

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa** realizado pelo(s) aluno(s) Marcos Noronha Fortes e João Pedro Borghi Moreira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

João Pedro Borghi Moreira

Marcos Noronha Fortes

**Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de
feridas: revisão integrativa**

São Paulo

2024

João Pedro Borghi Moreira

Marcos Noronha Fortes

**Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de
feridas: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Débora
Driemeyer Wilbert

São Paulo
2024
João Pedro Borghi Moreira
Marcos Noronha Fortes

**Utilização de Matriz de Estômago Ovíno para tratamentos de
feridas: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Orientador

Profa. Ma. Clara Rodrigues

Avaliador

Prof. Dr. Igor Renato Louro Bruno de Abreu

Avaliador

F845u Fortes, Marcos Noronha.
Utilização de matriz de estômago ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa / Marcos Noronha Fortes, João Pedro Borghi Moreira – São Paulo, 2024.
29 p. : il., color.
Orientadora: Débora Driemeyer Wilbert.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Matriz de estômago ovino. 2. Feridas. 3. Matriz extracelular descelularizada. I. Moreira, João Pedro Borghi. II. Wilbert, Débora Driemeyer, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 636.089

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

Conceito Final

Marcos Noronha Fortes, João Pedro Borghi Moreira, Débora Driemeyer Wilbert. *Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Introdução: Diversos tipos de biomateriais baseados em matrizes extracelulares são aplicados na regeneração tecidual, mas ainda existem desafios a serem superados quanto à aplicabilidade desses materiais, como a rejeição desses compostos e a dificuldade de produção. A matriz de estômago ovino apresentou baixa imunogenicidade e alta capacidade regenerativa, auxiliando no processo de cicatrização e no tratamento de ferimentos. Isso se relaciona com o processo de produção desse material, onde há descélularização e retirada de partículas imunogênicas. Essas características levaram profissionais da saúde a utilizarem a citada matriz e registrarem as experiências, sendo aplicada desde a cicatrização de ferimentos até o tratamento de fístulas. **Objetivo:** Analisar a utilização da matriz de estômago ovino no tratamento de feridas em seres humanos. **Métodos:** Revisão integrativa, descritiva com busca sistemática da literatura que relatou o uso da matriz de estômago ovino (MEO) no tratamento de ferimentos. Foram utilizados 25 artigos, sendo a amostra final composta por 12 deles que seguiam os critérios de inclusão, tipos de delineamento, aplicação em seres humanos, anos e abordarem dados referentes às feridas do estudo. **Resultados e discussão:** Dos 12 trabalhos analisados, o número total de feridas foi 1319 em 958 pacientes. Dos casos que relataram, a média total de fechamento foi de 7,85 semanas e menor tempo médio de fechamento de 1 semana, no maior estudo realizado. A média das medianas do tempo de fechamento foi de 9,7 semanas. **Conclusão:** Os estudos realizados demonstraram vantagens da utilização da Matriz de Estômago Ovino em diversos cenários terapêuticos com aceleração do processo de formação do tecido de granulação, tempo de fechamento da lesão e diminuição dos custos em relação à utilização de outras matrizes extracelulares. Foi observado facilidade na aplicação e manejo terapêutico. A falta de padronização para aplicação dessa matriz e os diferentes parâmetros utilizados para cada intervenção ainda exigem mais estudos sobre o tema e diretrizes bem estabelecidas para sua utilização rotineira. **Palavras-chaves:** matriz de estômago ovino; feridas; ferimentos; matriz extracelular descélularizada.

ABSTRACT

Background: Various types of biomaterials based on extracellular matrices are used in tissue regeneration, but challenges remain regarding the applicability of these materials, such as rejection of these compounds and production difficulties. The ovine forestomach matrix has shown low immunogenicity and high regenerative capacity, aiding in the healing process and treatment of wounds. This is related to the production process of this material, where decellularization and removal of immunogenic particles occur. These characteristics have led healthcare professionals to use the matrix and document their experiences, applying it from wound healing to the treatment of fistulas. The objective of this study was to analyze the use of the ovine forestomach matrix in the treatment of wounds in humans. **Methodology:** An integrative, descriptive review with a systematic search of the literature that reported the use of the ovine forestomach matrix (OFM) in wound treatment. A total of 25 articles were reviewed, with a final sample of 12 that met the inclusion criteria, study design types, application in humans, years, and wound-related data from the study. **Results and Discussion:** Among the 12 studies analyzed, the total number of wounds was 1,319 in 958 patients. In cases that reported healing times, the average closure time was 7.85 weeks, with the shortest average closure time being 1 week, observed in the largest study. The median closure time was 9.7 weeks. **Conclusion:** The studies conducted demonstrated the advantages of using the Ovine Forestomach Matrix in various therapeutic settings, with accelerated granulation tissue formation, reduced wound closure time, and lower costs compared to other extracellular matrices. The application and therapeutic management were found to be straightforward. However, the lack of standardization for the application of this matrix and the differing parameters used in each intervention call for further research and well-defined guidelines for routine use.

Keywords: ovine forestomach matrix; wounds; injuries; decellularized extracellular matrix.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4 CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	27

RESUMO

Introdução: Diversos tipos de biomateriais baseados em matrizes extracelulares são aplicados na regeneração tecidual, mas ainda existem desafios a serem superados quanto à aplicabilidade desses materiais, como a rejeição desses compostos e a dificuldade de produção. A matriz de estômago ovino apresentou baixa imunogenicidade e alta capacidade regenerativa, auxiliando no processo de cicatrização e no tratamento de ferimentos. Isso se relaciona com o processo de produção desse material, onde há descelularização e retirada de partículas imunogênicas. Essas características levaram profissionais da saúde a utilizarem a citada matriz e registrarem as experiências, sendo aplicada desde a cicatrização de ferimentos até o tratamento de fístulas. O objetivo deste estudo foi analisar a utilização da matriz de estômago ovino no tratamento de feridas em seres humanos.

Metodologia: Revisão integrativa, descritiva com busca sistemática da literatura que relatou o uso da matriz de estômago ovino (MEO) no tratamento de ferimentos. Foram utilizados 25 artigos, sendo a amostra final composta por 12 deles que seguiam os critérios de inclusão, tipos de delineamento, aplicação em seres humanos, anos e abordarem dados referentes às feridas do estudo. **Resultados e discussão:** Dos 12 trabalhos analisados, o número total de feridas foi 1319 em 958 pacientes. Dos casos que relataram, a média total de fechamento foi de 7,85 semanas e menor tempo médio de fechamento de 1 semana, no maior estudo realizado. A média das mediana do tempo de fechamento foi de 9,7 semanas. **Conclusão:** Os estudos realizados demonstraram vantagens da utilização da Matriz de Estômago Ovino em diversos cenários terapêuticos com aceleração do processo de formação do tecido de granulação, tempo de fechamento da lesão e diminuição dos custos em relação à utilização de outras matrizes extracelulares. Foi observado facilidade na aplicação e manejo terapêutico. A falta de padronização para aplicação dessa matriz e os diferentes parâmetros utilizados para cada intervenção ainda exigem mais estudos sobre o tema e diretrizes bem estabelecidas para sua utilização rotineira.

