

Terapia Larval e a aplicação de larvas para cicatrização: revisão e estado da arte no Brasil e no mundo

***Franciéle S Masiero**

****Demetrius S Martins**

*****Patricia J Thyssen**

Resumo: A terapia larval ou larvoterapia consiste na aplicação de larvas estéreis e vivas de moscas necrófagas obtidas em laboratórios sobre lesões, feridas crônicas ou infectadas. Essa terapêutica tem como finalidade auxiliar no processo de cicatrização de feridas, a partir da remoção de secreção e de tecido desvitalizado. Além disso, as larvas aparentemente inibem o desenvolvimento de micro-organismos patogênicos no leito da ferida, graças a substâncias bactericidas secretadas por elas. O presente estudo pretende expor um panorama geral sobre a importância da TL como modalidade terapêutica alternativa para promover a cicatrização de lesões agudas e/ou crônicas, visando estimular profissionais da área de saúde e educadores na divulgação e propagação do conhecimento desta técnica para desmistificação e aplicação em larga escala em saúde pública.

Palavras-chave: varejeira, ação bactericida, debridamento.

Abstract: Larval therapy (LT) or maggot debridement therapy (MDT) consists in applying sterile and live larvae of necrophagous flies reared in laboratories on injuries, chronic or infected wounds. This treatment aims to help the wound healing process from the removal of devitalized tissue and secretion by larvae. Furthermore, the larvae apparently inhibit the growth of pathogenic microorganisms in the wound bed, due to bactericidal substances secreted by them. This study aims to expose an overview of the importance of LT (or MDT) as an alternative therapeutic modality to promote healing of acute and/or chronic injuries, to stimulate health professionals and educators in the dissemination and propagation of knowledge and demystification of this technique for application large-scale public health.

Key words: blowfly, antibacterial, debridement.

*Universidade Federal de Pelotas

**Instituto Federal de Ciências e Tecnologia Sul-rio-grandense/Câmpus Pelotas

***Universidade Estadual de Campinas

Introdução

A terapia larval (TL) também conhecida como larvoterapia, biodebridamento, bioterapia e biocirurgia (ECHEVERRI et al., 2010; SUN et al., 2014), trata-se essencialmente de uma míase (infestação de larvas em um hospedeiro vivo), terapêutica ou artificial, controlada (SHERMAN, 2009). Consiste na aplicação de larvas estéreis vivas de moscas, obtidas a partir de criação em laboratório, sobre lesões, feridas crônicas ou infectadas, tendo como finalidade acelerar o processo de cicatrização, a partir da remoção de secreção e tecido necrosado pelo inseto (SHERMAN et al., 2000).

Essa míase terapêutica controlada só pode ser realizada através da seleção cuidadosa de espécies de moscas (SHERMAN, 2014) certificando-se que se alimentarão apenas de tecido necrosado (MARCONDES, 2006), as quais são classificadas como necrófagas. Além disso, a utilização de larvas desinfectadas depende de outros fatores tais como coberturas/curativos, que mantenham estes imaturos no leito da ferida, e da adoção de medidas de controle de qualidade durante a aplicação terapêutica (SHERMAN, 2014).

Dentre as propriedades destacadas por Sherman et al. (2000) para seleção de larvas para uso em TL, as pertencentes à família Calliphoridae (Diptera), popularmente conhecidas como varejeiras, se destacam pelo desenvolvimento rápido, facilidade de criação in vitro e por fazerem postura de ovos, que podem ser facilmente manipuláveis para esterilização. É fato que um reduzido número de espécies é conhecido para esse fim medicinal, entre as quais estão *Phormia regina* (Meigen), *Lucilia sericata* (Meigen) e *Lucilia eximia* (Wiedemann). A primeira espécie mencionada não é encontrada no Brasil, a segunda tem distribuição geográfica restrita aos locais de alta altitude e baixas temperaturas e a terceira foi registrada por Moretti e Thyssen (2006) como causadora de míase primária, justificando a necessidade de pesquisa por novas espécies de moscas candidatas tal como feito por Nitsche (2010).

