

Açúcar (sacarose) e triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas cutâneas: estudo experimental em ratos*

Sugar (sucrose) and fatty acids compounds with triglicerydes on the treatment of wounds: experimental study in rats

William César Cavazana¹

Sergio Ossamu Yoshii³

Roberto Kenji Nakamura Cuman⁵

Maria de Lourdes Pessole Biondo Simões²

Ciomar Aparecida Bersani Amado⁴

Resumo: FUNDAMENTOS: Na última década, as indicações de uso tópico de compostos com ácidos graxos essenciais (AGE-TG) para o tratamento de feridas aumentaram no Brasil, e houve declínio das indicações do açúcar. OBJETIVOS: Estudar o efeito da aplicação de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, de açúcar e de AGE-TG sobre feridas experimentalmente induzidas em ratos.

MÉTODOS: Foi induzida uma ferida de 400 mm² no dorso de cada rato Wistar, constituindo três grupos tratados separadamente com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, açúcar e AGE-TG. Todos os animais receberam curativo oclusivo sobre a lesão, trocado a cada 24 horas. As aferições realizadas em quatro momentos consistiram na determinação do percentual de redução das áreas das feridas, da reação inflamatória celular, da ordenação do colágeno e da densidade de colágeno dos tipos I e III nas cicatrizes.

RESULTADOS: A cicatrização ocorreu igualmente nos grupos estudados, mas o açúcar modulou positivamente a reação inflamatória entre o 7º e 14º dias. No 20º dia, não houve diferenças na quantidade de colágeno dos tipos I e III entre os grupos tratados.

CONCLUSÕES: As feridas cicatrizaram nos três grupos. O grupo açúcar apresentou uma modulação positiva da resposta inflamatória celular. Não houve diferenças na quantidade de colágeno dos tipos I e III ao final do experimento nos grupos tratados.

Palavras-chave: Ácidos graxos essenciais; Açúcar; Cicatrização de feridas; Pele; Úlcera de pressão

Abstract: BACKGROUND: In the last 10 years, the use of essential fatty acids (EFA) compounds for the treatment of wounds has increased in Brazil, at the same time that there has been reduced indication for the use of sugar. OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the response to saline, sugar and EFA on induced wounds in rats.

METHODS: A 400 mm² wound was produced on the back of each Wistar rat. The rats were divided into three groups, each being treated with saline, sugar or EFA. All the animals received a closed dressing on the wound, changed daily. Measures were taken in four moments and the values of wound area reduction by healing, cellular inflammatory response, collagen ordering and types I and III collagen density were assessed.

RESULTS: Wound healing was equal in all the three groups, but sugar promoted inflammatory response modulation between the 7th and 14th days. On the 20th postoperative day, there were no differences between the three treated groups concerning types I and III collagen.

CONCLUSION: The wounds healed in the three groups. The sugar group promoted effective cellular inflammatory response modulation. There were no differences between all the treated groups regarding types I and III collagen at the end of the study.

Keywords: Fatty acids, essential; Pressure ulcer; Skin; Sugar; Wound healing

Recebido em 22.08.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 20.04.09.

* Trabalho realizado no programa de pós-graduação em ciências da saúde da Universidade Estadual de Maringá – Maringá (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro / Financial funding: Fundação de apoio ao desenvolvimento científico da Universidade Estadual de Maringá – Maringá (PR), Brasil.

¹ Professor assistente da disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Estadual de Maringá – Maringá (PR), Brasil.

² Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC) e membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP). Professora titular da disciplina de Metodologia Científica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e adjunta IV do departamento de Cirurgia, disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor adjunto da disciplina de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil. Professor adjunto da disciplina de Anatomia Patológica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Professora associada da disciplina de Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Curitiba (PR), Brasil.

⁵ Doutor em Ciências – Farmacologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor associado da disciplina de Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Maringá (PR), Brasil.

INTRODUÇÃO

Vários aspectos da cicatrização por segunda intenção de úlceras por pressão e feridas cutâneas têm sido estudados. Esses trabalhos visam a padronizar técnicas que contribuam para um processo cicatricial de evolução rápida e com cicatriz de boa qualidade.

