

Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas

The use of essential fatty acids in the treatments of wounds

La utilización de ácidos grasos esenciales en el tratamiento de heridas

Andreza Cano Manhezi^I, Maria Márcia Bachion^I, Ângela Lima Pereira^{II}

^IUniversidade Federal de Goiás. Faculdade de Enfermagem. Goiânia, GO

^{II}Universidade Salgado de Oliveira. Curso de Enfermagem. Goiânia GO

Submissão: 13/02/2008

Aprovação: 18/09/2008

RESUMO

O uso de ácidos graxos essenciais (AGE) no tratamento de feridas, embora largamente difundido no Brasil, é controverso. Esta pesquisa objetivou identificar e analisar as evidências científicas disponíveis para a utilização do AGE no tratamento de feridas. Trata-se de estudo descritivo, realizado por meio de revisão sistemática da literatura, nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde e da PubMed, de 1970 a 2006. Foram inicialmente identificadas 503 referências. Após os testes de relevância I e II foram incluídos na análise 11 artigos, que mostram evidências de recomendação – nível II e III para o uso de AGE em queimaduras e mediastinite, entre outros. A maioria dos estudos ainda se refere a uso em animais. Publicações relevantes ainda são escassas.

Descritores: Ácidos Graxos Essenciais; Ácido Linolêico; Ácido alfa-Linolênico; Cicatrização de Feridas; Bandagens.

ABSTRACT

In spite of being widely spread throughout Brazil, the use of essential fatty acids (EFA) for wound healing is controversial. This study aimed at identifying and analyzing the available scientific evidence for EFA to be used in the treatment of wounds. This is a descriptive study, carried out through a systematic literature review, concerning the Biblioteca Virtual de Saúde (Health Online Library) and PubMed data bank, from 1970 to 2006. Initially, we identified 503 references. After the relevance tests I and II, 11 articles were included in the analysis, showing evidence of recommendation- level II and III for EFA to be used in burns, mediastinitis, among others situations. Most studies still refer to its use in animal. Relevant publications are still scarce.

Descriptors: Fatty acids, essential; Wound healing; Bandages; Linoleic acid; alpha-linolenic acid.

RESUMEN

La utilización de ácidos grasos, esenciales (AGE) en el tratamiento de heridas, a pesar de ser extensamente difundido en el Brasil, todavía causa controversias. Esta investigación tuvo como objetivo identificar y analizar las evidencias científicas disponibles para la utilización de los AGE en el tratamiento de heridas. Se trata de un estudio descriptivo, realizado a través de una revisión sistemática de la literatura, en las bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud y de la PubMed, de 1970 a 2006. Inicialmente fueron identificadas 503 referencias. Después de las pruebas de relevancia I y II fueron incluidos en el análisis 11 artículos, que muestran evidencias de recomendación – nivel II y III para el uso de los AGE en quemaduras, mediastinitis, entre otras. La mayoría de los estudios todavía se refieren, al uso en animales. Publicaciones relevantes aún son escasas.

Descritores: Ácidos Grasos Esenciales; Ácido Linoleico; Ácido alfa-linolênico; Cicatrización de Heridas; Vendajes.

INTRODUÇÃO

Na literatura especializada na área de tratamento de feridas produzida no Brasil é comum a menção aos ácidos graxos essenciais (AGE) como produto utilizado⁽¹⁻³⁾. Outros autores brasileiros não mencionam estas substâncias⁽⁴⁾. Na literatura produzida internacionalmente e traduzida para o português não há citação deste produto em muitos livros de uso clássico pela enfermagem⁽⁵⁻⁸⁾. O uso de formulações de AGE não é tradição nos Estados Unidos da América⁽⁹⁾.

Em revisão sistemática de produtos utilizados para o tratamento de feridas⁽¹⁰⁾, não foram identificados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) estudos clínicos que utilizaram AGE no período de 1995-2004. Em revisão da produção da Pós-Graduação da Enfermagem brasileira, de 1964 a 2005, não foram realizadas teses e ou dissertações sobre a utilização do AGE no tratamento de feridas⁽¹¹⁾. Além disso, também não foram encontrados estudos sobre o uso de AGE no período de 1970 a 2003⁽¹²⁾ na Revista Brasileira de Enfermagem, que é o periódico com mais tempo de circulação da área de Enfermagem no Brasil. Em outras revistas, ainda não foi realizada uma revisão da sua publicação nesta temática.

Este panorama chamou a nossa atenção, uma vez que os AGE são amplamente utilizados em nosso meio para o tratamento de feridas, tais como úlceras de pressão, úlceras neuropáticas (pé diabético), deiscências cirúrgicas, úlcera venosa de estase, úlcera arterial. Dessa forma, esta pesquisa pretende analisar as bases científicas para o uso de AGE no tratamento de feridas.

