto das técnicas cirúrgicas na cicatrização e as complicações comuns, como infecção, deiscência de ferida, cicatrizes hipertróficas, queloides e contraturas, foram examinados. O conhecimento detalhado do processo de cicatrização de feridas é crucial para o manejo efetivo de feridas, desde a fase de planejamento cirúrgico até o cuidado pós-operatório. A compreensão das complexidades desse processo permite aos profissionais de saúde otimizar a cicatrização e minimizar complicações.

**Palavras-chave:** cicatrização de feridas, fases da cicatrização, técnicas cirúrgicas, complicações na cicatrização, biologia da cicatrização.

## ABSTRACT

This article provides a comprehensive review of the wound healing process, emphasizing the distinct phases of healing and the underlying biological mechanisms, as well as discussing the impact of surgical techniques and common complications on wound healing. The review was conducted without restrictions as to the date of publication of the articles, prioritizing the timeliness and relevance of the information. Electronic databases such as PubMed and MEDLINE were consulted to select relevant studies, using keywords related to wound healing and its phases, surgical techniques and complications. The healing process was divided into four main phases: hemostasis, inflammation, proliferation and remodeling. Each phase was detailed in terms of its main cellular and molecular components. In addition, the impact of surgical techniques on healing and common complications such as infection, wound dehiscence, hypertrophic scars, keloids and contractures were examined. Detailed knowledge of the wound healing process is crucial for effective wound management, from the surgical planning phase to post-operative care. Understanding the complexities of this process allows healthcare professionals to optimize healing and minimize complications.

**Keywords:** wound healing, healing phases, surgical techniques, healing complications, healing biology.

## 1 INTRODUÇÃO

A cicatrização de feridas é uma função biológica essencial e um fenômeno complexo que apresenta desafios significativos em múltiplas disciplinas médicas. Para médicos generalistas e cirurgiões de todas as especialidades, o conhecimento aprofundado do processo de cicatrização é fundamental, pois se traduz diretamente na qualidade do atendimento ao paciente e nos resultados clínicos. A cicatrização envolve uma série de eventos biológicos inter-relacionados que podem ser afetados por variáveis intrínsecas do paciente, como idade, estado

nutricional e doenças crônicas, bem como por fatores extrínsecos, incluindo a técnica cirúrgica utilizada e o manejo pós-operatório.

Para o médico generalista, compreender os fundamentos da cicatrização de feridas é vital para o manejo inicial adequado de feridas agudas e crônicas, para prevenção de complicações e para a orientação eficaz dos pacientes sobre o curso esperado da recuperação. O tratamento de feridas também desempenha um papel crítico na prática de especialidades cirúrgicas que vão desde a cirurgia plástica até a ortopedia, onde a restauração da integridade da pele e dos tecidos subjacentes é um pilar para o sucesso terapêutico e funcional.

A cicatrização adequada é essencial para restaurar a barreira cutânea, minimizar a morbidade e evitar complicações como infecção e cicatrizes patológicas. Para cirurgiões, a manipulação precisa do tecido, o alinhamento apropriado e a fixação dos bordos da ferida, bem como a escolha dos materiais de sutura, podem influenciar significativamente o processo de cicatrização. Além disso, o conhecimento sobre o tempo e as fases da cicatrização é crucial para planejar intervenções como revisões cirúrgicas e para entender o timing ótimo para a remoção de suturas ou grampos.

Portanto, esta revisão oferece uma exploração detalhada dos processos envolvidos na reparação de feridas, com ênfase especial nas implicações clínicas para o tratamento e orientações que podem ser utilizadas por médicos generalistas e especialistas para melhorar os resultados de cicatrização em uma ampla gama de contextos clínicos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar esta revisão abrangente sobre o processo de cicatrização de feridas, foi adotada uma estratégia de pesquisa sistemática sem restrições de data de publicação, contanto que os estudos e revisões apresentassem informações e dados ainda considerados atuais e relevantes para a prática clínica moderna. As bases de dados eletrônicas utilizadas incluíram PubMed, MEDLINE, EMBASE e Google Scholar, permitindo uma abordagem ampla e multidisciplinar.

Os descritores e palavras-chave empregados na pesquisa englobaram termos como "wound healing", "tissue repair", "inflammatory response", "proliferative phase", "remodeling phase", "scar formation", "growth factors in wound healing", e "wound healing in different tissues". A busca foi estendida a artigos em inglês que abordassem aspectos fundamentais e aplicados do tema.