As primeiras indicações clínicas do açúcar foram descritas na antiguidade com o uso do mel ou do melado.¹ A primeira descrição científica foi publicada por Gozenbach e Hoffman em 1936.²

O açúcar modula resposta inflamatória³ e também é bacteriostático e bactericida devido à alta osmolaridade do xarope que se forma após algumas horas da sua aplicação sobre uma ferida.⁴

Segundo Biondo-Simões *et al.*,⁵ o uso tópico do açúcar no tratamento de feridas cutâneas de ratos Wistar foi capaz de acelerar o processo de cicatrização. Quando compararam seu efeito ao do ácido acexâmico, observaram que promovia aceleração do processo cicatricial nos primeiros sete dias.⁶

No Brasil, o tratamento de úlceras de pressão e feridas utilizando-se ácidos graxos essenciais de cadeia média e triglicerídeos (AGE-TG) foi popularizado após a publicação de Declair, em 1994, que observou alguns efeitos clínicos dos AGE-TG na prevenção de úlceras de decúbito.⁷ Também no tratamento de úlceras de decúbito, os AGE-TG foram mais eficazes que o polivinilpirrolidona-iodo (PVPI) tópico.⁸

Nas últimas décadas, observou-se aumento da indicação clínica de AGE-TG por profissionais de saúde brasileiros para o tratamento de feridas, enquanto reduziram-se as indicações do açúcar devido à suposição de que o açúcar poderia se transformar em meio de cultura para bactérias nos tecidos em tratamento.⁹ Entretanto não há evidências na literatura científica que validem essa suposição, apesar de ela ser transmitida em vários serviços médicos e de enfermagem, indiscriminadamente.

Pieper *et al.*¹⁰ relataram que no Brasil produtos como o açúcar, papaya/papaína e ácidos graxos essenciais são muito usados em feridas, e nos estudos científicos são apresentados com protocolos variados e baixos níveis de evidência. Inferiram que profissionais de saúde podem responder pelas situações em que esses produtos não padronizados forem utilizados.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento com solução salina de cloreto de sódio, açúcar e AGE-TG em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo experimental deste trabalho foi aprovado pelo Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais de Experimentação da Universidade Estadual de Maringá sob o nº 043-2006.

Foram utilizados 96 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem Wistar, machos, com idade aproximada de 120 dias, peso médio de 233,8 gramas e desvio padrão de 49,94.

Os animais foram mantidos em biotério setorial, em caixas de polipropileno padronizadas para a espécie contendo quatro animais por gaiola. Esses animais tiveram livre acesso a água e à ração padrão para a espécie e foram mantidos com umidade do ar própria do ambiente, com ciclos de luz claro/escuro de 12 horas e temperatura controlada.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de 32, constituindo a amostra. O grupo A foi denominado controle; o grupo B, açúcar; e o grupo C, AGE-TG (Trigliceril CM®). O procedimento cirúrgico foi iniciado por anestesia, por via intramuscular, com cloridrato de 2-(2,6-xilidino)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (Ronpun®) e cloridrato de quetamina (Ketalar®) na relação 1:1, empregando-se dessa associação 1 ml.Kg⁻¹ de peso corporal, seguida de epilação manual do dorso do animal. Em seguida utilizou-se um molde de silicone reforçado por polipropileno com área de 400 mm² para delinear a área de pele a ser ressecada na região dorso-medial. Foi realizada uma incisão quadrangular sobre a área demarcada com ressecção de tecido dermo-cutâneo. As áreas cruentas foram tratadas com dois mililitros de solução salina de cloreto de sódio nos animais do grupo controle, dois gramas de açúcar cristal nos animais do grupo açúcar e dois mililitros de solução de AGE-TG nos animais do grupo AGE-TG. Em cada animal realizou-se curativo oclusivo da ferida. Os curativos foram trocados diariamente, uma vez ao dia, no mesmo horário e sob o mesmo protocolo anestésico.

A eutanásia de oito animais sorteados por grupo ocorreu no 3º, 7º, 14º e 20º dias com dose letal do anestésico. A partir da eutanásia os animais passaram a constituir subgrupos. Os animais dos subgrupos controle1-8, açúcar1-8 e AGE-TG1-8 corresponderam ao 3º dia; os dos subgrupos controle9-16, açúcar9-16 e AGE-TG9-16, ao 7º dia; os dos subgrupos controle17-24, açúcar17-24 e AGE-TG17-24, ao 14º dia; e os animais dos subgrupos controle25-32, açúcar25-32 e AGE-TG25-32 corresponderam ao 20º dia de aferição. Com o animal anestesiado, realizaram-se as fotografias das feridas com câmera Canon EOS Rebel G e, apondo-se uma folha plástica transparente sobre as lesões, obtiveram-se as planigrafias. Em seguida, cada lesão foi retirada cirurgicamente em toda sua integridade, incluindo a tela subcutânea, com margem de pele íntegra de cinco milímetros, e seguiu-se a eutanásia. O material foi fixado em formalina e um segmento central nas lesões maiores ou abrangendo a maior extensão da lesão foi incluído em parafina. Dos cortes his-

tológicos de quatro micrômetros de espessura foram preparadas três lâminas para cada animal, as quais foram coradas por hematoxilina-eosina, tricrômico de Mallory e Sirius-red.¹¹ As fotografias permitiram o registro da evolução cicatricial das feridas nos grupos estudados.