A larvoterapia é indicada para o tratamento de diversas lesões com difícil cicatrização, tais como: tegumentares, de tecidos moles, em regiões ósseas (em casos de osteomielite), úlceras de pé diabético, úlceras pós-cirúrgicas infectadas, úlceras de decúbito, úlceras por estase venosa e em queimaduras (TELLEZ et al., 2012). As indicações clínicas variam, no entanto, as larvas podem ser aplicadas em feridas crônicas (infectadas, ou não, por micro-organismos multirresistentes), especialmente indicadas para aqueles pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais e atuais, incluindo casos de co-morbidades, que impossibilitam intervenções cirúrgicas (WANG et al., 2010).

A TL promove a cicatrização através do debridamento (remoção) do tecido necrótico e da desinfecção das feridas (WANG et al., 2010; SHERMAN, 2014), além de estimular a formação de tecido de granulação e promover a angiogênese (TELLEZ et al., 2012). Acredita-se que algumas das moléculas que atuam no sistema imunológico, também envolvidas no processo cicatricial, estejam presentes nas excreções e secreções (ES) larvais (VAN DER PLAS et al., 2007).

Apesar do avanço no cuidado de lesões, feridas de difícil cicatrização são um problema de saúde constante e atual em todo o mundo (VALACHOVA, 2013). Especialistas e pesquisadores estão reexaminando o uso da TL como uma ferramenta alternativa, à luz do conhecimento do século XXI (SHERMAN, 2009), uma vez que pode ser um procedimento eficiente, viável, seguro, de baixo custo e talvez único a se recorrer para obter êxito e cura (SHERMAN et al., 2000).

Assim, o presente estudo pretende expor um panorama geral sobre a importância da TL como modalidade terapêutica alternativa para promover a cicatrização de lesões agudas e/ou crônicas, visando estimular profissionais da área de saúde e educadores na divulgação e propagação do conhecimento desta técnica para desmistificação e aplicação em larga escala em saúde pública.

Metodologia

Este é um estudo de revisão literatura. Foram incluídos trabalhos científicos com publicação até a data de 31 de março de 2014. As buscas pelos estudos científicos foram realizadas nas bases de dados do PUBMED, LILACS, SCIELO, PORTAL DA CAPES e SCIENCE até o mês de agosto de 2014. Os termos utilizados para a busca foram: “maggot therapy”, “larval therapy”, “maggot debridement larval” e “biosurgery”. Foram incluídos artigos científicos que abordassem a temática proposta, terapia larval. Não foram incluídas publicações com foco em medicina veterinária. Totalizando 41 trabalhos selecionados.

Histórico da Terapia Larval

A limpeza das feridas através das larvas é um fato conhecido por séculos. Em 1829, o cirurgião chefe do exército de Napoleão Bonaparte, Baron Dominic Larrey, relatou que quando larvas se desenvolviam nas feridas dos combatentes, elas preveniam o aparecimento de infecção e aceleravam a cicatrização (TANYUKSEL et al., 2005).

Durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1918), Baer (médico cirurgião, presente nos campos de batalha), observou a presença de larvas em feridas de dois soldados que estavam com lesões graves. Ele notou que os soldados não apresentavam febre ou quaisquer evidências de infecção sistêmica ou secreção purulenta. Após esse episódio, passou a manter colônias de moscas em laboratório e a tratar os pacientes introduzindo intencionalmente larvas nas feridas. No entanto, nos primeiros anos de aplicação larval, a contaminação bacteriana oriunda das larvas de moscas não esterilizadas foi um problema sério (WOLLINA et al., 2000), devido os riscos da introdução de patógenos dentro das feridas, gerando a necessidade do desenvolvimento de procedimentos eficientes para esterilização. O primeiro método de desinfecção dos ovos foi desenvolvido por Baer, em seu laboratório, através de uma solução de cloreto de mercúrio e ácido clorídrico (WEIL et al., 1933). Atualmente, os ovos são desinfetados antes da aplicação, sendo evitado o uso de substâncias tóxicas, que podem matar o inseto durante este processo (WOLF e HANSSON, 2005). Entre os produtos mais comuns estão o hipoclorito de sódio, em diferentes concentrações (ECHEVERRI et al., 2010; THYSSEN et al., 2013), e o sulfito de sódio (WANG et al., 2010). Dessa forma, a contaminação de feridas por microorganismos provenientes dos insetos imaturos, que era uma preocupação, não foi mais evidenciada, desde que fora implantada na década de 1930 (SHERMAN et al., 2000).