Palavras-chaves: matriz de estômago ovino; feridas; ferimentos; matriz extracelular descelularizada.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. marcosnoronha4@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. joao.jp25@hotmail.com

³ Professor Orientador. Professora Doutora, Universidade Santo Amaro -SP – dwilbert@prof.unisa.br

ABSTRACT

Background: Various types of biomaterials based on extracellular matrices are used in tissue regeneration, but challenges remain regarding the applicability of these materials, such as rejection of these compounds and production difficulties. The ovine forestomach matrix has shown low immunogenicity and high regenerative capacity, aiding in the healing process and treatment of wounds. This is related to the production process of this material, where decellularization and removal of immunogenic particles occur. These characteristics have led healthcare professionals to use the matrix and document their experiences, applying it from wound healing to the treatment of fistulas. The objective of this study was to analyze the use of the ovine forestomach matrix in the treatment of wounds in humans. **Methodology:** An integrative, descriptive review with a systematic search of the literature that reported the use of the ovine forestomach matrix (OFM) in wound treatment. A total of 25 articles were reviewed, with a final sample of 12 that met the inclusion criteria, study design types, application in humans, years, and wound-related data from the study. **Results and Discussion:** Among the 12 studies analyzed, the total number of wounds was 1,319 in 958 patients. In cases that reported healing times, the average closure time was 7.85 weeks, with the shortest average closure time being 1 week, observed in the largest study. The median closure time was 9.7 weeks. **Conclusion:** The studies conducted demonstrated the advantages of using the Ovine Forestomach Matrix in various therapeutic settings, with accelerated granulation tissue formation, reduced wound closure time, and lower costs compared to other extracellular matrices. The application and therapeutic management were found to be straightforward. However, the lack of standardization for the application of this matrix and the differing parameters used in each intervention call for further research and well-defined guidelines for routine use.

Keywords: ovine forestomach matrix; wounds; injuries; decellularized extracellular matrix.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de biomateriais baseados em matrizes extracelulares são amplamente empregados para o reparo de tecidos moles, visto sua capacidade regenerativa.¹ A cicatrização de ferimentos é um processo possibilitado pela conexão da matriz extracelular com as células, de maneira a coordenar o crescimento, a migração e diferenciação celular, além da produção de mais matriz.²

A matriz de estômago ovino (MEO) é uma matriz extracelular descelularizada isolada do estômago anterior (retículo, rúmen e omaso) de ovelhas jovens (<12 meses) e compreende à camada tecidual da submucosa, que passa por descelularização, liofilização e esterilização terminal.³

O processo de produção desse material é fundamental para ultrapassar dificuldades intrínsecas à utilização de um composto não nativo, a exemplo da biocompatibilidade e biodegradabilidade. Para isso, a matriz passa por um processo de descelularização, onde células e moléculas imunogênicas são largamente removidas, enquanto as proteínas estruturais, como o colágeno, e macromoléculas, a exemplos de glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos, são preservadas.² MEO contém mais de 150 proteínas, incluindo elastina, fibronectina, glicosaminoglicanos, proteínas antibacterianas (catelicidina e β -defensina) e fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento derivado das plaquetas; além de ter evidenciado capacidade de recrutar células estromais mesenquimais, estimular proliferação celular, angiogênese e vasculogênese, modulando proteases das feridas.^{4,5}

Sabe-se que matriz extracelular é um substrato conhecido amplamente, sendo a MEO um bom meio de obter um biomaterial funcional com maiores dimensões, dada a facilidade de obtenção pelo amplo volume desse componente no estômago de ovinos. Também há segurança na aplicação e utilização da matriz de estômago ovino, com baixo risco a patógenos virais e príons. Esse material pode ficar no corpo humano cerca de 1-2 meses, sendo relativamente inerte imunologicamente, resistentes à adesão e encapsulamento. Durante esse período, há degeneração da matriz por proteases celulares e, concomitantemente, fibroblastos residentes produzem uma nova matriz endógena. Enquanto há matriz exógena, células locais conseguem se aderir e passar por processo de diferenciação na matriz, em meio a trocas de sinalizações com essas células locais, o que culmina no preenchimento do tecido até então deficitário. Outro efeito significativo da matriz é o estímulo ao rápido processo de revascularização, induzido pela liberação de fatores estimuladores e moléculas de adesão, promovendo a proliferação de células endoteliais remanescentes de vasos nativos.⁶

A produção dessa matriz envolve um processo chamado fluxo osmótico transmural selado, onde um gradiente osmótico é utilizado para atrair soluções detergentes, auxiliando na delaminação das camadas e na descelularização do tecido. Durante o processo de produção, moléculas secundárias, que auxiliam nos processos de regeneração tecidual podem ser adicionadas à matriz, aumentando a capacidade regenerativa e a funcionalidade desse material. A US Food and Drug

Administration liberou o uso da matriz de estômago ovino para aplicações dérmicas, o que inclui os ferimentos crônicos.^{6,7}

Os componentes da matriz extracelular, em sua maioria, são homogêneos, permitindo a utilização, após processamento, com mínima resposta inflamatória do hospedeiro. A estrutura com fibronectina, colágeno, laminina, glicosaminoglicanos e fatores de crescimento bioativos fornece um sítio para migração, diferenciação e proliferação das células locais. Isso baseou o uso da MEO para o auxílio do tratamento de regeneração de tecidos de difícil recuperação, como tendões do manguito rotador. Foi observado um benefício para o tratamento pós cirúrgico de reparos de manguito rotador para o processo de proliferação de células tendíneas, embora sem evidências de benefícios mecânicos no estudo em questão.⁸

Diferentemente da matriz dérmica sintética, a matriz extracelular descelularizada (MED), quando processadas corretamente, mantêm componentes biológicos benéficos à regeneração tecidual, especialmente em lesões complicadas por contaminação da microbiota, vascularização pobre ou inflamação local crônica. Entretanto, assim como a matriz dérmica sintética, a MED produz um substrato para infiltração celular, proliferação e neovascularização, favorecendo a formação neodérmica.³

Nesse contexto, com os relatos de bom prognóstico da terapia que fez uso da MEO, torna-se necessário integrar o conteúdo publicado até o momento, analisando-se as possíveis aplicabilidades e os limites da utilização da matriz de estômago ovino nos ferimentos.¹ Há, ainda, escassa literatura e aplicação desse biomaterial não explícita quão benéfico esse tratamento pode ser para uma ampla gama de ferimentos, sendo fundamental o estudo aprofundado no tópico. Partindo da premissa de um melhor prognóstico em pacientes que realizam tratamentos de feridas utilizando enxerto de matriz extracelular ovina, com melhoras significativas do processo de regeneração e cicatrização tecidual.