As imagens das planigrafias foram digitalizadas e sua área quantificada pelo programa Auto CAD R14® (Auto Desk®), em milímetros quadrados.

As análises histológicas da reação inflamatória e ordenação do colágeno foram realizadas no laboratório de Patologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba, PR.

Nos cortes corados por hematoxilina-eosina, analisou-se a resposta inflamatória celular. Leu-se o campo de maior celularidade e, nele, 100 pontos no aumento de 400 vezes. O predomínio de polimorfonucleares (PMN) caracterizou a resposta inflamatória celular aguda e o predomínio de monomorfonucleares (MMN) caracterizou a resposta celular crônica.

Nos cortes corados pelo tricrômico, as fibras colágenas adquiriram a tonalidade azul e a ordenação do colágeno foi avaliada de maneira semiquantitativa após todo o corte ter sido visualizado nos aumentos de 40 vezes e 100 vezes, classificando-se a ordenação das fibras de colágeno como desordenada, em ordenação e ordenada, de acordo com a intensidade de paralelismo existente entre elas.

Nos cortes corados por Sirius-red a percentagem de colágeno dos tipos I e III foi obtida por leitura em microscópio com fonte de luz polarizada, correspondendo à lesão, em aumento de 400 vezes, com a imagem captada por câmera digital, transferida para um computador e analisada pelo programa Optimas® 6.0 (Media Cybernetics, Inc., USA). As fibras de colágeno do tipo I são espessas e adquirem uma coloração em tonalidade do laranja ao vermelho, e as fibras de colágeno do tipo III são finas e adquirem algumas tonalidades da cor verde. As análises histológicas foram realizadas no laboratório de patologia experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba, PR.

Os resultados descritivos do estudo foram expressos por médias, desvios padrões e erros padrões. Para a avaliação do efeito de grupo e do dia de aferição sobre as variáveis do estudo foi utilizada a análise de variância (Anova) com dois fatores (grupo e dia de aferição) seguida do teste de Tukey-Kramer por meio do programa Statistica 7.0 (StatSoft, 2004). Para avaliação da ordenação do colágeno foi utilizado o teste de “comparação entre duas proporções” para amostras independentes por meio do programa Primer of Biostatistics (Glantz S.A.). O nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Houve quatro óbitos de animais tratados com açúcar e quatro óbitos de animais tratados com AGE-TG durante o experimento, decorrentes do ato anestésico.

A análise visual das fotografias, utilizadas para a avaliação das condições das feridas, demonstrou que estas apresentaram evolução clínica dentro do previsto para esse tipo de lesão, com solução de continuidade nos primeiros dias de pós-operatório que evoluiu para uma cicatriz nas fases finais do reparo.

O percentual de redução da área das feridas não sofreu efeito do tratamento ($p = 0,101$), nem houve interação do tratamento com o tempo ($p = 0,5084$), ocasionando resultados equivalentes nos três grupos. Apenas o efeito do tempo demonstrou ser fortemente significativo ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Na avaliação da resposta inflamatória, a influência do tempo foi significativa ($p = 0,0048$), mas o efeito do tratamento ocorreu somente sob interação ($p = 0,0042$). Observou-se, dessa forma, que não houve diferença significativa em relação ao tratamento entre o grupo AGE-TG e o grupo controle, porém o tratamento com açúcar propiciou um aumento das células inflamatórias de fase aguda a partir do 3º dia até o 7º dia, havendo uma redução significativa no 14º dia, coincidente com o aumento das células de resposta inflamatória crônica ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Em relação à ordenação do colágeno, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos de tratamento e entre os dias de aferição (Figura 1).

Quando se analisou a densidade de colágeno do tipo I e do tipo III, o efeito do tempo ($p = 0,7884$) e do tratamento ($p = 0,8604$) não foi significativo, ao contrário do efeito da interação ($p < 0,001$). Foi observada no 20º dia maior densidade de colágeno do tipo I e menor densidade de colágeno do tipo III ($p = 0,0027$) no grupo AGE-TG quando comparado com o grupo controle. Entretanto, não houve diferença significativa quando os grupos açúcar e AGE-TG ($p = 0,098$) ou açúcar e controle ($p = 0,1104$) foram comparados nesse dia. Porém, a quantidade de colágeno do tipo I no grupo açúcar no 20º dia foi significativa em relação ao grupo controle, demonstrando que o tratamento com açúcar exibiu uma tendência a melhores condições cicatriciais que o tratamento com solução salina de cloreto de sódio (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Dados da literatura quanto ao uso tópico do açúcar¹² e de AGE-TG em relação à cicatrização de feridas são escassos.