A partir dos anos 30, em 200 unidades hospitalares nos Estados Unidos da América (EUA), a TL foi usada para o tratamento de feridas que apresentassem tecido necrótico e de difícil cicatrização (BAER, 2011). A larvoterapia foi abandonada no início dos anos de 1940 com o aparecimento dos antibióticos, sendo somente

“redescoberta” nos anos de 1980, frente à resistência dos micro-organismos aos fármacos (SHERMAN et al., 2000; TANYUKSEL et al., 2005; CHAN et al., 2007; AKHTAR et al., 2011).

Desde os anos de 1989 nos EUA, de 1990 em Israel e Reino Unido e mais recentemente na Suíça, Suécia, Alemanha, Áustria, Hungria, Bélgica, Holanda, Eslovênia, Itália, Ucrânia, México e Canadá, a TL foi reintroduzida para o tratamento de feridas incuráveis (TANYUKSEL et al., 2005). Nos anos de 1980, como resultado dos sucessos clínicos relatados, uma série de instalações de produção larval foram criadas na Europa (THOMAS et al., 2001).

Em 1996 a “Biosurgical Research Unit” (Unidade de Pesquisa em Biocirurgia) organizou a primeira conferência internacional de biocirurgia, após o evento, fundou-se a Sociedade Internacional em bioterapia para investigar e desenvolver o uso de organismos vivos ou seus produtos no reparo tecidual (THOMAS et al., 2001). Atualmente, a TL está sendo utilizada especialmente no tratamento de feridas crônicas e/ou infectadas, devido ao sucesso de sua aplicação e eficácia na eliminação de micro-organismos resistentes às drogas em uso (BONN, 2000; THOMAS et al., 2001; VAN DER PLAS et al., 2007; VALACHOVA, 2013). No entanto, no Brasil não existem publicações referentes à aplicação larval em humanos, os estudos realizados restringem-se a aplicação em modelos animais experimentais (NITSCHKE, 2010) e em processos de esterilização dos ovos (DALLAVECCHIA et al., 2010; THYSSEN et al., 2013).

Aplicação das Larvas

O uso de larvas para o tratamento de feridas requer atenção especial para criação de ótimas condições para as larvas, para que não fujam, sejam esmagadas, sufoquem ou afoguem no fluído da ferida. Dessa forma, o problema do uso prático de larvas é triplo: mantê-las na ferida, impedindo a fuga; fornecer suprimento de oxigênio suficiente e manter a ferida úmida, contudo sem afogá-las (WOLFF e HANSSON, 2003). Assim, são necessários curativos/coberturas, que assegurem a sobrevivência larval no leito da lesão (WOLLINA et al., 2000; THOMAS et al., 2001). Os curativos utilizados costumam ser realizados com hidrocoloide (HUSAIN e FALLAT, 2003; ECHEVERRI et al., 2010; WOLFF e HANSSON, 2003) e malha de nylon estéril (TURKMEN et al., 2010; WANG et al., 2010; TELLEZ et al., 2012). A pele da periferia da lesão deve ser protegida por fita hipoalergênica, evitando qualquer tipo de irritação, que possa ser causada pelas enzimas proteolíticas da saliva larval (ECHEVERRI et al., 2010; TURKMEN et al., 2010).

O número necessário de larvas depende do tamanho e condição da ferida (TURKMEN et al., 2010). Originalmente, o número máximo de larvas recomendado era de 10 larvas por cm² (ROBINSON, 1934), entretanto e atualmente, devido às recomendações de uso de coberturas protetoras, que podem variar quanto ao tipo de material com que são fabricadas, o número de larvas a ser aplicado também tende a variar (THOMAS et al., 2001). Tanyuksel et al. (2005) mencionam a aplicação de 10 larvas por cm², enquanto que Sherman (2009) e Tellez et al. (2012) recomendam uma faixa entre cinco e 10 larvas por cm². De acordo com Turkmen et al. (2010), podem ser usadas de 200 a 600 larvas, o que corresponderia de 12-30 por cm² de área lesionada, dependendo da quantidade de tecido necrótico na ferida. Quanto à permanência das larvas no leito da lesão, as recomendações variam de 24 a 72 horas (WOLFF e HANSSON 2003; TANYUKSEL et al., 2005; SHERMAN, 2009).