Diante deste cenário, o objetivo deste estudo foi analisar a utilização de matriz de estômago ovino no tratamento de feridas em seres humanos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, descritiva com busca sistemática da literatura nos últimos anos que relatou o uso da matriz de estômago ovino (MEO) no tratamento de ferimentos. A busca por artigos foi realizada na plataforma PubMed, utilizando-se os descritores "ovine forestomach matrix", "healing", "wound" e "wounds" e operadores booleanos AND e OR (ovine forestomach matrix AND healing) or (ovine forestomach matrix AND wounds) or (ovine forestomach matrix AND wound).

Os critérios de inclusão deste estudo envolvem artigos publicados a partir do ano 2000 até o presente momento; na língua inglesa e portuguesa, utilizando aplicação da técnica em humanos; com delineamento do tipo relato de caso, série de casos, ensaio clínico ou coorte.

Foram utilizados 25 artigos, sendo a amostra final composta por 12 deles que seguiam os critérios de inclusão, tipos de delineamento, aplicação em seres humanos, anos e abordarem dados das feridas como a “Mediana de Fechamento”, “Média de Fechamento”, “Média de Epitelização de 100% da ferida”, “Média de Granulação”, “Mediana de Granulação”, “Média do Tempo das Feridas”, “Mediana do Tempo das Feridas”, “Área Média” e “Área Mediana”.

A redação final deste estudo seguiu recomendações dos critérios PRISMA, que preconiza o relato transparente dos métodos e resultados de revisões sistematizadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final do estudo foi composta por 12 trabalhos que abordavam a temática determinada inicialmente (Tabela 1).

Tabela 1 – Síntese dos artigos da amostra (N=12)

Autor	Pacientes (N)	Feridas (n)	MEO	Ano
Raizman R ⁹	29	33	OFM; Endoform Natural Dermal Template; Aroa Biosurgery, Auckland, New Zealand	2020
Bohn GA ¹⁰	5	6	Myriad Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery, Auckland, New Zealand	2020

Chaffin AE ¹¹	6	6	Myriad Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery Limited, New Zealand	2021
Chaffin AE ¹²	6	8	Myriad Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery Limited, New Zealand	2020
Simcock JW ¹³	1	2	Endoform, Mesynthes Ltd	2013
Desvigne MN ¹⁴	9	11	Myriad™ Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery Limited, Auckland, New Zealand	2021
Cormican MT ¹⁵	10	13	Myriad Matrix Soft Tissue Bioscaffold; Aroa Biosurgery Limited; Myriad Morcells; Aroa Biosurgery Limited	2023
Bosque BA ¹⁶	807	1150	Endoform Natural, Aroa Biosurgery	2022
Al Mousa RH ⁴	2	2	Endoform Antimicrobial; Aroa Biosurgery Limited	2022
Bosque BA ³	50	50	Myriad Soft Tissue Matriz e Myriad Morcells	2023
HSU A ¹⁷	14	14	Myriad Matrix Soft Tissue Bioscaffold™, Aroa Biosurgery Limited, Auckland, New Zealand	2023
Liden BA ¹⁸	19	24	Endoform Dermal Template; Mesynthes Ltd, Lower Hutt, New Zealand	2013

As matrizes biológicas, como a avaliada nesse estudo, são frequentemente utilizadas em cirurgias, sejam elas plásticas ou reconstrutivas, dada a capacidade regenerativa de biomateriais principalmente para tecidos moles com inflamação limitada. Matrizes extracelulares descelularizadas podem ser adquiridas a partir de diversos tecidos, como a derme, submucosa do intestino, pericárdio e da bexiga urinária.¹⁹

Os trabalhos analisados trouxeram perspectivas animadoras quanto à aplicação da matriz de estômago ovino (MEO), com resultados positivos relacionados ao tempo de epitelização, formação de tecido de granulação, facilidade do manejo da matriz e satisfação dos pacientes frente aos casos.

As lesões incluíram feridas traumáticas, pós zetaplastia, excisão tumoral de carcinoma in situ de couro cabeludo, ferida no vértice do couro cabeludo pós cirurgia de Mohs para excisão de carcinoma espinocelular, lesões de dorso do pé e calcâneo,

doença do seio pilonidal, hidradenite supurativa e outras. Grande parte das lesões tratadas eram crônicas e/ou sem facilidade de utilizar retalhos.

Na grande maioria dos casos, a utilização da MEO foi premeditada pela impossibilidade de outras abordagens ou ainda em situações de negação à amputação de membro, entretanto, os estudos levantaram o questionamento sobre o benefício de sua aplicação com maior frequência em feridas crônicas, visto que todos os tratamentos apresentaram resultados positivos, se não com a completa epitelização, com o desenvolvimento de tecido de granulação ou fechamento completo da ferida. Por essa abordagem, há grande prevalência de aplicação de outras técnicas anteriores à utilização da matriz.

A matriz foi aplicada de diferentes maneiras, considerando-se a possibilidade de enxerto mais fino, mais grosso ou até sua modulação conforme a necessidade do cirurgião. Foi realizada a análise do nome comercial da MEO utilizada, do número de paciente e de feridas de todos os artigos incluídos no estudo.

A busca por novos métodos terapêuticos com melhores índices e de maior acessibilidade demonstram um aumento no interesse pelo estudo da MEO, com 83% dos trabalhos sendo realizados a partir de 2020, com somente 2 no ano de 2013.

O maior trabalho realizado até o momento ocorreu no ano de 2022, com uma amostra de 807 pacientes e de 1150 feridas, apresentando resultados positivos quanto ao tempo de fechamento das feridas, com média de 1 semana (Tabela 2) para pacientes em tratamento de úlceras em pés diabético. Nesse mesmo estudo, a média de tempo das feridas foi de 15,8 semana, com significativo ganho em relação ao tratamento bem estabelecido com celulose regenerada oxidada/colágeno.¹⁶ A análise realizada por esse grupo de pesquisa é de grande impacto para o estudo da aplicabilidade da Matriz de Estômago Ovino, já que corresponde a 87% da amostra.

Tabela 2 – Relação do tempo de fechamento das feridas com uso da Matriz de Estômago Ovino (N=12)

Autor	Mediana de Fechamento	Média de Fechamento
Bosque BA ³	13 semanas (40 pacientes)	13 semanas (40 pacientes)
Bosque BA ¹⁶	14,6 semanas	1 semana
Liden BA ¹⁸	X	7,2 semanas (12/24)

Al Mousa RH ⁴	X	X
HSU A ¹⁷	3,6 semanas (11/14 pacientes)	X
Cormican MT ¹⁵	X	6,4 semanas (5/10 pacientes)
Bohn GA ¹⁰	X	X
Chaffin AE ¹¹	3 semanas (5/6 pacientes)	3 semanas (5/6 pacientes)
Desvigne MN ¹⁴	X	X
Simcock JW ¹³	22 semanas	22 semanas
Raizman R ⁹	X	8,2 semanas (23/29 pacientes)
Chaffin AE ¹²	2 meses (4/6 pacientes)	2 meses (4/6 pacientes)

Como critério avaliativo para o tempo de fechamento das feridas, a média e mediana foram as preferidas pelos estudos. Os pacientes apresentaram lesões de diferentes cronicidades e características, com acentuada heterogeneidade, justificando a utilização da mediana em casos de grande variação entre os maiores e menores dados. Pelo fato de alguns segmentos terem se perdido, diferentes trabalhos só relataram a média ou mediana dos pacientes acompanhados até o final do estudo, exemplificado na tabela 2.