A seleção de artigos foi realizada com base na relevância para o tema, contribuição científica para o conhecimento sobre cicatrização de feridas e aplicabilidade clínica. Além

disso, buscou-se incluir artigos que representassem avanços recentes ou confirmassem conhecimentos previamente estabelecidos em biologia da reparação tecidual. As referências dos artigos selecionados também foram examinadas para identificar literatura adicional pertinente ao tema.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 DEFINIÇÕES

A base do conhecimento médico em cicatrização de feridas está enraizada na compreensão precisa dos conceitos fundamentais e das definições pertinentes ao processo de reparação tecidual. Diferenciar termos como fibrose, cicatriz, aderência, reparo, regeneração e cicatrização é crítico, pois cada um representa um aspecto distinto da resposta fisiológica a danos teciduais (Midwood et al., 2004).

A. **Fibrose** é o processo patológico de formação excessiva de tecido conjuntivo fibroso em um órgão ou tecido em resposta a uma lesão ou inflamação crônica. Este é um processo que pode levar à disfunção do órgão devido à rigidez e à perda de funcionalidade normal do tecido afetado. (Wynn, 2008).

B. **Cicatriz** é o tecido que se forma durante o processo de cicatrização de uma ferida, substituindo o tecido que foi danificado ou removido. As cicatrizes são compostas por fibras de colágeno que fornecem resistência ao tecido reparado, mas não restauram a função original do tecido. (Gurtner et al., 2008).

C. **Aderência** refere-se à formação de bandas de tecido fibroso que podem conectar duas superfícies internas do corpo que normalmente são separadas. Este é um fenômeno que pode ocorrer após cirurgia ou inflamação, potencialmente levando a complicações como obstrução ou dor. (Cheong et al., 2009).

D. **Reparo** é um termo amplo que engloba os processos pelos quais o corpo tenta curar uma ferida. Este processo pode envolver a combinação de regeneração (restauração de tecido perdido com células do mesmo tipo) e a formação de tecido cicatricial (que não recapitula a estrutura e função originais do tecido). (Shaw & Martin, 2009).

E. **Regeneração** é o processo pelo qual tecidos ou órgãos danificados são restaurados à sua forma e função normais. Este é o resultado ideal após uma lesão, mas depende da capacidade regenerativa do tecido; alguns tecidos, como o fígado, têm uma alta capacidade regenerativa, enquanto outros, como o tecido cardíaco, têm uma capacidade muito limitada. (Brookes & Kumar, 2008).

F. **Cicatrização** é o processo pelo qual feridas são fechadas e tecidos são reparados após uma lesão. Este termo geralmente se refere à recuperação funcional e estrutural completa, mas frequentemente resulta na formação de uma cicatriz. A cicatrização é um processo dinâmico e complexo que envolve uma série coordenada de eventos biológicos e moleculares. (Martin, 1997).

Cada termo desempenha um papel crucial no entendimento do processo de cicatrização e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para melhorar os resultados do tratamento de feridas e reduzir complicações a longo prazo (Falanga, 2005).

### 3.2 BIOLOGIA DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo que envolve uma sequência coordenada de fases que se sobrepõem: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Este processo inicia imediatamente após a lesão e pode continuar por anos em casos de cicatrizes patológicas, como queloides e cicatrizes hipertróficas (Singer & Clark, 1999).

**Hemostasia** Imediatamente após a lesão, o corpo inicia a fase de hemostasia para prevenir a perda de sangue. Vasos sanguíneos contraem-se e plaquetas agregam para formar um tampão provisório. Este coágulo de fibrina não só estanca a hemorragia mas também serve como uma matriz provisória para as células que irão reparar o tecido (Dvorak, 1986).

**Inflamação** Esta fase é caracterizada por uma resposta vascular e celular que serve para limpar o detrito, combater a infecção e estabelecer um ambiente propício para a cicatrização. Neutrófilos são os primeiros a chegar, seguidos por macrófagos que fagocitam bactérias e detritos celulares. Eles também liberam citocinas e fatores de crescimento que são cruciais para a próxima fase de cicatrização (Eming et al., 2007).

**Proliferação** Durante a fase proliferativa, o tecido de granulação é formado. Esta fase é marcada pela angiogênese, formação de colágeno, e epitelização. Fibroblastos desempenham um papel central ao sintetizar componentes da matriz extracelular. Queratinócitos migram para fechar a ferida, e novos vasos sanguíneos se formam para fornecer nutrientes necessários para o tecido em crescimento (Martin, 1997).