Com intuito de aumentar a aceitação larval, facilitar a aplicação e evitar o desconforto físico, Grassberger e Fleishmann (2002) desenvolveram uma embalagem selada, conhecida como “Biobag”, que enclausura as larvas. Ela possui uma cobertura fina de membrana porosa, que é suficientemente permeável para permitir a passagem de fluidos e componentes dos tecidos necróticos liquefeitos, possibilitando deste modo a sobrevivência e alimentação das larvas. Ao mesmo tempo, as secreções larvais podem atravessá-la para estimular a cicatrização, ao mesmo tempo que enzimas degradam o tecido necrótico, e controlar processos infecciosos da ferida. Além disso, a aceitação dos pacientes e dos profissionais da saúde parece ser melhor nessa forma de apresentação, do que com as larvas livres (GRASSBERGER e FLEISHMANN, 2002), visto que as larvas não entram em contato direto com a pele, e os profissionais da saúde podem aplicar e remover os curativos sem ter que ver ou manusear diretamente os imaturos.

Mecanismos de ação das larvas na promoção da cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas é um processo complexo de reparo que compreende três fases: inflamação, proliferação e remodelação (VAN DER PLAS et al., 2007). A contribuição das larvas está no mecanismo de limpeza da ferida executado por elas: uma diversidade de enzimas proteolíticas secretadas são capazes de quebrar o tecido necrótico, isto é, atuam no debridamento e, posteriormente, através da ingestão, o tecido é então removido (THOMAS et al., 2001). As proteases são também capazes de degradar uma variedade de componentes extracelulares (VALACHOVA et al., 2014), tem potencial bactericida (SIMMONS, 1935; VAN DER PLAS, 2008; CAZANDER et al., 2009, ANDERSEN et al., 2010; WANG, 2014), promovem a migração de fibroblastos e aceleram o processo de remodelação da matriz extracelular (CAZANDER et al., 2013).

A larva tem um par de ganchos orais que podem ser usados para romper a membrana celular, permitindo uma melhor atuação das enzimas que desempenharão um importante papel na digestão da matriz da ferida e num efetivo debridamento (TURKMEN et al., 2010). Devido à alimentação seletiva das larvas os tecidos vivos, tendões e ossos são preservados, mantendo-se íntegros (WOLLINA et al., 2002; WOLFF e HANSSON, 2003).

Em casos de úlceras de decúbito ou úlceras de pé diabético a biocirurgia larval tem se mostrado mais efetiva que o debridamento por enzimas tópicas ou curativos que utilizam hidrogeis (WOLLINA et al., 2002), devido o mecanismo e modo de liquefação do tecido necrótico efetivado pelas enzimas proteolíticas. Já para os casos de úlceras em membros inferiores, a melhora significativa está diretamente associada à atividade das larvas, que promovem oxigenação dos tecidos e o desenvolvimento do tecido de granulação (WOLLINA et al., 2002). A formação do tecido de granulação ocorre como resultado da estimulação mecânica dos ganchos orais e pelo movimento contínuo dos imaturos no leito da lesão (TURKMEN et al., 2010).

Não existem restrições quanto à aplicação concomitante da TL e a administração de antibióticos sistêmicos (WOLFF e HANSSON, 2003). De acordo com estudo conduzido por Van der Plas et al. (2010), a principal conclusão é que a combinação de ES larvais e antibióticos pode combater a formação de biofilme por *Staphylococcus aureus* e subsequentemente eliminar a bactéria e seus derivados.

As larvas secretam substâncias que parecem modular a função dos fagócitos humanos para eliminação das bactérias (VAN DER PLAS et al., 2009). Van der

Plas et al. (2007) em um estudo in vitro mostraram que as ES inibem a resposta múltipla pró-inflamatória de neutrófilos (quimiotaxia e degranulação), sem contudo afetar a atividade antimicrobiana dessas células, ou seja, as ações inibitórias das ES podem promover a proteção contra um processo inflamatório assim como a destruição do tecido pelos neutrófilos nas feridas crônicas. Adicionalmente, Zhang et al. (2010) em estudo in vivo em animais de experimentação comprovaram que os ácidos graxos das larvas secas de *Lucilia sericata* promovem a diminuição no tempo de cicatrização de feridas, provavelmente devido a associação com sua poderosa propriedade angiogênica.