Dos 12 trabalhos, 8 trouxeram dados de média de fechamento, já com os ajustes de pacientes que não completaram o seguimento. Desses, a média total de fechamento entre os trabalhos foi de 7,85 semanas. A média das medianas, seguindo os mesmos ajustes, foi de 9,7 semanas, valor próximo da média total relatada. Essa proximidade entre a média e mediana indicam distribuição simétrica entre a distribuição final dos dados coletados. O menor tempo médio de fechamento foi de uma semana, no trabalho de maior amostra e em pacientes com úlceras de pé diabético.

Quanto à quantidade de aplicação da MEO, alguns estudos indicaram adaptar com a cronicidade da ferida, normalmente iniciando com reaplicação duas vezes por semana durante as 2-4 primeiras semanas, com posterior redução à reaplicação semanal a partir da correção da cronicidade da ferida.^{9,16,20}

Além disso, visto que o número total de pacientes e feridas avaliados nos estudos foi de respectivamente 958 e 1319, percebe-se que os pacientes são majoritariamente acometidos por lesões múltiplas e de difícil controle, com média total

de 264,8 semanas de existência das feridas (Tabela 3), sendo a maior média de tempo das feridas de 1461 semanas (28 anos). A segunda maior média foi de 469,6 semanas, com amostra de 6 feridas complicadas de Hidradenite Supurativa.

Tabela 3 – Tempo de permanência da ferida antes da MEO.

Autor	Média do Tempo das Feridas	Mediana do Tempo das Feridas
Bosque BA ³	60 semanas	5,5 semanas
Bosque BA ¹⁶	15,8 semanas	3.9 semanas
Liden BA ¹⁸	Não especificado, mas todas >1 mês	x
Al Mousa RH ⁴	0,86 semanas (6 dias)	0,86 semanas (6 dias)
HSU A ¹⁷	X	X
Cormican MT ¹⁵	3,5 semanas	1 semana
Bohn GA ¹⁰	X	X
Chaffin AE ¹¹	203,5 semanas (3,9 anos)	234,8 semanas (4,5 anos)
Desvigne MN ¹⁴	147,1 semanas	56.35 semanas (1,08 anos)
Simcock JW ¹³	1461 semanas (28 anos)	1461 semanas (28 anos)
Raizman R ⁹	22 semanas	X
Chaffin AE ¹²	469,6 semanas (9 anos)	520 semanas (10 anos)

Avaliou-se o tempo no qual a ferida ficou aberta antes da realização do procedimento com a MEO. De 12 artigos avaliados 10 foram obtidas as médias do tempo das feridas e em 8 a mediana do tempo das feridas. A média total do tempo das feridas entre os artigos é igual a 264,8 semanas e a média das medianas é de 285,4 semanas. Sendo que a menor média foi de 0.86 semanas e a maior de 28 anos, vide a tabela 2. Ou seja, em frente a média total do tempo das feridas de 264,8 semanas, a média total de fechamento foi de 7,85 semanas, sendo fundamental ressaltar que essa análise uniu dados de artigos diferentes, visto que há falta de informações em alguns trabalhos. O tempo que a ferida está presente na vida do paciente é um dado ímpar para visualizar a dificuldade de se tratar certas lesões e que a aplicação da MEO pode ser extremamente útil a depender do caso.

A aplicação da MEO permitiu realizar cobertura imediata da área desnudada e auxiliou no processo de epitelização.^{4,16} De maneira que a falta de padronização entre as pesquisas realizadas dificultaram a análise do tempo médio e da mediana para epitelização de 100% da lesão, entretanto o trabalho de Al Mousa RH⁴ descreveu 5,43 semanas para completa epitelização (Tabela 4) de lesões faciais causadas por queimaduras, com cobertura imediata da região lesada, com área média (Tabela 5) de 295,86 cm², assim como o trabalho de Bohn GA¹⁰ que relata 2 a 3 semanas para 4 de 5 pacientes que só representam casos de exposição de áreas desnudas e imediatamente coberta pela MEO.

Nem todos os trabalhos apresentaram os mesmos parâmetros comparativos, com valores muito heterogêneos ou não evidenciados em algumas pesquisas, causando dificuldade para análise desses parâmetros. Entretanto, todos os dados trazidos nas diferentes análises comparativas apontam dados benéficos ao uso da MEO.

A regeneração de uma ferida é dinâmica e altamente regulada por processos celulares, humorais e mecanismos moleculares que começam diretamente depois da ferida e podem perdurar por anos. O processo de regeneração pode ser artificialmente dividido em 3 a 5 fases que se sobrepõem no tempo e espaço.²¹

O primeiro estágio fisiológico da regeneração da ferida é dedicado à hemostasia e à formação da matriz provisória à lesão, que ocorre logo após a mesma e se completa após horas. Essa fase demarca o começo do processo inflamatório. As diferentes cascatas de coagulação são iniciadas por fatores coagulantes e trombócitos são ativados por agregação plaquetária. Ao mesmo tempo, ocorre a vasoconstrição, desencadeada pelas plaquetas, para diminuir a perda sanguínea e preencher o espaço entre o tecido com coágulos comprimidos de citocinas e fatores de crescimento. A vasoconstrição é então procedida pela vasodilatação na qual os trombócitos invadem provisoriamente a matriz.^{21,22}

A fase seguinte é a da proliferação, que é caracterizada pela formação do tecido de granulação e restauração da rede vascular. Essa fase é iniciada aproximadamente de 3 a 10 dias depois da lesão e se encerra após dias ou semanas. As células predominantes no processo de proliferação são os fibroblastos e células endoteliais. Durante esse estágio existe a demanda de sangue para a região e por conseguinte, ocorre, em conjunto, a formação de novos vasos.²²

Novos vasos são modelados a partir de dois mecanismos, a angiogênese e a vasculogênese. Angiogênese é o processo de infiltração no qual novos vasos crescem em locais avasculares propiciados pelas células endoteliais. No entanto, a vasculogênese é o processo no qual as células tronco progenitoras se diferenciam e formam novos vasos.²²

A epitelização começa, também, depois do surgimento da lesão que é estimulada por citocinas inflamatórias e diferentes fatores de crescimento. Células tronco se diferenciam em queratinócitos que começam a migrar para a lesão até se conectarem fisicamente. A inibição do contato entre os queratinócitos vizinhos determina o final da migração celular.²²

O último passo da fase de proliferação é a formação do tecido de granulação. Fibroblastos vão até a ferida e se proliferam dentro dela. Eles começam a produzir matriz que contém colágeno tipo III, glicosaminoglicanos e fibronectina, o tecido de granulação é composto de fibroblastos, granulócitos, macrófagos, capilares e colágeno. Esse tecido é extremamente vascular, pois a angiogênese ainda não está completa.²²

