
FATORES DE CRESCIMENTO: UM NOVO CONCEITO NO REPARO TECIDUAL

GROWTH FACTORS: A NEW CONCEPT IN TISSUE REPAIR

Ana Paula Levorato¹

Mariely Bondezan²

Natália M. S. Fumegali³

Mylene Cristina Dornellas da Costa⁴

RESUMO

Os fatores de crescimento são substâncias presentes no nosso organismo que possuem uma função coadjuvante no processo de cicatrização e reparo tecidual, atuando na angiogênese e fibrogênese. Seu uso foi inserido na indústria cosmética partindo do princípio de que o processo de reparação tecidual na cicatrização se assemelha ao princípio do envelhecimento. Este artigo reuniu informações científicas a respeito da origem, função e caracterização dos fatores de crescimento, bem como a maneira como eles são utilizados no ramo da estética, sendo possível observar seu papel no envelhecimento cutâneo assim como na cicatrização, efeitos positivos na quimiotaxia celular e na proliferação de células epiteliais e fibroblastos. Entretanto, observa-se a necessidade de pesquisas mais aprofundadas acerca de seu benefício terapêutico e consequentemente estético, assim como possíveis efeitos colaterais a curto e longo prazo.

171

Palavras-chave: Fatores de crescimento. Angiogênese. Tratamentos estéticos.

ABSTRACT

Growth factors are substances present in our body that have a supporting function in the healing process and tissue repair, acting on angiogenesis and fibrogenesis. Its use was inserted in the cosmetic industry assuming that the process of tissue repair in healing resembles the principle of aging. This article gathered scientific information about the origin, function and characterization of growth factors, as well as the way they are used in the aesthetic field, and it is possible to observe its role in skin aging as well as in cicatrization, positive effects on cellular chemotaxis and proliferation of epithelial cells and fibroblasts. However, there is a need for further research on its

¹ Acadêmica do Programa de Pós-Graduação Latu-sensu em Cosmetologia Clínica - Centro Universitário Filadélfia (Unifil), Londrina – Paraná.

² Acadêmica do Programa de Pós-Graduação Latu-sensu em Cosmetologia Clínica - Centro Universitário Filadélfia (Unifil), Londrina – Paraná.

³ Acadêmica do Programa de Pós-Graduação Latu-sensu em Cosmetologia Clínica - Centro Universitário Filadélfia (Unifil), Londrina – Paraná.

⁴ Farmacêutica, Mestre em Biotecnologia, Coordenadora e Docente do Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmética e Docente do Programa de Pós-Graduação Estética Corporal e Facial do Centro Universitário Filadélfia - Unifil, Londrina PR. Coordenadora e Docente do Programa de Pós-Graduação Cosmetologia Clínica do Centro Universitário Filadélfia - Unifil, Londrina PR

therapeutic and consequently aesthetic benefit, as well as possible short- and long-term side effects.

Key-words: Growth factors. Angiogenesis. Treatments.

INTRODUÇÃO

A busca por rejuvenescer é datada desde a antiguidade. Povos de diversas etnias históricas buscavam substâncias místicas que tivessem o poder de reverter o envelhecimento e prolongar a vida (MURAD, 2012).

A partir do momento do nosso nascimento, iniciamos um processo gradual, pessoal e intransferível a todos os indivíduos, envelhecer. Apesar disto existem maneiras e métodos eficazes para que possamos retardar o envelhecimento cutâneo que tanto nos incomoda (FERREIRA, 2013).

O Brasil está entre os 10 países do mundo com o maior consumo de cosméticos. Atestando o exposto, as empresas mundiais buscam cada vez mais aperfeiçoar a utilização e eficácias de produtos cosmético no mercado. Isto inclui a eficiência do produto como um todo, princípios ativos, veículo, interação com a pele, eficiência da dose, tudo visando a entrega de bons dermocosméticos para diferentes disfunções estéticas. (ZYCHAR, 2016).

Os fatores de Crescimento aparecem como importantes proteínas no processo de reparo tecidual. Atuam como sinalizadores químicos no interior das células e entre elas. Existem vários FC atuantes em diferentes tipos de células, outros que atuam em células específicas. Após o surgimento de uma lesão tecidual, há uma ação sinérgica entre eles afim de iniciar o reparo tecidual ou cicatrização. Conforme envelhecemos, nossas células apresentam um déficit de produção de fatores de crescimento, com a carência destas proteínas os sinais do envelhecimento cutâneo são evidenciados. Desta forma, produtos cosméticos contendo tais substâncias em sua composição, acabam por terem resultados benéficos para o rejuvenescimento cutâneo. (BORGES, 2016).