O açúcar comercial é um dissacarídeo (glicose/frutose, ligação 1-2) sob a forma de grânulos de 0,16 a 0,80 μm .¹³ Segundo Barnes,¹³ a aplicação tópi-

TABELA 1: Percentuais de redução das áreas das feridas, obtidos por meio de planigrafias, nos três grupos e nos quatro tempos avaliados

	3º dia			7º dia			14º dia			20º dia		
	Controle	Açúcar	AGE-TG									
	14,72	52,6	48	55,75	55	48,42	87,5	85,25	92,12	-2	89	25,34
	20,26	39	19,41	27,3	60	45,34	77,42	74,25	22,26	53		62
	37,82	31	31,5	64,2	61,5		82,4	90	85,5	13,24	67,22	72
	36,4		15,4	50	50	19,25	85	98	95	86,5	81,6	87,4
	17,04	25	40	52,3			93	93,5		47,5	82,42	88
	32,37	16,2	19,25	30,42	57,25	77,25	87	89	78	93,5	92	96
	-14,9	42,2	41	54	19,15	71,5	87	90	96,25	89,5	79,25	29,16
	24,24	27,5	20	59	45	33	91,24	93,24	76,25	62,21		87,4
Número	8	7	8	8	7	6	8	8	7	8	6	8
Mínimo	-14,9	16,2	15,4	27,3	19,15	19,25	77,42	74,25	22,26	-2	67,22	25,34
Máximo	37,82	52,6	48	64,2	61,5	77,25	93	98	96,25	93,5	92	96
Média	20,99	33,36	29,32	49,12	49,70	49,13	86,32	89,16	77,91	55,43	81,92	68,41
Desvio-padrão	16,92	12,14	12,45	13,25	14,64	22,18	4,89	7,10	25,78	35,39	8,66	27,56
Erro-padrão	5,98	4,59	4,40	4,69	5,53	9,05	1,73	2,51	9,74	12,51	3,54	9,74
Média no tempo		27,89 ^a			49,32 ^b			84,46 ^c			68,59 ^d	
Soma	167,95	233,5	234,56	392,97	347,9	294,76	690,56	713,24	545,38	443,45	491,49	547,3

Anova: Efeito do tempo significativo $p < 0,001$

Teste Tukey-Kramer: médias com letras diferentes são diferentes ao nível de 0,05 de significância.

ca de açúcar promoveu a cicatrização de quase 80% das 334 úlceras de decúbito estudadas em cinco anos, postulando esse autor que o açúcar é bactericida.

O mel apresenta propriedades semelhantes às do açúcar, e Blomfield¹⁴ salientou seus benefícios e seu baixo custo.

A atividade antibacteriana do açúcar foi estudada por Rahal *et al.*,⁴ demonstrando atividade bactericida *in vitro* para *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella enterobacter* e atividade bacteriostática para *Bacillus subtilis*.

Herszage *et al.*¹⁵ relataram 120 pacientes, dentre eles 6 diabéticos, tratados com aplicação de sacarose sobre lesões supurativas nas quais a cicatrização evoluiu rapidamente e com desaparecimento de agentes como *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Escherichia* e *Clostridium*. Segundo esses autores, o tratamento de feridas com açúcar seria consolidado futuramente pelas propriedades antimicrobianas dos mono e dissacarídeos.

Shi *et al.*¹⁶ demonstraram que uma pasta contendo 70% de açúcar e 3% de povidona-iodine acelerou a reepitelização de úlceras induzidas em ratas diabéticas, infectadas com *Staphylococcus aureus* resistente à metilciclina, e diminuiu a quantidade de unidades formadoras de colônia nessas úlceras em relação àquelas não tratadas.

A atividade de água (aw) se refere à quantidade de água livre em um meio. Uma aw de 0,6 torna o meio livre de microrganismos. O crescimento bacteriano, segundo Chirife *et al.*,¹⁷ é dependente do fluxo de água para o interior das bactérias, e a eficácia do açúcar no tratamento de feridas infectadas se deve à

alta osmolaridade local (baixa aw). Em estudo clínico, esses autores analisaram a aw em uma ferida abdominal tratada com açúcar. Após dez horas, a aw foi de 0,951, o que para eles continuava sendo uma baixa aw, eficaz para inibir o crescimento da maioria dos patógenos humanos. Esses dados sugerem que a troca dos curativos com açúcar pode ser feita com segurança em intervalos superiores a dez horas, desmistificando a necessidade de múltiplas trocas em intervalos de tempo breves, amplamente difundida. No atual estudo, a troca de curativos ocorreu a cada 24 horas, sem prejuízo para a cicatrização.

Em relação à hiperosmolaridade junto à ferida, Forrest¹⁸ questionou a possibilidade de dano às células dos tecidos e Duffet *et al.*¹⁹ publicaram que essas células estão protegidas das altas concentrações de açúcar graças à intercomunicação com outras células do mesmo organismo, permitindo a troca de água entre elas.