Diante do exposto, não restam dúvidas que o uso das larvas, considerando todos os efeitos diretos e indiretos proporcionados ou modulados por elas, pode reduzir drasticamente o tempo de tratamento dispensado para cicatrização de lesões, conseqüentemente diminuindo o número de internações hospitalares ou a necessidade de intervenção cirúrgica para o tratamento de diversos tipos de feridas de difícil cicatrização (BONN, 2000).

Reações adversas

Alguns dos efeitos colaterais relatados durante a TL incluem sensação amena de queimação ou dor (WOLLINA et al., 2002). No entanto, a dor reportada pode ser prontamente controlada com o uso de analgésico oral ou através da remoção das larvas.

Há evidências que a algia é mais comum em pacientes com úlceras isquêmicas (SHERMAN et al., 2000). Outros efeitos adversos que podem ser verificados são sangramentos de leve intensidade (WOLFF e HANSSON, 2003) e sensação de prurido (TURKMEN et al., 2010).

As reações adversas costumam ser raras, entretanto caso existam a adoção de cuidados durante a aplicação larval e escolha de curativos apropriados podem ajudar a reduzir as complicações durante o tratamento (TURKMEN et al., 2010).

Relatos de caso – comprovando a eficácia da TL

Yates et al. (2003) usaram a TL em uma úlcera de pé diabético, pois a ferida persistia incurável há dois anos. Antes da cirurgia de amputação e concomitante ao uso de antibióticoterapia oral, a larvoterapia foi oferecida ao paciente. Após duas aplicações da TL o tecido de granulação era evidente.

Husain e Fallat (2003) a utilizaram para uma lesão traumática em membro inferior. A TL foi recomendada para a remoção do tecido necrótico depois do fracasso do processo cicatricial pós execução do debridamento mecânico convencional, dor e tempo consumido pelo tratamento, até aquele momento ineficaz. Aproximadamente 1000 larvas foram aplicadas. O debridamento larval foi menos doloroso, houve redução da colonização bacteriana e desenvolvimento do tecido de granulação. A lesão fechou após duas aplicações.

Durante estudo prospectivo em pacientes com úlceras de pressão, a terapia foi mais efetiva no debridamento, sendo mais rápida do que todos os outros tratamentos não-cirúrgicos. A diminuição média da área da superfície foi de 22% por semana, em contraste com um aumento de 21,8% por semana antes da terapia com larvas ($P < 0,001$). Em 30 pacientes com úlceras crônicas em membros inferiores, os efeitos mais notáveis foram debridamento e desenvolvimento do tecido de gran-

ulação (WOLLINA et al., 2002).

Echeverri et al. (2010) aplicaram a TL em 42 pacientes com úlceras infectadas, removendo as larvas 48h após a aplicação. A terapia mostrou-se efetiva para o debridamento de úlceras crônicas causadas por insuficiência venosa, arterial, erisipelas e vasculites. Wang et al. (2010) relataram cicatrização completa em 25 pacientes com úlceras de pé diabético. Turkmen et al. (2010) avaliando 34 pacientes com feridas crônicas, constataram que em 85% dos pacientes o tecido necrótico foi removido satisfatoriamente. Steenvoorde et al. (2007) registraram 100% de eficácia após a aplicação em lesões do tipo traumáticas.

Considerações Finais

A opção pelo uso da TL na prática médica foi aqui justificada tendo em vista muitas situações clínicas nas quais os benefícios, que envolvem não só o bem estar do paciente, mas o custo para o sistema de saúde e a redução dos procedimentos executados pelo profissional da saúde, que poderia dedicar seu tempo para aprimorar e pesquisar outros meios de tratamento, podem ser imediatos. Não obstante, a TL pode ser útil ou a única fonte de tratamento para aqueles casos onde outros tratamentos preconizados não obtiveram êxito.