O presente estudo teve por objetivo, elucidar a inserção dos fatores de crescimento na indústria cosmética, bem como apresentar sua efetividade e ação nas disfunções estéticas.

DESENVOLVIMENTO

Os primeiros fatores de crescimento (F.C) estudados, a saber, o Fator de Crescimento de Nervo (NFG) e o Fator de Crescimento Epidermal (EGF); foram descobertos acidentalmente em 1986 por Stanley Cohen durante um estudo com venenos de cobra. Essa descoberta lhe garantiu anos mais tarde um prêmio Nobel de Medicina. (ZELANIS, 2012)

Com o decorrer dos anos, também acidentalmente, outros fatores de crescimento foram sendo descobertos, como por exemplo, o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), em 1989 (GOMES, 2013).

Esses fatores são encontrados normalmente em nosso corpo no processo de cicatrização, porém atualmente para seu uso na indústria, eles são obtidos por meio de engenharia genética (biotecnologia) nas bactérias *Escherichia Coli* e também através da técnica de centrifugação de plasma. (PIATTI, 2017)

Somente em 1994 foram liberadas patentes cosméticas contendo os fatores de crescimento para uso tópico. O FDA (Food and Drug Administration) somente liberou o uso de tais substâncias por se tratarem de moléculas encontradas naturalmente em nosso organismo (SILVA, 2014).

173

FATORES DE CRESCIMENTO E REPARO TECIDUAL

Fatores de crescimento (F.C) são proteínas que fazem parte de uma rede de mecanismos presentes no processo de cicatrização tecidual. São produzidos temporariamente em resposta ao estímulo externo e atuam por ligação a receptores celulares. São produzidos e secretados por muitos tipos de células do corpo e da pele, incluindo fibroblastos, queratinócitos e melanócitos. Eles desempenham papel importante no processo de regulação celular, tal como proliferação, migração, diferenciação celular, metabolismo e também agem estimulando a angiogênese, fibrogênese e crescimento vascular (MITCHELL et al., 2012; MASI, 2015).

A principal atividade dos fatores de crescimento é estimular a função dos genes de controle do crescimento, ou seja, ele é a proteína que quando ligada á célula determina sua divisão. Os genes que levam ao aumento da proliferação

celular são chamados de proto-oncogenes, se essa célula sofre alguma mutação, o fator de crescimento é produzido de modo excessivo propiciando a formação de tumores (oncogênese) (MITCHELL et al., 2012).

Existe uma vasta lista de fatores de crescimento (F.C) e suas famílias, porém os mais importantes para cicatrização e para o ramo da estética são: fator de crescimento epitelial (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador Beta (TGF- β), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (XIE et al., 2013; KUTLU et al., 2013).

- Fator de crescimento epitelial (EGF): produzido por macrófagos, glândulas salivares e queratinócitos que desempenha um papel importante na manutenção da homeostase tecidual, uma vez que facilita a regeneração de células epidérmicas e desempenha papel essencial no processo de cicatrização cutânea (TRAVI-CARNEIRO, 2013; RABER-DURLACHER, 2013).

- Fator de crescimento de Transformação (TGF- β): Produzido por macrófagos, queratinócitos e outras células. A superfamília TGF- β compreendem os TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3. O de maior importância para a infiltração de neutrófilos é o TGF- β 1 liberado das plaquetas em grandes quantidades imediatamente após a lesão. O TGF- β 1 exerce função quimioatraente para neutrófilos, macrófagos e fibroblastos. (VIEIRA, 2011).

- Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF): Pertence a um grupo de glicoproteínas da qual fazem parte o fator de crescimento placentário (PGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, sendo o VEGF-A ou apenas VEGF o mais estudado e compreendido. Potente indutor da permeabilidade, mitógeno (angiogênese) e proliferador de células endoteliais, desempenha um papel importante na cicatrização de feridas e na regeneração dos tecidos (TRAVI-CARNEIRO, 2013; CAPP, 2009)

- Fator de crescimento Plaquetário (PDGF): Esta família de inclui PDGF-AA, PDGF-AB, PDGFBB, PDGF-CC e PDGF-DD. Produzido por células endoteliais, macrófagos, plaquetas e queratinócitos, tem a função quimioatraente favorecendo o início da resposta inflamatória (contração da ferida e reorganização da matriz extracelular). Promove a síntese de colágeno e proteoglicanos, além de induzir a

proliferação de fibroblastos (BARRIENTOS, 2014; TRAVI-CARNEIRO, 2013; VIEIRA, 2011).