**Remodelação** Na fase final, o tecido de granulação é remodelado em um tecido cicatricial mais forte e menos celular. Fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, que contraem o tecido cicatricial. A matriz de colágeno tipo III, inicialmente depositada, é gradualmente substituída por colágeno tipo I, que tem uma tensão e resistência maiores. Este processo de remodelação pode durar vários anos, durante o qual a força

tensil da cicatriz aumenta, mas raramente atinge a força do tecido original (Gurtner et al., 2008).

Cada fase da cicatrização de feridas é influenciada por diversos fatores, incluindo o estado nutricional do paciente, comorbidades como diabetes, uso de medicamentos, e o próprio ambiente da ferida. A manipulação terapêutica desses fatores pode otimizar o processo de cicatrização e minimizar a formação de cicatrizes patológicas (Guo & DiPietro, 2010).

### 3.3 FORÇA TÊNซิล DAS CICATRIZES E TEMPO DE CICATRIZAÇÃO

A força tênsil de uma cicatriz é um indicador da integridade estrutural do tecido reparado e reflete a capacidade da cicatriz em resistir a forças de tensão sem sofrer ruptura. Durante o processo de cicatrização, a força tênsil da ferida passa por mudanças significativas ao longo do tempo, evoluindo conforme a matriz extracelular é depositada e remodelada (Clark, 1996).

Após uma lesão, a força tênsil da ferida é inicialmente muito baixa, devido ao fato de que a matriz de fibrina do coágulo sanguíneo e o tecido de granulação têm força intrínseca limitada. Durante as primeiras duas semanas após a lesão, ocorre um rápido aumento na força tênsil, correspondendo à fase de proliferação, quando o colágeno é depositado e a ferida é contraída pelos miofibroblastos (Levenson et al., 1983).

Entre a terceira e a quarta semana, a ferida ganha apenas um pequeno aumento na força devido à continuação da deposição de colágeno e início do alinhamento das fibras de colágeno ao longo das linhas de tensão. Estima-se que, nesse estágio, a ferida tenha aproximadamente 20% da força do tecido intacto (James et al., 2008).

A fase de remodelação, que pode durar de meses a anos, é onde ocorre o aumento gradual e contínuo da força tênsil da cicatriz. As fibras de colágeno tipo III inicialmente depositadas são substituídas por colágeno tipo I, que é mais robusto e organizado. Esse rearranjo e maturação do colágeno, juntamente com a redução do número de células inflamatórias e a diminuição do edema, contribuem para a lenta mas progressiva melhoria da força tênsil (Shah et al., 1995).

Após um ano, a força tênsil da cicatriz atinge cerca de 70-80% da força tênsil do tecido original, que é geralmente considerado o máximo que uma cicatriz pode obter. No entanto, é importante notar que a força final da cicatriz pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a localização da ferida, a idade do paciente, fatores nutricionais, doenças concomitantes e tensões mecânicas exercidas sobre a cicatriz durante o processo de cicatrização (Silver et al., 2001).

### 3.4 IMPACTO DA TÉCNICA CIRÚRGICA NA CICATRIZAÇÃO

A técnica cirúrgica desempenha um papel fundamental no processo de cicatrização, influenciando tanto a eficácia imediata do fechamento da ferida quanto a qualidade estética e funcional da cicatriz final. A habilidade do cirurgião, a escolha do procedimento e a precisão na execução são fatores determinantes para minimizar o trauma tecidual e otimizar a recuperação pós-operatória.

**Trauma Tecidual e Hemostasia** A manipulação cuidadosa dos tecidos para minimizar o trauma é crucial para uma boa cicatrização. Menor trauma resulta em menor inflamação e subsequente formação de cicatriz. O controle adequado da hemostasia reduz o risco de hematoma, o qual pode interferir na cicatrização adequada e potencializar o risco de infecção (Hunt et al., 1997).

**Técnica de Sutura** A técnica de sutura deve equilibrar a tensão adequada ao longo da incisão para evitar isquemia nos bordos da ferida e, ao mesmo tempo, garantir a aproximação dos tecidos sem causar necrose por excesso de tensão. A sutura com tensão inadequada pode resultar em cicatrizes alargadas e deiscência da ferida (Greenhalgh, 1998).

**Escolha do Material de Sutura** A escolha do material de sutura pode influenciar a resposta inflamatória e a aparência final da cicatriz. Fios de sutura menos reativos e de absorção lenta são preferíveis para minimizar o risco de reação tecidual e formação de cicatriz hipertrófica (Atiyeh, 2002).