Para avaliar os efeitos da sacarose em três concentrações diferentes (0,01; 0,1 e 1 M) na formação de tecido de granulação em uma ferida padrão, Kössi *et al.*²⁰ analisaram a quantidade de tecido de granulação e a quantidade e distribuição de colágeno dos tipos I e III. Concluíram que as diferentes concentrações das soluções contendo açúcar não modificaram qualitativamente o tecido de granulação originado nas feridas tratadas. Neste estudo, no 20º dia, tanto o grupo açúcar quanto o AGE-TG apresentaram níveis de colágeno do tipo I equivalentes, sugerindo uma tendência de os dois tratamentos redundarem em cicatrizes com boa resistência.

O papel modulador da resposta inflamatória do

TABELA 2: Percentuais de polimorfonucleares obtidos nas leituras de células inflamatórias pela coloração hematoxilina-eosina, nos três grupos e nos quatro tempos avaliados

	3º dia			7º dia			14º dia			20º dia		
	Controle	Açúcar	AGE-TG	Controle	Açúcar	AGE-TG	Controle	Açúcar	AGE-TG	Controle	Açúcar	AGE-TG
	44	64	55	34	81	53	40	40	35	46	44	35
	43	65	54	59	52	56	46	52	51	72		34
	40	77	62	34	78		53	39	32	39	39	28
	43		52	35	72	37	43	2	42	53	57	25
	33	44	51	45			52	8		53	55	8
	60	59	28	46	78	38	38	33	44	22	30	9
	39	51	36	44	27	46	24	48	48	54	62	71
	63	61	29	72	68	66	61	28	68	35		14
Número	8	7	8	8	7	6	8	8	7	8	6	8
Mínimo	33	44	28	34	27	37	24	2	32	22	30	8
Máximo	63	77	62	72	81	66	61	52	68	72	62	71
Média	45,63	60,14	45,88	46,13	65,14	49,33	44,63	31,25	45,71	46,75	47,83	28,00
Desvio-padrão	10,42	10,56	12,96	13,41	19,43	11,20	11,26	17,96	11,90	15,02	12,22	20,35
Erro-padrão	3,68	3,99	4,58	4,74	7,34	4,57	3,98	6,35	4,50	5,31	4,99	7,20
Média no tempo		50,55 ^{ab}			53,53 ^b			40,53 ^a			40,86 ^a	
Soma	365	421	367	369	456	296	357	250	320	374	287	224

Anova: Efeito do tempo ($p = 0,0048$) e da interação tempo x tratamento ($p = 0,0048$) significativo.

Teste Tukey-Kramer para o tempo: letras diferentes representam médias diferentes ao nível de 0,05 de significância.

Teste Tukey-Kramer: efeito de interação significativo:

3º dia/açúcar x 14º dia/açúcar, $p = 0,0112$ 7º dia/açúcar x 14º dia/açúcar, $p = 0,0011$

3º dia/açúcar x 20º dia/AGE-TG, $p = 0,0026$ 7º dia/açúcar x 20º dia/AGE-TG, $p = 0,0002$

açúcar foi estudado por Nakao *et al.*,³ expondo queratinócitos e fibroblastos a uma mistura contendo 70% de açúcar e 3% de povidona-iodine, com resultados positivos tanto para a ação antibacteriana do açúcar quanto para sua ação moduladora da resposta inflamatória. Essa pesquisa também indicou que o açúcar atuou como modulador da reação inflamatória, e não simplesmente como um agente lesivo de bactérias por mecanismo de hiperosmolaridade.

Em relação aos ácidos graxos essenciais, Nutgeren *et al.*²¹ demonstraram que os ácidos graxos essenciais com marcador radioativo, sobre a pele íntegra, atingem as camadas mais profundas da epiderme, sendo incorporados aos fosfolípidos das membranas e às acilglucosilceramidas. Nesse sentido, Marcelo *et al.*²² observaram que as acilglucosilceramidas sofrem lipo-oxigenação enzimática para formar as acilceramidas constituintes da barreira hídrica da pele, com produção de peróxidos. Os peróxidos podem ativar a guanilato ciclase, promovendo aumento do nível de GMP cíclico num sítio apropriado da epiderme, influenciando o equilíbrio entre a proliferação e a diferenciação celular epidérmica. Também foi demonstrado por White *et al.*²³ que a inibina, nome empírico do agente antibacteriano presente no mel, tratava-se do peróxido de hidrogênio. Dessa forma, os peróxidos originados tanto de açúcares como de ácidos graxos essenciais contribuem para a melhora do processo cicatricial também como agentes pró-inflamatórios. Além disso, os ácidos graxos essenciais preservam as características morfológicas do revestimento cutâneo, pois, para Horrobin,²⁴ as mudanças causa-

das na pele pela deficiência de AGE são similares em todas as espécies, retardando a cicatrização normal pela formação de colágeno defeituoso e perda hídrica transepidérmica muito acentuada. De acordo com Hansen e Jensen,²⁵ o ácido linoleico é essencial na manutenção da barreira hídrica cutânea, independentemente de seu papel precursor do ácido aracdônico e dos eicosanoides.