A última fase da regeneração da ferida é o remodelamento que começa em 21 dias e continua até 1 ano após a lesão. Nessa fase, ocorre o balanço preciso entre a síntese e a degradação do novo tecido. Durante o remodelamento, a formação do tecido de granulação se encerra e ocorre a maturação da lesão. Nessa fase ocorre a troca de colágeno tipo III por colágeno tipo I, a força tensional da lesão aumenta. As enzimas remodeladoras da matriz têm um papel ímpar no processo de remodelamento junto com os processos celulares de migração, proliferação e angiogênese. Sendo que, as células remanescentes das fases anteriores sofrem apoptose.²²

Ainda, a TGF-beta 1 induz a sintetizar proteínas como colágeno do tipo I ao VI e XVIII, glicoproteínas e proteoglicanos, além de diferenciar fibroblastos em miofibroblastos que participam da contração da lesão. Essa contração faz com que as bordas da lesão se juntem e ocorra o processo de fechamento da mesma.²²

Finalmente, o fluxo sanguíneo diminui devido ao encerramento da resposta angiogênica e a atividade metabólica aguda termina. Esses processos providenciam o fechamento total do tecido lesado.²²

Autor	Média Epitelização/100%	Mediana Granulação	Média Granulação
Bosque BA³	x	2,4 semanas (17 dias)	26 dias
Bosque BA¹⁶	x	x	x
Liden BA¹⁸	x	x	x
Al Mousa RH⁴	5,43 semanas	x	x
HSU A¹⁷	X	X	X
Cormican MT¹⁵	X	3 semanas (21 dias)	3,34 semanas (23,4 dias)
Bohn GA¹⁰	2-3 semanas (4/5 pacientes)	2 semanas (4/5 pacientes)	1-6 semanas
Chaffin AE¹¹	X	X	X
Desvigne MN¹⁴	X	X	X
Simcock JW¹³	X	X	X
Raizman R⁹	X	X	X
Chaffin AE¹²	X	3,5 semanas (2/6 pacientes)	3,5 semanas (2/6 pacientes)

Tabela 4 – Tempo de epitelização

Da amostra de 12 artigos, 2 demonstraram dados sobre a média da epitelização, 4 sobre a mediana da granulação e 4 referentes à média de granulação. Ao abordar os dados da tabela 4 é necessário entender a problemática de alguns artigos da amostra vide linha 7 e 12, nas quais não houve constatação desses dados sobre os pacientes e, com isso, uma possível alteração nos resultados. Diante disso, é preciso analisar com cautela os dados, mas sua leitura é indispensável, por serem questões de suma importância para o entendimento da lesão após o uso da MEO.

Pelas condições singulares de aplicabilidade da MEO e de epidemiologia dos pacientes, a média total das áreas médias (Tabela 5) estudadas indicam um valor de 89,6 cm², dado obtido em 10 dos 12 trabalhos, visto a não especificação ou ainda

impossibilidade de calcular a média em 2 pesquisas estudadas. A média das medianas das áreas foi calculada em 9 dos 12 artigos, com valor de 92,4 cm², novamente indicando simetria entre os dados totais. Quanto à profundidade das lesões, dado essencial para análise tridimensional do projeto, somente 3 trabalhos permitiram o cálculo médio de seus casos, impedindo maiores comentários sobre o tópico.

Tabela 5 – Dimensões feridas

Autor	Área Média	Área Mediana	Profundidade Mediana	Profundidade Média
Bosque BA³	84,2 cm2	40 cm2	0,3 cm	0,6 cm
Bosque BA¹⁶	2 cm2	0,6 cm2	x	x
Liden BA¹⁸	3,01 cm2	1,55 cm2	x	x
Al Mousa RH⁴	295,86 cm2	295,86 cm2	x	x
HSU A¹⁷	X	X	X	X
Cormican MT¹⁵	217,3 cm2	210 cm2	2 cm	3,2 cm
Bohn GA¹⁰	X	X	X	X
Chaffin AE¹¹	50,4 cm2	44 cm2	X	X
Desvigne MN¹⁴	37,27 cm2	32 cm2	X	X
Simcock JW¹³	5,75 cm2	5,75 cm2	0,33 cm	0,33 cm
Raizman R⁹	20 cm2	X	X	X
Chaffin AE¹²	180,6 cm2	202 cm2	X	X

No estudo de Bosque BA et al.³ 100% dos pacientes obtiveram granulação completa com valor médio de 26 dias. As comorbidades apresentadas por essa população foram: Diabetes Mellitus tipo 1 (DB1) (2%) e 2 (66%), Hipertensão (34%),

Doença Arterial Periférica (54%), Doença Venosa Periférica (80%), Linfedema (22%), Fibrilação Atrial/Terapia anticoagulante (12%) e Doença Coronariana (8%). 48% dos achados desse estudo foram caracterizados como úlceras de pé diabético, sendo metade acometida por infecções necrotizantes de tecido mole. Houve a utilização da MEO isolada, partículas de MEO, e ambas. A MEO também foi utilizada como implante para reforçar o retalho. Além da utilização pós operatória de Terapia de Pressão Negativa em alguns pacientes. A técnica com retalhos é amplamente difundida, entretanto, é recorrente a incidência de infecções, deiscência principalmente em pacientes com diabetes, obesidade e insuficiência venosa (25-58% de complicações em feridas crônicas). Quando associado o retalho à MEO, os casos relatados tiveram cicatrização e se mantiveram assim após 6 meses de avaliação.¹⁴

Tradicionalmente produtos celulares ou baseados em tecidos só eram utilizados após 4 ou 8 semanas de falha do tratamento convencional, enquanto a MEO pode ser iniciada bem antes, além de ter a capacidade de ser facilmente aplicada. A facilidade é tanta que estudos discutem a possibilidade dos próprios pacientes, cuidadores e serviços de cuidado domésticos aplicarem em situações que permitam tal conduta.¹⁶

Enquanto outras matrizes extracelulares foram avaliadas em \$1000 a \$2000 por unidade, a MEO se apresenta no valor médio de \$8-12 por unidade, alterando a perspectiva financeira do tratamento desses materiais. Para os pacientes, houve uma economia de 20% relacionado ao tratamento da MEO em relação ao uso de um método bem estabelecido, o colágeno/celulose regenerada oxidada.¹⁶

A matriz de estômago ovino (MEO) se mostrou promissora no processo de regeneração tecidual e para auxiliar no processo de cicatrização. Foi observado, em alguns estudos, maior velocidade de cicatrização e regeneração tecidual na terapia que aplicou tal método, sendo questionado sua eficácia até para o tratamento de feridas mais desafiadoras.^{2,13} Outro método mais difundido para o tratamento de ferimentos é a utilização de celulose regenerada oxidada, que mesmo com seus benefícios terapêuticos apresentou eficácia menor quando comparada à MEO para o tratamento de úlceras de difícil controle, como as presentes nos pés diabéticos.^{2,13} Em processos de ferimentos crônicos, como o anteriormente citado, há alterações significativas nas interações da matriz extracelular, com desbalanço de metaloproteases e uma resposta inflamatória não controlada, o que lesa a matriz

extracelular nativa.^{2,7,16} Nesse sentido, a MEO proporciona uma estrutura muito similar a do tecido nativo, com moléculas associadas e retirada da maior parte dos componentes imunogênicos, além de ser completamente remodelada durante o processo de regeneração.⁷ Nos mesmos estudos que explicitaram esses dados, houve evidência do benefício da MEO para o tratamento de feridas crônicas de difícil terapia em pacientes acometidos com Diabetes.⁷