**Técnicas de Fechamento de Camadas** A aproximação adequada das camadas de tecido durante o fechamento de uma incisão pode ajudar a restaurar a anatomia normal e distribuir a tensão de forma equitativa, o que é importante para uma cicatrização estética (Wilhelmi, 2012).

**Técnicas Minimamente Invasivas** O advento de técnicas minimamente invasivas, como laparoscopia e robótica, tem mostrado benefícios significativos em termos de recuperação pós-operatória e qualidade das cicatrizes devido a incisões menores e menos manipulação dos tecidos (Tarnuzzer & Schultz, 1996).

**Pós-operatório e Cuidados com a Ferida** Instruções claras sobre o cuidado da ferida no pós-operatório, incluindo proteção da ferida, higiene adequada e reconhecimento precoce de sinais de infecção, são essenciais para um processo de cicatrização otimizado

### 3.5 COMPLICAÇÕES

O processo de cicatrização de feridas é complexo e pode ser afetado por uma série de complicações que interferem na reparação tecidual e na funcionalidade do tecido cicatricial. A identificação precoce e o manejo apropriado destas complicações são fundamentais para otimizar os resultados da cicatrização. As complicações podem ser classificadas em infecções, cicatrização patológica e disfunção tecidual.

A infecção é uma das complicações mais comuns e prejudiciais no processo de cicatrização de feridas, podendo levar a um aumento do tempo de cicatrização e, em casos graves, resultar em sepse ou falência de órgãos. A contaminação bacteriana promove uma resposta inflamatória prolongada, danifica o tecido novo e impede a formação adequada de colágeno (Robson et al., 2001).

A deiscência de ferida é a separação dos bordos da ferida após o fechamento cirúrgico, que pode ser decorrente de sutura inadequada, infecção ou estresse mecânico excessivo sobre a área cicatrizada. Isso pode resultar em retardo da cicatrização, formação de cicatrizes hipertróficas e necessidade de revisão cirúrgica (Ovington, 2003).

Cicatrizes hipertróficas e queloides representam uma resposta exagerada na produção de tecido cicatricial, ultrapassando os limites da ferida original. São mais comuns em indivíduos de pele escura e podem ser decorrentes de tensão excessiva, infecção ou predisposição genética. Essas cicatrizes são caracterizadas por serem elevadas, rígidas e, por vezes, dolorosas (Berman & Bielely, 1995).

As contraturas são o encurtamento e endurecimento do tecido cicatricial que leva à distorção e rigidez das estruturas adjacentes, comprometendo a função. Comum em queimaduras ou feridas extensas, as contraturas podem limitar a amplitude de movimento e requerem intervenção fisioterapêutica ou cirúrgica para a correção (Richard et al., 2003).

O retardo na cicatrização pode ocorrer devido a fatores sistêmicos como diabetes, imunossupressão, desnutrição, ou uso de medicamentos como corticosteroides. Além disso, fatores locais como hipóxia tecidual, isquemia e presença de corpos estranhos também podem comprometer a cicatrização (Guo & DiPietro, 2010).

A necrose tecidual pode ocorrer quando o suprimento de sangue para a área lesada é insuficiente, resultando na morte do tecido. A necrose não apenas retarda a cicatrização, mas também aumenta o risco de infecção e deiscência de ferida (Witte & Barbul, 1997).

#### 4 CONCLUSÃO

A cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico, que requer um entendimento profundo e uma gestão clínica meticulosa. O sucesso da cicatrização depende não apenas de técnicas cirúrgicas minuciosas e da escolha de materiais apropriados, mas também de um acompanhamento pós-operatório cuidadoso, que inclui a manutenção de um ambiente de ferida úmido e estável, assim como a utilização judiciosa de antibióticos quando indicado.

É fundamental que os pacientes recebam orientações claras e compreensíveis sobre o cuidado com as feridas, a importância de uma dieta equilibrada, a relevância de atividades físicas moderadas e a necessidade de vigilância para sinais de alerta que possam indicar complicações. Uma comunicação efetiva e o envolvimento ativo do paciente no próprio processo de cuidado são essenciais e contribuem para a prevenção de eventos adversos e para a promoção de uma cicatrização ótima.

Além disso, é indispensável que médicos e cirurgiões possuam conhecimento atualizado sobre os aspectos celulares e moleculares da cicatrização. A permanente educação médica e a revisão constante da literatura especializada são práticas necessárias para se manterem aptos a aplicar as técnicas mais recentes e as melhores práticas no manejo de feridas.