- Fator de crescimento fibroblástico (FGF): é secretado por macrófagos, mastócitos, células endoteliais e fibroblastos. O FGF possui uma família que inclui os FGF de 1 a 23 sendo as duas formas principais o FGF-1 ou FGFa (ácido) e o FGF-2 ou FGFb (básico). O FGFb é expresso em vários tecidos. Ele desempenha papéis abrangentes, como migração e proliferação celular além de angiogênese e contribuir para a formação de tecido de granulação bem vascularizado e de alta qualidade. A aplicação local de FGFb pode promover reparo dérmico e epidérmico. O FGFb tem efeitos únicos na cicatrização de feridas que não podem ser replicados por outros membros da família FGF (OKABE, 2013; TRAVI-CARNEIRO, 2013).

- Fator de crescimento de queratinócitos (KGF): Produzido por fibroblastos, o KGF tem a função de estimular a migração, proliferação e diferenciação dos queratinócitos (MITCHELL et al., 2012).

Quando ocorre uma lesão no nosso corpo, o organismo prontamente começa uma cascata de processos para o reparo dessa ferida, chamado: cicatrização. A literatura divide esses processos em cinco fases: (BORGES, 2016; LANGE, 2017)

- Coagulação: Sucede imediatamente após a lesão com a intensa agregação plaquetária e tamponamento. (BORGES, 2016).

- Inflamação: Faz a migração sequencial das células para a ferida, facilitando mediadores bioquímicos que aumentam a permeabilidade vascular, dando passagem de elementos celulares para a área da lesão. Nessa fase há liberação de proteínas, lipídios, ácidos, aminas vasoativas e atração de células como leucócitos, macrófagos, mastócitos e linfócitos. Com essas células presentes no local da ferida há estímulo de fatores de crescimento já que muitos deles são produzidos por elas. (BORGES, 2016; LANGE, 2017).

- Proliferação: Se caracteriza pela formação de tecido de granulação dando início a formação da cicatriz. Com a liberação de fatores de crescimento pelos macrófagos, a matriz extracelular vai sendo substituída por tecido conjuntivo. (BORGES, 2016; LANGE, 2017).

- Contração da ferida: Ocorre diminuição de parte ou de toda a área da ferida que esteve aberta (fechamento), ocorre de dentro para fora (BORGES, 2016).
- Remodelamento: Tentativa da recuperação da estrutura tecidual normal. Os fibroblastos depositam grande quantidade de colágeno, com diminuição de até 20% do tamanho da cicatriz. (BORGES, 2016; MITCHELL, 2012).

Como podemos ver, os fatores de crescimento estão presentes ali, desde o início fazendo parte desse processo de reparação tecidual, mas claro que eles não são as únicas substâncias/estruturas envolvidas nisso. Para que haja uma cicatrização com sucesso e qualidade é preciso a participação e o funcionamento de outras estruturas, como por exemplo a matriz extra celular que precisa estar intacta para poder fazer com perfeição as interações entre as células assim como regular a movimentação, proliferação e diferenciação celular, além de funcionar como um reservatório para os fatores de crescimento (MITCHELL et al., 2012). A angiogênese, outro fator importantíssimo, que está presente desde o começo do processo, consistindo no desenvolvimento de novos vasos a partir de vasos pré-existentes (vênulas). Ela é essencial para a cura nos locais lesionados e envolve uma série de fatores de crescimento como VEGF e FGF. Ainda na pele, a ativação dos fibroblastos são de suma importância, pois são atraídos e guiados para o local certo por meio de fatores de crescimento como o PDGF, FGF e TGF, onde ali sintetizam proteínas do tecido conjuntivo na qual posteriormente são modificados e remodelados sendo essenciais na cicatrização de feridas (MITCHELL, 2012; LANGE, 2017).

176

FATORES DE CRESCIMENTO EM COSMÉTICOS

Os F.C tiveram sua inserção nos cosméticos baseando-se que o processo de envelhecimento cutâneo se assemelha com o da cicatrização de feridas. A cicatrização consiste em uma cascata de eventos celulares e moleculares, além de fenômenos bioquímicos e fisiológicos buscando a reconstituição do tecido lesado (MALERICHI, 2014).