O conceito de que é uma modalidade ultrapassada e à ansiedade gerada pelos imaturos vivos circulando no corpo tem evitado alguns prestadores de cuidados e pacientes de se beneficiarem desta terapêutica (SHERMAN et al., 2000), já que a imagem cultural das larvas é antítese de saúde e limpeza. Isso, provavelmente, dificulta a aceitação desse tratamento terapêutico, o que pode ser alterado diante da ampla divulgação e esclarecimento dos benefícios que superam a ultrapassada ideia do papel nocivo dos insetos para a saúde. Dessa forma, caso o paciente esteja bem informado e a equipe de saúde empenhada na utilização desta terapêutica alternativa, a larvoterapia pode ser realizada facilmente proporcionando alívio imediato do desconforto causado pela infecção, mau cheiro e necrose da ferida (WOLLINA et al., 2000).

Certamente, ainda existem questionamentos e muitos caminhos permanecem inexplorados referentes à contribuição das larvas para o processo de cicatrização (SHERMAN et al., 2000), dentre os quais os mecanismos de ações diante das enzimas secretadas pelas larvas e o seu potencial antimicrobiano (TELLEZ et al., 2012). A publicação de ensaios clínicos bem desenhados e um melhor esclarecimento oferecido aos profissionais de saúde e do público em geral (SHERMAN et al., 2000), que apesar dos efeitos benéficos desconhecem a sua aplicabilidade (TURKMEN et al., 2010) ou são simplesmente céticos quanto aos resultados finais que podem ser obtidos (WOLFF e HANSSON 2003), devem a médio e curto prazo contribuir para a aceitação da terapia larval também no Brasil.

Referências Bibliográficas

AKHTAR, Nadeem; ABDEL-REHIM, Shady; RODRIGUES, Jeremy; BROOKS. The use of larvae therapy to debride full thickness burns in the anaesthetically unfit patient: The Nottingham experience. *Burns*, Dalas, v.37, n.6, p.44-49, abril 2011.

ANDERSEN, Anders; SANDVANG, Dorthe; SCHNORR, Kirk; KRUSE, Thomas; NEVE, Søren; JOERGENSEN, Bo; KARLSMARK, Tonny; KROGFELT, Karen. A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Londres, v.65, n.8, 1646-1654, junho 2010.

BAER, William. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blowfly). *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.469, n.4, p.438-475, abril 2011.

BONN, Dorothy. Maggot therapy: an alternative for wound infection. *The Lancet*, London, v.356, n. 9236, p. 1174, setembro 2000.

CAZANDER, Gwendolyn; PAWIROREDJO, Janity; VANDENBROUCKE-GRAULS, Christina; SCHREURS, Marco; JUKEMA, Gerrolt. Synergism between maggot excretions and antibiotics. *Wound Repair and Regeneration*, Oxford, v.1, n.6, p.637-642, dezembro 2010.

CAZANDER, Gwendolyn; PRITCHARD, David; NIGAM, Yamni; JUNG, Willi; NIBBERING, Peter. Multiple actions of *Lucilia sericata* larvae in hard-to-heal wounds. *Bioessays*, Cambridge, v.35, n.12, p.1083-1092, dezembro 2013.

CHAN, Dominic; FONG, Daniel; LEUNG, June; PATIL, N.G.; LEUNG, Gilberto. Maggot Debridement Therapy In Chronic Wound Care. *Hong Kong Medical Journal*, Hong Kong, v.13, n.5, p.382-386, outubro 2007.

DALLAVECCHIA, Daniele Lourinho; SILVA FILHO, Renato Geraldo; FIGUEIREDO, Nélia Maria; AGUIAR COELHO, Valéria Magalhães. Esterilização da superfície dos ovos de *Chrysomya Megacephala* (Fabricius, 1794) para utilização em biodesbridamento. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, Rio de Janeiro, v.2, p.1-4, dezembro, 2010.9. ECHEVERRI, Marta Isabel Wolff; ÁLVAREZ, Carolina Rivera; HIGUITA, Silvia Emelia Herrera; IDÁRRAGA, Juan Carlos Wolff; FRANCO, Mónica María Escobar. *Lucilia eximia* (Diptera: Calliphoridae), una nueva alternativa para la terapia larval y reporte de casos en Colombia. *Iatreia*, Antioquia, v.23, n.2, p.107-116, junho 2010.

GRASSBERGER, Martin; FLEISCHMANN, Wim. The Biobag – A New Device for the Application of Medicinal Maggots. *Dermatology*, Basel, v.204, p.306, 2002.