Em feridas cirurgicamente induzidas em ratos, Cardoso *et al.*²⁶ demonstraram que os ácidos graxos linolênico (n-3), linoleico (n-6) e oleico (n-9) modularam o reparo. O ácido linoleico, como agente pró-inflamatório, promoveu nas feridas acentuada melhora, com picos de produção de óxido nítrico 48 horas após a cirurgia. Por outro lado, o ácido oleico inibiu fortemente a produção de óxido nítrico na ferida e o ácido linolênico também retardou a cicatrização das feridas de forma estatisticamente significativa. No presente estudo, o açúcar se mostrou superior aos AGE-TG como estimulador da resposta inflamatória.

Greca *et al.*,²⁷ irrigando a mucosa intraluminal de ratos submetidos a anastomose colônica com solução isosmolar de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e com solução salina isotônica por 7 dias, concluíram que o tratamento com AGCC promoveu maior concentração de colágeno do tipo I e total na linha de sutura do coto retal, quando comparado com o grupo controle. Este trabalho também indicou um efeito melhor dos AGE-TG em relação à solução salina isotônica mantida através de gazes umedecidas sobre as feridas.

Araújo *et al.*²⁸ verificaram que no terceiro e décimo quarto dias de pós-operatório o óleo mineral

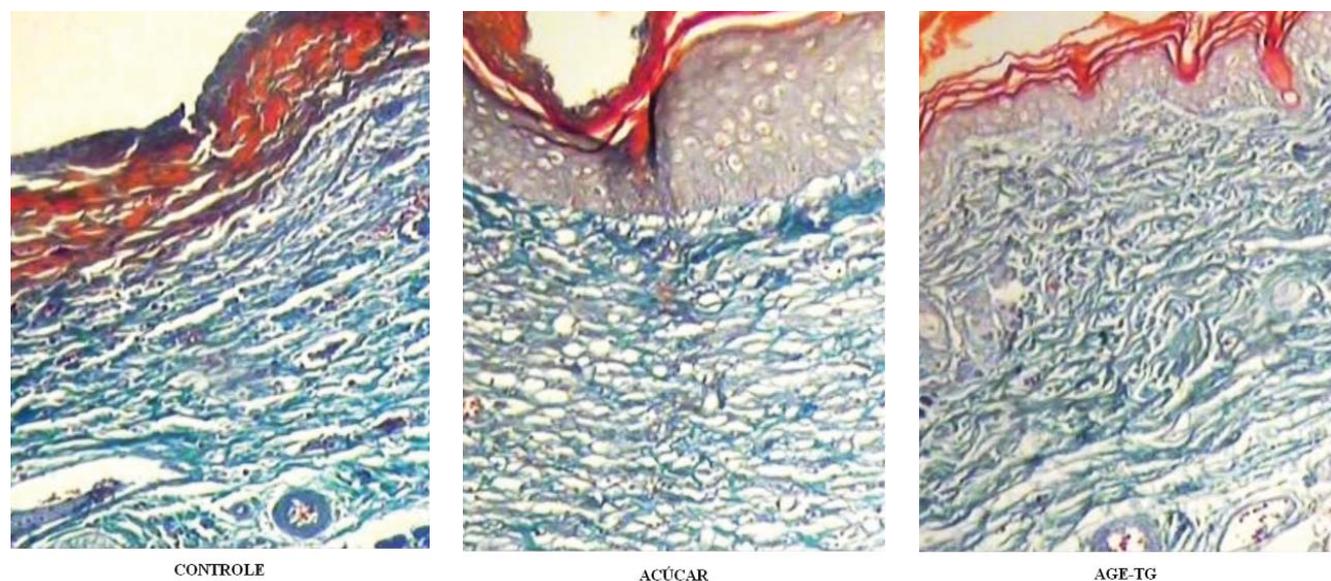


Figura 1: Fotomicrografias da ordenação do colágeno nos grupos controle, açúcar e triglicéridos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no 20º dia (tricroômico de Mallory, 100x)

Observam-se as fibras colágenas ordenadas nas amostras dos três grupos ao final do experimento.

leve (Agarol®) e o Trigliceril® não influenciaram o processo cicatricial de feridas cutâneas. No sétimo dia de pós-operatório, houve aumento da quantidade de tecido de granulação nos grupos tratados com Agarol® e diminuição da neovascularização no grupo Trigliceril®. Os resultados apresentados neste experimento não conseguiram demonstrar efeitos dos AGE-

TG que justifiquem as diversas propriedades benéficas que lhes são atribuídas.