Com os passar dos anos o tecido cutâneo passa por mudanças significativas na composição estrutural e nos processos bioquímicos, acarretando alterações em

sua arquitetura. De modo geral as modificações da estrutura da pele se evidenciam a partir dos 30 anos. Ocorre diminuição da proliferação celular e do aporte sanguíneo comprometendo a nutrição tecidual, resultando em atrofia, diminuição da espessura da pele, ressecamento, flacidez, alterações vasculares e surgimento de rugas. Em cortes histológicos pode-se observar um achatamento na junção dermo epidérmica, diminuição do número de células de defesa e desorganização da camada basal. Na derme, ocorre perda de elasticidade, enrijecimento das fibras colágenas, diminuição de proteínas e das células de sustentação (BORGES, 2016; MAUAD, 2012; SANTOS, 2013).

Os fatores de crescimento surgem então como proteínas reguladoras e mediadores biológicos naturais no processo de reparo e regeneração tecidual. Por consequência, a utilização de substâncias que estimulem a produção de variadas células tais como fibroblastos, células vasculares, células epiteliais entre outras, se faz muito satisfatório na cicatrização e conseqüentemente no envelhecimento cutâneo (SILVA, 2014; MALERICHI, 2014).

O uso tópico dos fatores em cosméticos é indicado em todos os tratamentos estéticos onde se busque a regeneração dos tecidos através do processo de cicatrização, tais como: pós aplicação de peeling químico, laser, tratamento de estrias, micro-agulhamento entre outros (PIATTI, 2017).

Pode ser observado os fatores de crescimento mais utilizados na indústria cosmética e suas funções como:

- Fator de crescimento de Fibroblastos: Ativa Fibroblastos, angiogênese, induz síntese de colágeno
- Fator de Crescimento derivado de plaquetas: Induz migração de fibroblastos, induz a mitose de fibroblastos, produção de matriz
- Fator de Crescimento Transformador β 1: Induz queratinócitos, Fibroblastos e migração de macrófagos e angiogênese. Inicia a síntese de colágeno e fibronectina; modula a degradação de proteínas da matriz
- Fator de Crescimento Transformador β 2: Induz queratinócitos, fibroblastos e migração de macrófagos, inicia colágeno e síntese de fibronectina

ESTUDOS DE ASSOCIAÇÕES EM TRATAMENTOS ESTÉTICOS

Estrias: Estudo realizado por Cosme et al. (2015) na UNICEUB em Brasília, avaliou os resultados da técnica de micropuntura associada a fatores de crescimento para tratamento de estrias.

Através deste estudo pode-se observar mudança significativa no tamanho e relevo das estrias, resultantes da puntura realizada por microagulhas que favoreceram a permeação de fatores de crescimento. Os F.C utilizados no estudo foram IGF (formação de novas células cutâneas e colanogênese) e o EGF (regenerador epidérmico). Além disso, os F.C iniciam o processo de remodelação da cicatriz, trocando o tecido danificado por novo (COSME, 2015).

Rejuvenescimento: Em estudo realizado na Korea em 2013, Kim (2014) avaliou os efeitos de 33 recombinantes humanos através de ensaios em fibroblastos dérmicos, onde se incluía os fatores de crescimento para a produção de colágeno tipo I e hialuronato. Pode-se observar que diversos F.C tais como PDGF-AA, PDGF-BB, EGF, FGFb, e TGF-b1, estimulam síntese do colágeno tipo I. De modo mais evidente, o TGF-b1 aparece como potente produtor de colágeno e inibidor de metaloproteinase, responsável pela degradação da matriz extra celular. Além disso, o PDGF apresenta resultado positivo na proliferação de fibroblastos e matriz extra celular.

Ainda nesse estudo, Kim (2014) relatou a improvável permeação dos F.C através do extrato córneo (via folicular, glandular e pele comprometida) de modo a causar efeitos biológicos, mesmo se tratando de moléculas hidrofílicas grandes. A aplicação de fatores de crescimento apresenta um destaque na reversão dos sinais do envelhecimento da pele, reduzem linhas de expressão, rugas e aumentam a síntese de colágeno dérmico.

Terapia Capilar: Na terapia capilar o FGF-a ficou conhecido pela replicação de células endoteliais e a neovascularização do local. Entre suas propriedades destaca-se a angiogênese, o seu efeito quimiotático (locomoção orientada das células) e mitogênico (proliferação celular de fibroblastos e células endoteliais) (KIM, 2014).