HUSAIN, Zeeshan; FALLAT Lawrence. Maggot Therapy for Wound Debridement in a Traumatic Foot-Degloving Injury: A Case Report. *Journal of foot and ankle surgery*, Baltimore, v.42, n.6, p.371-376, dezembro 2003.

MARCONDES, Carlos Brisola. Terapia Larval: de lesões de pele causadas por diabetes e outras doenças. Santa Catarina: Editora da UFSC, 2006.

MORETTI, Thiago de Carvalho; THYSSEN, Patricia Jacqueline. Míase primária em coelho doméstico causada por *Lucilia eximia* (Diptera: Calliphoridae) no Brasil: relato de caso. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, v.58, n.1, p. 28-30, fevereiro 2006.

NITSCHKE, Maria José Trevisan. Avaliação da recuperação de lesões cutâneas por meio de terapia larval utilizando como modelos ratos Wistar. Botucatu: UNESP, 2010: Tese de Doutorado, Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociências, Univeridade Estadual Paulista, 2010.

ROBINSON, William. Suggestions to facilitate the use of surgical maggots in suppurative infections. The American Journal of Surgery, Birmingham, v.25, n.3, p.525-529, setembro 1934.

SHERMAN, Ronald; HALL, Martin Jonothan Richard; THOMAS, Sabu. Medical Maggots: an Ancient Remedy for some Contemporary Afflictions. Annual Reviews Entomology, Palo Alto, v. 45, p.55-81, 2000.

SHERMAN, Ronald. Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century. Journal of Diabetes Science and Technology, San Mateo, v.3, n.2, p. 336-344, março 2009.

SHERMAN, Ronald. Mechanisms of Maggot-Induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here? Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, London, p.1-13, março 2014.

SIMMONS, SW. A Bactericidal Principle in Excretions of Surgical Maggots which Destroys Important Etiological Agents of Pyogenic Infections. Journal of bacteriology, Washington, v.30, n.3, p.253-267, setembro 1935.

STEENVOORDE, Pascal; JACOBI, Cathrien; VAN DOORN, Louk; OSKAM, Jacques. Maggot debridement therapy of infected ulcers patient and wound factors influencing outcome: a study on 101 patients with 117 wounds. Annals of The Royal College of Surgeons of England, Londres, v.89, n.6, p.596-602, setembro 2007.

SUN, Xinjuan; JIANG Kechun; CHEN, Jingan; WUB, Liang; LU, Hui; WANG, Aiping; WANG, Jianming. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. International Journal of Infectious Diseases, Philadelphia, v.25, p.32-37, agosto 2014.

TANYUKSEL, Mehmet; ARAZ, Engin; DUNDAR, Kadir; UZUN, Gunalp; GUMUS, Tuna; ALTEN, Bulent; SAYLAM, Fatma; TAYLAN-OZKAN, Aysegul; MUMCUOGLU, Kosta. Maggot Debridement Therapy in the Treatment of Chronic Wounds in a Military Hospital Setup in Turkey. Dermatology, Basel, v.210, n.2, p.115-118, 2005.

TÉLLEZ, Germán Alberto; ACERO, Mónica Alejandra; PINEDA, Luz Adriana; CASTAÑO Jhon Carlos. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de

tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. *Biomédica*, Bogotá, v.32, n.3, p.312-320, março 2012.

THOMAS, Stephen; JONES, Mary; WYNN Karen; FOWLER, Tony. The current status of maggot therapy in wound healing. *British Journal of Nursing*, Londres, v.10, n.22, p.5-8, dezembro 2001.

THYSSEN, Patricia Jacqueline; NASSU Mariana Prado; NITSCHKE, Maria José Trevisan; LEITE, Domingos. Sterilization of immature blowflies (*Calliphoridae*) for use in larval therapy. *Journal of Medicine and Medical Sciences*, Lagos, v. 4, n.10, p. 405-409, outubro 2013.

TURKMEN, Arif; GRAHAM, Ken; MCGROUTHER, D.A. Therapeutic applications of the larvae for wound debridement. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, Oxford, v.63, n.1, p.184-188, janeiro 2010.