Comparando a aplicação tópica de triglicérides de cadeia média, óleo de girassol e solução salina isotônica em ratos, Rocha *et al.*²⁹ concluíram que tanto os triglicérides de cadeia média quanto o óleo de semente de girassol alteram o processo de formação

TABELA 3: Percentuais de colágeno do tipo I, obtidos nas leituras de densidade pela coloração Sirius-red, nos três grupos e nos quatro tempos avaliados

	3ª dia			7ª dia			14ª dia			20ª dia		
	Controle	Açúcar	AGE-TG									
	62	18	11	48	37	8	63	21	38	1	51	12
	32	22	75	41	28	32	30	13	17	6		19
	49	5	17	22	13		48	19	67	4	45	32
	30		8	43	9	36	17	8	9	22	19	38
	47	21	22	28			4	38		5	20	26
	54	24	12	18	11	12	17	36	29	8	63	69
	56	43	21	59	37	4	14	39	73	5	21	79
	45	31	14	29	29	13	20	37	9	7		87
Número	8	7	8	8	7	6	8	8	7	8	6	8
Mínimo	30	5	8	18	9	4	4	8	9	1	19	12
Máximo	62	43	75	59	37	36	63	39	73	22	63	87
Média	46,88	23,43	22,50	36,00	23,43	17,50	26,63	26,38	34,57	7,25	36,50	45,25
Desvio-padrão	11,19	11,67	21,76	14,04	12,19	13,23	19,61	12,53	26,42	6,32	18,99	28,88
Erro-padrão	3,96	3,89	6,88	4,23	3,52	3,67	5,24	3,24	6,60	1,53	4,48	6,63
Média no tempo		30,93			25,64			29,19			29,67	
Soma	313	146	169	240	127	97	150	190	204	57	168	350

Anova: efeito da interação tempo x tratamento significativo ($p < 0,0001$).

Teste Tukey-Kramer: efeito de interação significativo:

3ª dia/controle x 20ª/controle, $p = 0,0014$ e 20ª/AGE-TG x 20ª/controle, $p = 0,0027$

de cicatriz de forma benéfica quando comparados com o grupo controle. Para esses autores, portanto, não há diferença no tipo de óleo que contém os ácidos graxos essenciais, o que de certa forma amplia o acesso das populações carentes a esse produto, em detrimento de formulações vendidas no comércio e que apresentam alto custo.

A análise histológica semiquantitativa da ordenação das fibras colágenas mostrou que a qualidade cicatricial foi equivalente nos três grupos estudados, com substituição gradativa do desarranjo entre as fibras colágenas pelo seu pareamento ordenado no final da cicatrização.

Em síntese, a análise dos resultados permite afirmar que em todos os grupos houve a cicatrização das feridas de forma equivalente, no decorrer do tempo do experimento; o açúcar promoveu modulação da resposta inflamatória celular a partir do 3º dia e entre o 7º e o 14º dia (houve substituição intensa dos PMN por MMN no 20º dia); e, embora o grupo AGE-TG apresentasse maior quantidade de colágeno do tipo I e menor quantidade de colágeno do tipo III em relação ao grupo controle, quando os grupos açú-

car e AGE-TG foram comparados entre si não apresentaram diferenças significantes.

CONCLUSÃO

Neste estudo experimental ficaram demonstradas as vantagens terapêuticas do açúcar em relação aos AGE-TG e à solução salina de cloreto de sódio no tratamento de feridas cutâneas agudas em cobaias (ratos). Ensaio clínico em humanos deverão ser realizados para comprovar o possível benefício da utilização do açúcar no tratamento de feridas em seres humanos. □

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Curso de Pós-Graduação em Princípios de Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná (Fepar), em que o projeto desta pesquisa foi inicialmente idealizado; à Support, que forneceu o Trigliceril CM®; e ao Dr. Eduardo Vinícius Mendes Roncada, pela preciosa colaboração.