Os fatores de crescimento não agem apenas melhorando a nutrição e a vasodilatação, eles agem na região do bulbo capilar onde se encontra um reservatório de células tronco nos quais se comunicam com a matriz celular impulsionando a fase proliferativa do pelo. O VEGF atua direta e exclusivamente no endotélio vascular, tratando-se de um importante medidor de angiogênese, atuando basicamente no ciclo germinativo do pelo, além de impedir apoptose endotelial induzida, decorrente da privação nutricional (BOMBACINE, [2016?]).

Também foi constatado que VEGF acelera o crescimento capilar e aumenta a espessura do fio por estimular a angiogênese e o TGF- β também apresentou atividade no aglutinamento de células tronco originando nova unidade folicular (KIM, 2014).

Em 2014, Uebel realizou estudo com 20 pacientes masculinos com calvície, onde foram observados os resultados do transplante capilar com a utilização de unidades foliculares embebidas em fatores de crescimento. Os fatores de crescimentos utilizados foram obtidos através do plasma autólogo do paciente. Neste estudo, os resultados foram satisfatórios e indicaram um maior rendimento de unidade folicular na região, além de aumentar a densidade capilar da região tratada. (UEBEL, 2014)

Já em estudo feito por Bombacine na Universidade Tuiuti sobre associação de fatores de crescimento no tratamento da alopecia androgenética, os resultados não foram muito significativos devido ao grau de acometimento e a dificuldade de tratamento. Porém observou-se o crescimento de alguns novos folículos e diminuição na queda dos fios. (BOMBACINE, [2016?])

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE CRESCIMENTO

Masi (2015) realizou um estudo usando fatores de crescimento para cicatrização de feridas em rata. Nesse estudo foi utilizado nos ferimentos fator de crescimento isolado e fatores de crescimento associados. O resultado disso foi que o uso de vários fatores de crescimento em relação ao uso deles isolados, acelerou o processo de cicatrização e maturação da ferida, desenvolveu maior atividade angiogênica e aligeirou a fibroplasia e a deposição de colágeno tipo I.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos têm surgido relatando resultados favoráveis e muito satisfatórios através do uso de diversos tipos de fatores de crescimento em disfunções estéticas. Seu papel no envelhecimento cutâneo assim como na cicatrização, demonstraram efeitos positivos na quimiotaxia celular e na proliferação de células epiteliais e fibroblastos.

O uso de fatores de crescimento na estética pode ser considerado algo relativamente novo levando em conta tantos ativos e substâncias que são utilizadas nesse ramo há anos. Desse modo, ainda há um número limitado de estudos havendo necessidade de pesquisas mais aprofundadas para saber mais de seus pontos positivos, assim como possíveis efeitos colaterais a curto e longo prazo que o uso dessas substâncias podem nos oferecer. Sua utilização deve sempre ser feita por profissionais habilitados e capacitados para trabalhar com os mesmos.

180

REFERÊNCIAS

BARRIENTOS, Stephan et al. Clinical Application of Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. **Wound Repair Regen.**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 569–578, 2014. DOI:10.1111/wrr.12205.

BOMBACINI, Adrieli Soares; LUBI, Neiva. **Estudo de caso: Microagulhamento e fator de crescimento & peptídeo associados no tratamento de alopecia androgenética.** [2016?]. Disponível em: <https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/estudo-de-caso-microagulhamento-e-fator-de-crescimento-peptideo-associados-no-tratamento-de-alopecia-androgenetica.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2019.

BORGES, Fabio dos Santos. **Dermato-Funcional: Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas.** 2 ed. São Paulo: Phorte, 2010.

BORGES, Fabio dos Santos; SCORZA, Flávia Acedo. **Terapêutica em Estética: conceitos e técnicas.** São Paulo: Phorte, 2016.

CAPP, Clarissa. **Expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de seus receptores (VEGFR 1 e 2) em amostras de tecido tireoideano de pacientes com carcinoma medular de tireóide.** 2009. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

CARAMORI, Gisele Cristina; PIATTI, Isabel Luiza; TOZO, Fabiana. A ação de fatores de crescimento celular – gf cicatrização de pós-operatório de cirurgia plástica. **Revista Científica Posteriori**, [s.l.], edição 3, 2017.

COSME, Larissa Veloso, MILAGRES, Bruno Silva; CHAVES, Pedro Henrique Veloso. **Micropuntura com fatores de crescimento no tratamento de estrias abdominais**: um estudo experimental acerca da biomedicina estética. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015.