Outro estudo realizado associou prata à matriz (o uso desse metal em curativos de colágeno se mostrou citotóxico para fibroblastos), visto que o potencial antimicrobiano de amplo espectro se manteve nessa composição e não foi observado efeito citotóxico na pesquisa. Foi observada prevenção à formação de biofilme bacteriana, enquanto a estrutura da matriz extracelular manteve-se funcionando e com capacidade de auxiliar na regeneração tecidual.²³

O uso da MEO foi investigado para vários fins, a exemplo do tratamento de úlceras, ferimentos em pacientes diabéticos e na associação com outros materiais com potencial antimicrobiano.^{2,7,13} Outra investigação foi realizada frente ao problema do tratamento de fístulas perianais criptoglandulares, em virtude do potencial risco de lesão do complexo esfinteriano no procedimento invasivo cirúrgico. Foi utilizado um implante de fístula perianal composto de matriz de estômago ovino, em frente à necessidade de um material que tolerasse a contaminação bacteriana e contivesse o processo inflamatório local. A característica da MEO de ser bioabsorvível e propiciar a formação de um tecido vascularizado funcionando permitiu a aplicação nesse contexto, de maneira que o estudo concluiu que essa terapia se demonstrou como um método clínico minimamente invasivo que obteve sucesso no tratamento fístulas perianais criptoglandulares.¹⁷

O tratamento de primeira linha para ferimentos de tecidos moles de membros inferiores é a abordagem padrão de ferimentos associada às terapias adjuvantes, como a terapia de pressão negativa; mas em casos de maior complexidade, com infecções profundas que requerem intervenção cirúrgica imediata, com possível exposição de estruturas vitais, o tratamento padrão é dificultado. Esse cenário favorece a progressão à amputação de membros inferiores se o tratamento não for efetivo, de maneira que as infecções necrotizantes de tecidos moles de membros inferiores chegam a uma mortalidade de 25% a 35%. Estruturas nobres, quando desnudas e desvitalizadas, muitas vezes carecem de vascularização efetiva e de

matriz extracelular para suportar um enxerto de pele de espessura parcial, para lidar com essa dificuldade, tradicionalmente reconstruções baseadas em retalhos locais ou livres são utilizadas com o intuito de fornecer cobertura imediata após tratar acometimentos infecciosos. Entretanto, essa conduta pode levar a tempo de procedimento cirúrgico prolongado, aumentar a morbidade da área doadora (não presente no uso de matriz dérmica) e há risco de falha do retalho.³

Os produtos baseados na MEO mostraram eficácia no tratamento de feridas crônicas (Imagem 1), procedimentos plásticos e de reconstrução e intervenções cirúrgicas em geral. ^{3,16,18,20}

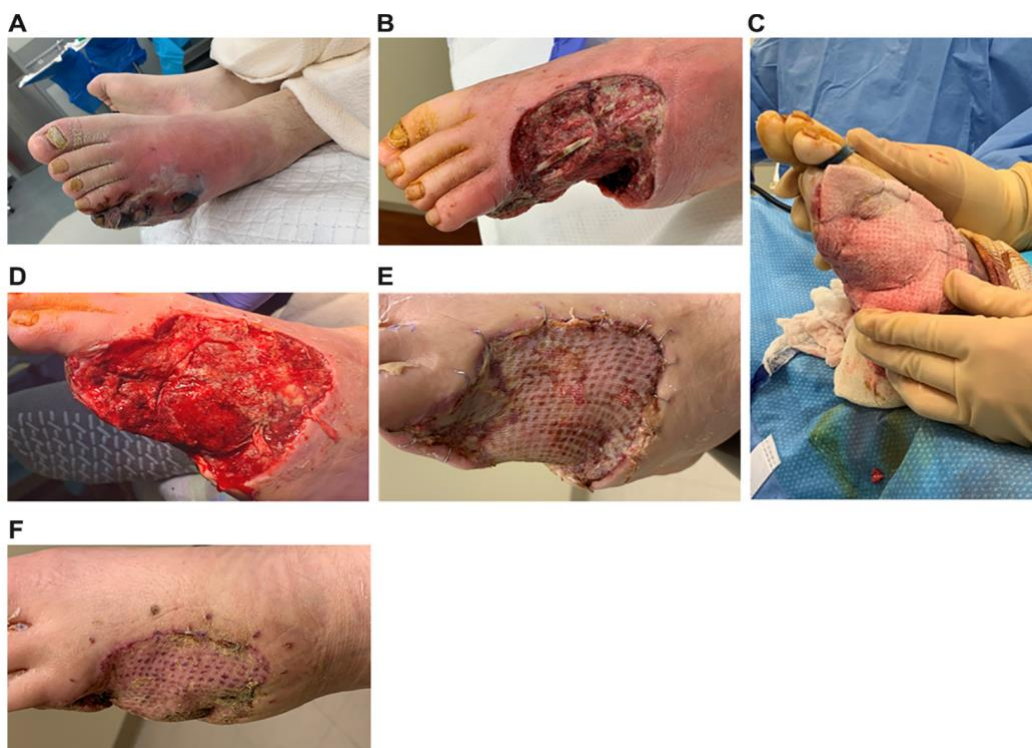


Figura 1 - Evolução de paciente de 70 anos com DB1 e Doença Vascular Periférica com Úlcera de Pé Diabético. A, infecção necrotizante de tecidos moles do quinto dedo esquerdo e metatarso. B, após debridamento. C, MEO em 5 camadas aplicada. D, 1 semana pós operatório. E, 1 semana após aplicação de enxerto de pele de espessura parcial. F, 8 semanas pós operatório.

Fonte: Bosque BA et al³

A aplicação da MEO também foi comparada com outras técnicas ou ainda em associação a elas. No estudo com maior amostragem realizado (n=1150) o tratamento de úlceras de pé diabético foi realizado ou com MEO ou com colágeno/celulose regenerada oxidada (CRO). Nessa amostra, o tratamento com a matriz teve um

processo curativo de cerca de 5.3 semanas mais rápido do que o CRO, além de uma mediana de fechamento de ferimento de 14.6 semanas, enquanto a CRO teve de 16,4 semanas. A própria característica das matrizes extracelulares descelularizadas de conter fibras colágenas tipo 1 e 3, proteínas secundárias, polissacarídeos, proteoglicanos é importante para o melhor desfecho observado nos estudos. A utilização da MEO gerou uma redução do tempo de fechamento da ferida na úlcera de cerca de 20% em relação ao CRO.¹⁶

Apesar dessas características animadoras, a matriz extracelular descelularizada é tratada como última escolha em tratamentos de feridas, dado seu custo elevado. No entanto, a MEO foge a esse padrão, visto que é a primeira matriz a ser amplamente acessível e aplicada por profissionais em diversos tratamentos de ferimentos.