VALACHOVÁ, Ivana; BOHOVÁ, Jana; PÁLOŠOVÁ, Zuzana; TAKÁČ, Peter; KOZÁNEK, Milan; MAJTÁN Juraj. Expression of lucifensin in *Lucilia sericata* medicinal maggots in infected environments *Cell and tissue research*, Freiburg, v.353, n.1, p.165-171, julho 2013.

VALACHOVÁ, Ivana; MAJTANB, Tomas; TAKAC, Peter; MAJTAN, Juraj. Identification and characterisation of different proteases in *Lucilia sericata* medicinal maggots involved in maggot debridement therapy. *Journal of Applied Biomedicine*, Bohemia, v.12, n.3, p.171-177, julho 2014.

VAN DER PLAS, Mariena; VAN DER DOES, Anne; BALDRY, Mara; DOGTEROM-BALLERING, Heleen; GULPEN, Co van; VAN DISSEL, Jaap; NIBBERING, Peter; JUKEMA, Gerrolt. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophilpro-inflammatory responses. *Microbes and Infection*, California, v.9, p.507-514, abril 2007.

VAN DER PLAS, Mariena; JUKEMA, Gerrolt; WAI, Sin-Wen; DOGTEROM-BALLERING, Heleen; LAGENDIJK, Ellen; et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Oxford, v.61, p.117-122, janeiro 2008.

VAN DER PLAS, Mariena; BALDRY, Mara; VAN DISSEL, Japp; JUKEMA, Gerrolt; NIBBERING, Peter. Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. *Diabetologia*, Berlin, v.52, n.9, p.1962-1970, setembro 2009.

VAN DER PLAS, Mariena; DAMBROT, Cheryl; DOGTEROM-BALLERING, Heleen; KRUIHOF, Simone; VAN DISSEL, Jaap; NIBBERING, Peter. Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against *Staphylococcus aureus* biofilms and the bacteria derived therefrom. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, Oxford, v.65, n.5, p.917-923, maio 2010.

WANG, Shou-yu; WANG, Jiang-ning; LV, De-cheng; DIAO, Yun-peng; ZHANG, Zhen. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy

for treatment of chronically infected lesions. *Orthopaedic Surgery*, Boston, v.2, n.3, p.201-206, abril 2010.

WANG, Xue-Yan; LI, Xiao-Rong; GAO, Lei; WANG, Jiang-Ning. Could microbe stimulated maggots become a targeted natural antibiotics family? *Medical Hypotheses*, Edinburgh, v.83, p.60-61, julho 2014.

WEIL, Grover; SIMON, Richard; SWEADNER, Walter. Larval or Maggot Therapy in the Treatment of Acute and Chronic Pyogenic Infections. *The American Journal of surgery*, Birmingham, v.19, n.1, p.36-48, janeiro 1933.

WOLFF, Hélène; HANSSON Carita. Larval therapy – an effective method of ulcer debridement. *Clinical Experimental Dermatology*, Oxford, v.28, n.2, p.134-137, setembro 2003.

WOLFF, Hélène; HANSSON, Carita. Rearing Larvae of *Lucilia sericata* for Chronic Ulcer Treatment: an Improved Method. *Acta Dermato Venereologica*, Estocolmo, v.85, n.2, p. 126-131, setembro 2005.

WOLLINA, Uwe; KARTE, Kerstin; HEROLD, Claudia; LOOKS, Annette. Biosurgery in wound healing – the renaissance of maggot therapy. *European Academy of Dermatology and Venereology*, Amsterdam, v.14, n.4, p.285-289, junho 2000.

WOLLINA, Uwe; LIEBOLD, Kristin; SCHMIDT, Wolf-Dieter; HARTMANN, Michael; FASSLER, Dieter. Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds – clinical data and remittance spectroscopy measurement. *International Journal of Dermatology*, Rochester, v.41, n.10, p.635-639, outubro 2002.

YATES, Irene; FOX, Martin; CREWDSON, M.; WOODYER, AB. Larvae – a key member of the multidisciplinary foot team? *The Diabetic Foot Journal*, Londres, v.6, n.4, p.166-171, 2003.

ZHANG, Zhen; WANG, Shouyu; DIAO, Yunpeng; ZHANG, Jianing; LV, Decheng. Fatty acid extracts from *Lucilia sericata* larvae promote murine cutaneous wound healing by angiogenic activity. *Lipids Health Diseases*, Londres, v.9, n.24, p.1-9, 2010.