GOMES, Luana Pimenta. **Avaliação dos fatores de crescimento endotelial vascular VEGF e de seus principais receptores VEGF-1 e -2 no processo de cicatrização com influência da radioterapia em ratos da linhagem Winstar**. 2013. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina de São Paulo, 2013.

INSTITUTO VENCER O CÂNCER. **Mutações**. Disponível em: <https://www.vencerocancer.org.br/cancer/o-que-e/mutacoes/>. Acesso em: 12 jul. 2018.

KIM, M. S.; SONG, H. J.; LEE, S. H.; LEE, C. K. Comparative study of various growth factors and cytokines on type I collagen and hyaluronan production in human dermal fibroblasts. **J. Cosmet. Dermatol.**, Daejeon, Korea, v.13, p. 44–51, 2014.

181

KUTLU, A. K.; ÇEÇEN, D.; GÜRGEN, S. G.; SAYIN, O.; ÇETIN, F. A Comparison Study of Growth Factor Expression Following Treatment with Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Saline Solution, Povidone- Iodine, and Lavender Oil in Wound Healing. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], p.1-9, 2013.

LANGE, Angela. **Fisioterapia dermatofuncional aplicada à cirurgia plástica**. 2 ed. Curitiba: Vitória Gráfica & Editora, 2017.

MANDELBAUM, S.H., Di Santis, E.P., Mandelbaum, M.H.S.A. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.78, n.4, jul./ ago. 2003.

MASI, Elen Carolina David João de. **A influência de fatores de crescimento na cicatrização de feridas cutâneas em ratos**. 2015. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências de Saúde) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

MAUAD, Raul. **Estética e Cirurgia Plástica**: Tratamento no Pré e Pós Operatório. 4.ed. São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2012.

MITCHELL, Richard N. et al. **Fundamentos de Robbins & Cotran**: patologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

OKABE, Keisuke et al. Wound Treatment Using Growth Factors. **Modern Plastic Surgery**, [s.l.], v. 3, p. 108-112, 2013.

PIATTI, Isabel Luiza; LANGE, Angela Nodari ; CARAMORI, Gisele Cristina ; ALTVATER, Marcela ; BLACHECHEN, Tatiana Schafranski. Terapia tópica com fatores de crescimento celular no processo de cicatrização dos tecidos. **Revista Científica Posteriori**, edição 3, 2017.

RABER-DURLACHER, Judith E. et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 21, p. 343-355, 2013.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins** : patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

S. MALERICH, D. Berson, Next generation cosmeceuticals: the latest in peptides, growth factors, cytokines, and stem cells. **Dermatol. Clin.**, [s.l.], v. 32, p. 13-21, 2014.

SANTOS, Isabela Maria Lima. **Abordagem fisioterapêutica no envelhecimento facial**. 2013. Disponível em: http://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/19/48_-_Abordagem_fisioterapYutica_no_envelhecimento_facial.pdf. Acesso em: 20 mar. 2019.

182

SILVA, Benta Maria Ferreira; BOLDA, Jocelia Maria; FRANÇA, Ana Julia van Borell du Vernay. **Uso de Fatores de Crescimento em Produtos Cosméticos para o Envelhecimento Cutâneo**. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Benta%20da%20Silva,%20Jocelia%20Bolda.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2019.

TRAVI-CARNEIRO, Maria Cristina; CARNEIRO-TRAVI, Maria Isabel; BOBK, Patricia Martins. Fatores de crescimento na cicatrização de úlceras diabéticas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [s.l.], ano 11, n. 38, out./ dez. 2013.

UEBEL, Carlos Oscar; MARTINS, Pedro Djacir Escobar; SILVEIRA, Jorge Augusto Moojen da; GAZZALLE, Anajara. Megassessões de unidades foliculares e fatores de crescimento plaquetário. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, São Paulo, v. 28, n.1, jan./ mar. 2013.

VIEIRA, Amanda Carla Quintas de Medeiros et al. Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceutica para o cuidado antienvhecimento. **Rev. Bras. Farm.**, [s.l.], v. 92, n. 3, p. 80-89, 2011.

ZELANIS, André. Abordagens sistêmicas em toxicologia: Perspectivas e implicações de metodologias ômicas no estudo de toxinas de venenos de serpentes. **Estud. Biol., Ambiente Divers.**, [s.l.], v. 34, n. 83, p. 143-147, jul./dez. 2012.