A maioria dos estudos investigou o tratamento de Úlceras de pé diabético, tratamento desafiador e que está associado com prognósticos desfavoráveis, com custo financeiro elevado, estimado em \$3927 por Úlcera nos Estados Unidos, com estimativa de \$9 a 13 bilhões para o Sistema de Saúde dos EUA. Um estudo de 2014 estimou que o gasto direto do sistema de saúde brasileiro com Úlceras de Pés Diabéticos foi de \$361 milhões, sendo majoritariamente para pacientes ambulatoriais.⁵ Um estudo realizado na Suécia em 2002 relatou que Úlceras de Pés Diabéticos são de tratamento mais custoso que úlceras venosas na perna, tendo estudos que indicaram um custo por episódio de até 10.000 euros, de maneira que a evolução à amputação eleva significativamente os custos, podendo chegar a 38.007 dólares por amputação.^{24,25}

Somente nos Estados Unidos, o tratamento de feridas representa um gasto anual superior a 50 bilhões de dólares, com estimativa de 6.5 milhões de pessoas com feridas crônicas a qualquer momento.^{26,27} Um levantamento baseado no Reino Unido e Dinamarca estima que há 3 a 4 pessoas vivendo com uma ou mais feridas a cada mil indivíduos, com muitas se tornando crônicas.²⁷ Nesse mesmo trabalho, estimou-se que numa população de 1 milhão de pessoas, aproximadamente 3500 terão feridas, com 525 com ferida superior a 1 ano.²⁷

O aumento de gastos com o tratamento de feridas nos sistemas de saúde faz com que sejam desenvolvidas novas terapias como a MEO. As propriedades de

xenoenxertos de apresentar alta disponibilidade e potencialmente menor resposta a corpos estranhos superam essas principais dificuldades dos aloenxertos e autoenxertos. Foi desenvolvida um outro tipo de matriz extracelular, que ao invés de se basear no estômago de ovino, ela é desenvolvida a partir do mesotélio de suínos. Realizou-se, por seguinte, um estudo comparando as duas matrizes de mesotélio de suínos disponíveis comercialmente (Meso Biomatrix® e Puracol® Ultra ECM) em relação à MEO e à matriz de bexiga urinária suína (Endoform™, ovine forestomach e MatriStem®, porcine urinary bladder). A partir da análise dos dados, sendo eles: composição, resistência enzimática, citocompatibilidade e potencial angiogênico, a Meso Biomatrix e Endoform™ apresentaram maior presença de colágeno solúvel, e significativamente mais elastina que os outros materiais. Enquanto as outras matrizes apresentaram resistência à degradação por colagenase, a MEO teve a menor para essa enzima, entretanto, apresentou alta resistência à degradação por elastase. No estudo da penetração bacteriana, a MEO teve o menor número de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) após a primeira hora, mas após esse período, houve penetração bacteriana (*Escherichia Coli*). A celulose regenerada oxidada/colágeno também foi estudada, com os maiores valores de UFC em todas as horas e com análise histológica demonstrando menor consistência estrutural, de maneira que a MEO apresentou a maior preservação da arquitetura tecidual entre os estudos. As matrizes de mesotélio suíno e a MEO apresentaram redes de colágeno mais densas que as demais, mas uma mancha vermelha na análise pode ter representado um material celular ou de fibronectina residual para a MEO e uma matriz suína. Houve maior atividade dos monócitos para a celulose regenerada oxidada/colágeno, a porção papilar da MEO e a porção da Membrana Basal de um mesotélio suíno nos dias 1 e 2. Houve alta produção de TNF alfa no dia 1 para a celulose regenerada oxidada/colágeno, para a porção da membrana basal das 3 matrizes suínas e na porção papilar da MEO no dia 1.²⁶

Outra aplicabilidade das matrizes extracelulares se relaciona com queimaduras, apresentando proteínas com importante papel biológico na regeneração de lesões teciduais causadas por queimaduras. Esse achado pode explicar o efeito inibitório da MEO nas metaloproteínas, que contribuem para a cronicidade da ferida. A MEO tem propriedade, além das já citadas, de recrutar células

estromais mesenquimais, as quais apresentam papel substancial na regeneração de lesões por queimaduras por acelerar a epitelização, diferenciação e modulação inflamatória. Apesar da ainda pequena utilização da MEO para feridas, quando utilizada, tende a ser aplicada em tecidos moles, mas há evidências de melhores resultados para os pacientes em que houve sua aplicação em queimaduras, gerando cobertura imediata, formação de tecido de granulação e aceleração no processo de epitelização em queimaduras faciais.⁴

A engenharia de tecidos da MEO foi investigada, revelando que as fibrilas de colágeno sofrem mudanças de orientação, índice de orientação e extensão, dependendo da maneira com que as fibrilas estavam orientadas, quando a MEO foi colocada na direção das fibrilas de colágeno, imediatamente as fibrilas se tornaram mais orientadas e iniciaram a assumir tensão, influenciando na maneira com que os cirurgiões selecionam e aplicam a MEO.²⁸

4 CONCLUSÃO

Os estudos realizados demonstraram vantagens da utilização da Matriz de Estômago Ovino em diversos cenários terapêuticos com aceleração do processo de formação do tecido de granulação, tempo de fechamento da ferida e diminuição dos custos em relação à utilização de outras matrizes extracelulares. Foi observado facilidade na aplicação e manejo terapêutico. A falta de padronização para aplicação dessa matriz e os diferentes parâmetros utilizados para cada intervenção ainda exigem mais estudos sobre o tema e diretrizes bem estabelecidas para sua utilização rotineira.

REFERÊNCIAS

1. Smith MJ, Dempsey SG, Veale RW, Duston-Fursman CG, Rayner CAF, Javanapong C, Gerneke D, Dowling SG, Bosque BA, Karnik T, Jerram MJ, Nagarajan A, Rajam R, Jowsey A, Cutajar S, Mason I, Stanley RG, Campbell A, Malmstrom J, Miller CH, May BCH. Further structural characterization of ovine forestomach matrix and multi-layered extracellular matrix composites for soft tissue repair. *J Biomater Appl.* 2022 Jan;36(6):996-1010. doi: 10.1177/08853282211045770. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34747247; PMCID: PMC8721687.