REFERÊNCIAS

1. Forrest RD. Early history of wound treatment. *J R Soc Med.* 1982;75:198-205.
2. Prata MB, Haddad CM, Goldenberg S, Simões MJ, Moura LA, Trabulsi LR. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea: estudo experimental em rato. *Acta Cir Bras.* 1988;3:43-8.
3. Nakao H, Yamazaki M, Tsuboi R, Ogawa H. Mixture of sugar and povidone-iodine stimulates wound healing by activating keratinocytes and fibroblast functions. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:175-82.
4. Rahal F, Mimica I, Pereira V, Athié E. O açúcar no tratamento local das infecções de feridas cirúrgicas. *Rev Col Bras Cir.* 1983;10:135-6.
5. Biondo-Simões MLP, Baretta Jr VC, Ferreira LF, Collaço LM. Efeito do açúcar na cicatrização por segunda intenção: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras.* 1991;61:65.
6. Biondo-Simões MLP, Lima EJB, Rosário MAK, Marques LO, Adur RC, Cavazana WC, et al. Açúcar e ácido acexâmico na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Acta Cir Bras.* 1993;8:83-6.
7. Declair V. Aplicação do triglicerídeos de cadeia média (TCM) na prevenção de úlceras de decúbito. *Rev Bras de Enferm.* 1994;47:27-30.
8. Goldmeier S. Comparação dos triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais, com polivinilpirrolidona-iodo no tratamento de úlceras de decúbito em pacientes cardiopatas. *Rev Paul Enferm.* 1997;16:30-4.
9. Santos KA, Neves RCS, de Jesus MCP. Uso terapêutico do açúcar mascavo em ulcerações. *HU Rev.* 1996;22:52-67.
10. Pieper B, Caliri MH. Nontraditional wound care: a review of the evidence for use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2003;30:175-83.
11. Junqueira LC, Bignolas G, Brentani RR. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J.* 1979;11:447-55.
12. Borges EL, Latine F, Carvalho DV, Machado AM. A utilização do açúcar no tratamento de feridas cutâneas: revisão bibliográfica dos últimos 20 anos. *Rev Med Minas Gerais.* 2002;12:163-73.
13. Barnes WB. Sugar sweetens the lot of patients with bedsores. *JAMA.* 1973;223:122.
14. Blomfield R. Honey for decubitus ulcers. *JAMA.* 1973;224:905.
15. Herszage L, Montenegro J, Joseph A. Traitement des plaies suppurées par application de saccharose. *Nouv Presse Med.* 1982;12:940.
16. Shi CM, Nakao H, Yamazaki M, Tsuboi R, Ogawa H. Mixture of sugar and povidine-iodine stimulates healing of MRSA-infected skin ulcers on db/db mice. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:449-56.
17. Chirife J, Herszage L, Joseph A, Kohn ES. In vitro study of bacterial inhibition in concentrated sugar solutions: microbiological basis for the use of sugar in treating infected wounds. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23:766-73.
18. Forrest RD. Sugar in the wound. *Lancet.* 1982;1:861.
19. Duffet Am, Viau F. Traitement des plaies et escarres par le sucre cristallisé. *Rev Infirm.* 1986;36:37-8.
20. Kössi JA, Ekfors TO, Aaltonen V, Laato M. Sucrose has no beneficial effects on wound healing in rats. *Eur J Surg.* 2000;166:818-22.
21. Nugteren DH, Christ-Hazelhof E, van der Beek A, Houstmuller UM. Metabolism of linoleic acid and other essential fatty acids in the epidermis of the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1985;834:429-36.
22. Marcelo CL, Duell EA, Stawiski MA, Anderson TF, Voorhees JJ. Cyclic nucleotide levels in psoriatic and normal keratinized epidermis. *J Invest Dermatol.* 1979;72:20-4.
23. White JW Jr, Subers MH, Schepartz AI. The identification of inhibine, the antibacterial factor of honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim Biophys Acta.* 1963;73:57-70.
24. Horrobin DF. Essential fatty acids in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1045-53.
25. Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide e acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinat e alpha-linoleate. *Biochim Biophys Acta.* 1985;834:357-63.
26. Cardoso CR, Souza MA, Ferro EA, Favoreto S Jr, Pena JD. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. *Wound Repair Regen.* 2004;12:235-43.
27. Greca FH, Biondo-Simões MLP, Collaço LM, Martins VDM, Tolazzi ARD, Gasparetto EL, et al. A ação dos ácidos graxos de cadeia curta na cicatrização de anastomoses colônicas: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras.* 2000;15(Supl3):12-6.
28. Araújo CFR, Souza FZA, Greca FH, Guerreiro MHCPM, Leite AL, Mansur AEC, et al. Efeitos do Agarol® e do Trigliceril® sobre a cicatrização de pele: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras.* 1998;13:232-7.
29. Rocha RP, Rocha ELP, Hames RL, Sposeto TB. Estudo comparativo do processo de cicatrização com o uso de óleo de semente de girassol e triglicérides de cadeia média: modelo experimental em ratos. *Sci Med.* 2004;14:203-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

William César Cavazana
 Rua Dr. Nagib Daher 885
 86800 040 Apucarana - Paraná
 Tel./Fax: 43 3423 1339 3422-8577
 E-mail: wcavazana@uol.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Cavazana WC, Biondo-Simões MLP, Yoshii SO, Bersani-Amado CA, Cuman RKN. Açúcar (sacarose) e triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas cutâneas: estudo experimental em ratos. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):229-36.