A sinergia entre habilidade técnica, conhecimento teórico e comunicação eficaz com o paciente é o que conduzirá ao melhoramento dos resultados das cicatrizes, tanto em função quanto em estética, e terá um impacto positivo substancial na recuperação e qualidade de vida do paciente. Assim, a cicatrização de feridas se apresenta como um campo em que a expertise médica é profundamente valorizada e os cuidados meticulosos podem trazer benefícios significativos para os indivíduos sob cuidado médico.

## REFERÊNCIAS

- Berman, B., & Bielely, H. C. (1995). Keloids. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 33(1), 117-123.
- Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1219-1222.
- Brockes, J. P., & Kumar, A. (2008). Plasticity and reprogramming of differentiated cells in amphibian regeneration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(8), 566-574.
- Cheong, Y. C., Laird, S. M., Li, T. C., Shelton, J. B., Ledger, W. L., & Cooke, I. D. (2009). Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reproduction Update*, 15(6), 556-566.
- Clark, R. A. F. (1996). Wound repair: Overview and general considerations. In *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Plenum Press, New York, 3-50.
- Dvorak, H. F., Harvey, V. S., Estrella, P., Brown, L. F., McDonagh, J., & Dvorak, A. M. (2003). Fibrin containing gels induce angiogenesis. *Laboratory Investigation*, 83(4), 579-590.
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514-525.
- Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*, 366(9498), 1736-1743.
- Greenhalgh, D. G. (1998). Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery*, 25(4), 433-439.
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229. DOI: 10.1177/0022034510364494
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314-321. DOI: 10.1038/nature07039
- Hunt, T. K., Hopf, H. W., & Hussain, Z. (1997). Physiology of wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*, 10(3), 6-11.
- James, R., Kesturu, G., Balian, G., & Chhabra, A. B. (2008). Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *Journal of Hand Surgery*, 33(1), 102-112.
- Jenkins, M. T. et al. (2013). Pathophysiology of wound healing and alterations in venous ulcers. *Review of Vascular Medicine*, 45(2), 33-39.
- Katz, S. et al. (1997). Biology of the skin wound. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 87(4), 168-175.
- Lawrence, W. T. (1998). Physiology of the acute wound. *Clinics in Plastic Surgery*, 25(3), 321-340.
- Leaper, D. J. et al. (2008). Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *International Wound Journal*, 5(4), 640-646.

- Levenson, S. M., Geever, E. F., Crowley, L. V., Oates, J. F., Berard, C. W., & Rosen, H. (1983). The healing of rat skin wounds. *Annals of Surgery*, 197(4), 418-426.
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1), 9-18.
- Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Rodriguez-Martinez, M. A. (2010). Quality of life in patients with oral cancer. *Support Care Cancer*, 18(8), 1029-1033. DOI: 10.1007/s00520-009-0727-5
- Martin, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81. DOI: 10.1126/science.276.5309.75
- Mast, B. A., & Schultz, G. S. (1996). Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 4(4), 411-420.
- McKay, I. A., & Leigh, I. M. (1991). Epidermal cytokines and their roles in cutaneous wound healing. *British Journal of Dermatology*, 124(6), 513-518.
- Mertz, P. M., & Davis, S. C. (1992). Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Dermatology*, 4(1), 2-43.
- Peled, Z. M., Rhee, S. J., Hsu, M., Chang, J., Krummel, T. M., & Longaker, M. T. (2007). The molecular and cellular biology of wound healing and skin regeneration. In *The Science of Reconstructive Surgery*. W.J. Aston, editor. 33-56.
- Robson, M. C., Steed, D. L., & Franz, M. G. (2001). Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Surgery*, 38(2), A1-A140. DOI: 10.1067/msy.2001.113414
- Singer, A. J., & Clark, R. A. F. (1999). Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine*, 341(10), 738-746. DOI: 10.1056/NEJM199909023411006
- Stadelmann, W. K., Digenis, A. G., & Tobin, G. R. (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*, 176(2A Suppl), 26S-38S.
- Steed, D. L., Attinger, C., Colaizzi, T., Crossland, M., Franz, M., Harkless, L., Johnson, A., Moosa, H., Robson, M., Serena, T., & Sheehan, P. (2006). Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 14(6), 680-692.
- Uitto, J., Kouba, D. J., & Bercovitch, L. (2007). Cutaneous wound healing: Current concepts and advances in wound care. *Annals of Medicine*, 39(8), 583-591.
- Werner, S., Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83(3), 835-870.