2. Brown M, Li J, Moraes C, Tabrizian M, Li-Jessen NYK. Decellularized extracellular matrix: New promising and challenging biomaterials for regenerative medicine. *Biomaterials*. 2022 Oct;289:121786. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121786. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36116171.
3. Bosque BA, Dowling SG, May BCH, Kaufman R, Zilberman I, Zolfaghari N, et al. Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Lower-Extremity Soft-Tissue Defects: A Retrospective Multicenter Case Series. *Journal of the American Podiatric Medical Association* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Nov 1];113(3). Available from: <https://japmaonline.org/view/journals/apms/113/3/22-081.xml>
4. Al Mousa RH, Bosque BA, Dowling SG. Use of ovine forestomach matrix in the treatment of facial thermal burns. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Dec 12];34(4):E17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797555/>
5. Toscano CM, Sugita TH, Rosa MQM, Pedrosa HC, Rosa RDS, Bahia LR. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 8;15(1):89. doi: 10.3390/ijerph15010089. PMID: 29316689; PMCID: PMC5800188.
6. Lun S, Irvine SM, Johnson KD, Fisher NJ, Floden EW, Negron L, Dempsey SG, McLaughlin RJ, Vasudevamurthy M, Ward BR, May BC. A functional extracellular matrix biomaterial derived from ovine forestomach. *Biomaterials*. 2010 Jun;31(16):4517-29. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.025. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226520.
7. Liden BA, May BC. Clinical outcomes following the use of ovine forestomach matrix (endoform dermal template) to treat chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2013 Apr;26(4):164-7. doi: 10.1097/01.ASW.0000428862.34294.d4. PMID: 23507693.
8. Street M, Thambyah A, Dray M, Amirapu S, Tuari D, Callon KE, McIntosh JD, Burkert K, Dunbar PR, Coleman B, Cornish J, Musson DS. Augmentation with an ovine forestomach matrix scaffold improves histological outcomes of rotator cuff repair in a rat model. *J Orthop Surg Res*. 2015 Oct 20;10:165. doi: 10.1186/s13018-015-0303-8. PMID: 26482900; PMCID: PMC4615320.
9. Raizman R, Hill R, Woo K. Prospective Multicenter Evaluation of an Advanced Extracellular Matrix for Wound Management. *Adv Skin Wound Care*. 2020 Aug;33(8):437-444. doi: 10.1097/01.ASW.0000667052.74087.d6. PMID: 32472774.
10. Bohn GA, Chaffin AE. Extracellular matrix graft for reconstruction over exposed structures: a pilot case series. *J Wound Care*. 2020 Dec 2;29(12):742-749. doi: 10.12968/jowc.2020.29.12.742. PMID: 33320746.
11. Chaffin AE, Dowling SG, Kosyk MS, Bosque BA. Surgical reconstruction of pilonidal sinus disease with concomitant extracellular matrix graft placement: a case series. *J Wound Care*. 2021 Jul 1;30(Sup7):S28-S34. doi: 10.12968/jowc.2021.30.Sup7.S28. PMID: 34256587.

12. Chaffin AE, Buckley MC. Extracellular matrix graft for the surgical management of Hurley stage III hidradenitis suppurativa: a pilot case series. *J Wound Care*. 2020 Nov 2;29(11):624-630. doi: 10.12968/jowc.2020.29.11.624. PMID: 33175626.
13. Simcock JW, Than M, Ward BR, May BCH. Treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with ovine forestomach matrix. *Journal of Wound Care [Internet]*. 2013 Jul 1 [cited 2023 Apr 11];22(7):383-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159661/>
14. Desvigne MN, Bauer K, Holifield K, Day K, Gilmore D, Wardman AL. Case Report: Surgical Closure of Chronic Soft Tissue Defects Using Extracellular Matrix Graft Augmented Tissue Flaps. *Front Surg*. 2021 Jan 26;7:559450. doi: 10.3389/fsurg.2020.559450. PMID: 33575271; PMCID: PMC7871006.
15. Cormican MT, Creel NJ, Bosque BA, Dowling SG, Rideout PP, Vassy WM. Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Volumetric Soft Tissue Defects: A Retrospective Pilot Case Series. *Eplasty*. 2023 Sep 27;23:e66. PMID: 38045101; PMCID: PMC10690777.
16. Bosque BA, Frampton C, Chaffin AE, Bohn GA, Woo K, DeLeonardis C, Lepow BD, Melin MM, Madu T, Dowling SG, May BCH. Retrospective real-world comparative effectiveness of ovine forestomach matrix and collagen/ORC in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022 May;19(4):741-753. doi: 10.1111/iwj.13670. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34363311; PMCID: PMC9013592.
17. Hsu A, Schlidt K, D'Adamo CR, Bosque BA, Dowling SG, Wolf JH. Surgical management of perianal fistula using an ovine forestomach matrix implant. *Tech Coloproctol*. 2023 Sep;27(9):769-774. doi: 10.1007/s10151-023-02809-y. Epub 2023 May 3. PMID: 37133736; PMCID: PMC10404168.
18. Liden BA, May BCH. Clinical Outcomes Following the Use of Ovine Forestomach Matrix (Endoform Dermal Template) to Treat Chronic Wounds. *Advances in Skin & Wound Care*. 2013 Apr;26(4):164-7.
19. Overbeck N, Beierschmitt A, May BC, Qi S, Koch J. In-Vivo Evaluation of a Reinforced Ovine Biologic for Plastic and Reconstructive Procedures in a Non-human Primate Model of Soft Tissue Repair. *Eplasty*. 2022 Sep 14;22:e43. PMID: 36160663; PMCID: PMC9490877.
20. Lullove EJ. Use of Ovine-based Collagen Extracellular Matrix and Gentian Violet/Methylene Blue Antibacterial Foam Dressings to Help Improve Clinical Outcomes in Lower Extremity Wounds: A Retrospective Cohort Study. *Wounds*. 2017 Apr;29(4):107-114. PMID: 28448264.
21. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49(1):35-43. doi: 10.1159/000339613. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22797712.
22. Ozgok Kangal MK, Regan JP. Wound Healing. 2023 May 1. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30571027.

23. Karnik T, Dempsey SG, Jerram MJ, Nagarajan A, Rajam R, May BCH, Miller CH. Ionic silver functionalized ovine forestomach matrix - a non-cytotoxic antimicrobial biomaterial for tissue regeneration applications. *Biomater Res*. 2019 Feb 22;23:6. doi: 10.1186/s40824-019-0155-0. PMID: 30834142; PMCID: PMC6387525. 23.
24. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. 2009 Apr;18(4):154-161. doi: 10.12968/jowc.2009.18.4.41607. PMID: 19349935.
25. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, Gurtner GC, Longaker MT. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009 Nov-Dec;17(6):763-71. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x. PMID: 19903300; PMCID: PMC2810192.
26. Capella-Monsonís H, Tilbury MA, Wall JG, Zeugolis DI. Porcine mesothelium matrix as a biomaterial for wound healing applications. *Mater Today Bio*. 2020 May 17;7:100057. doi: 10.1016/j.mtbio.2020.100057. PMID: 32577613; PMCID: PMC7305392.
27. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J*. 2016 Jul;13 Suppl 2(Suppl 2):5-15. doi: 10.1111/iwj.12623. PMID: 27460943; PMCID: PMC7949725.
28. Sizeland KH, Wells HC, Kelly SJR, Nesdale KE, May BCH, Dempsey SG, Miller CH, Kirby N, Hawley A, Mudie S, Ryan T, Cookson D, Haverkamp RG. Resposta Fibril de Colágeno à Tensão em Andaimos de Ovinos para Engenharia de Tecidos. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Oct 9;3(10):2550-2558. doi: 10.1021/acsbomaterials.7b00588. Epub 2017 5 de setembro. PMID: 33465911.