Uso de Formulações com Ácidos Graxos Essenciais no Tratamento de Feridas

Quimicamente, um ácido graxo consiste em uma série de átomos de carbono, unidos uns aos outros por ligações simples (saturado) ou duplas (insaturado), com um grupo carboxil e uma cauda hidrocarbonada chamada de grupo metil. Os ácidos graxos apresentam diferentes tamanhos de cadeia de 3 a 24 átomos de carbono⁽¹³⁾. Os ácidos graxos são classificados de acordo com o número de carbonos na cadeia, o número de ligações duplas e a posição da primeira ligação dupla. Os ácidos graxos de cadeia curta possuem de 4 a 6 Carbonos, os de cadeia média de 6 a 12 Carbonos e os de cadeia longa de 16 a 22 Carbonos. Cada carbono na cadeia de ácido graxo possui quatro locais de ligação de hidrogênio. Quando todos os locais de ligação de hidrogênio estão saturados, o ácido graxo é classificado como saturado (SFA – saturated fatty acid). Quando os ácidos graxos possuem apenas uma dupla ligação de Carbono são denominados monoinsaturados (MUFA_ ácidos graxos monoinsaturados); com duas ou mais duplas ligações, são chamados de poliinsaturados (PUFA_ ácidos graxos poliinsaturados). Quanto à localização da ligação dupla, está convencionado o uso da letra grega delta para indicar o Carbono (C) que precede a ligação dupla e as letras α referente ao primeiro Carbono adjacente ao grupo carboxila, β o segundo carbono e ω ao último carbono⁽¹⁴⁾. Alguns autores utilizam a letra n ao invés da letra grega. O ácido linoléico e o ácido linolênico não podem ser sintetizados pelos mamíferos, por não possuírem a enzima Δ^9 -desaturase, são assim chamados de ácidos graxos essenciais (AGE) e devem ser obtidas obrigatoriamente a partir da dieta⁽¹³⁾. O ácido linoléico contém 18 Carbonos, duas ligações duplas, uma no C9 e

outra no C12, na posição ω 6 (C18:2, $\Delta^9, 12$, ω 6). O ácido linolênico contém 18 Carbonos, três ligações duplas, uma no C9, uma no C12 e outra no C15, na posição ω 3 (C18:3, 9, 12, 15, ω 3)⁽¹⁴⁾.

Os ácidos graxos linoléico (ω 6 ou n-6) e α -linolênico (ω 3 ou n-3) são essenciais para funções celulares normais, e atuam como precursores para a síntese de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa como os ácidos araquidônicos (AA), eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), que fazem parte de numerosas funções celulares como a integridade e fluidez das membranas, atividade das enzimas de membrana e síntese de eicosanóides como as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos⁽¹³⁾. Estes, por sua vez, possuem capacidade de modificar reações inflamatórias e imunológicas, alterando funções leucocitárias e acelerando o processo de granulação tecidual⁽²⁾.

A disponibilidade de ácidos graxos poliinsaturados linoléico (ω 6) e α -linolênico (ω 3) para a espécie humana depende do fornecimento alimentar, sendo encontrados em óleos vegetais, peixes, óleos de peixes, ostras, camarão, caranguejo, margarinas⁽¹⁵⁾ e ovo de galinha⁽¹⁴⁾, sementes, folhas e fitoplancton. Uma vez que o fitoplancton encontra-se no topo da cadeia alimentar marinha, todas outras formas marinhas de vida eventualmente tornam-se ricas nesses ácidos graxos⁽¹⁶⁾.

A efetividade dos AGE nos problemas relacionados às lesões de pele tem sido estudada desde 1929, quando foram realizadas as primeiras observações de lesões de pele provocadas por uma deficiência nos níveis de ácidos graxos essenciais nos alimentos que eram preparados⁽¹⁶⁾. Em animais, os sinais de carência de ácidos graxos essenciais são múltiplos. Os mais importantes referem-se a problemas de crescimento e perda de peso, modificações celulares da pele e mucosa, perda de funções reprodutivas, problemas renais entre outros. No homem adulto, a carência é rara, mas se manifesta mais frequentemente por problemas cutâneos como dermatoses eczematiformes, retardo na cicatrização e problemas de equilíbrio lipídico do soro, de coagulação e função plaquetária⁽¹⁷⁾.

Na manutenção da hidratação da pele os ácidos graxos ω 3 como os ω 6 são importantes, pois integrando o *stratum corneum* através dos ceramídeos, evitam a perda de água transepidérmica, garantindo a sua elasticidade e integridade⁽¹⁵⁾.

No Brasil temos disponíveis as seguintes apresentações comerciais utilizadas no tratamento de feridas, genericamente denominadas pelos profissionais como AGE: Dersani® (Saniplan), Sommacare® (LM Farma) e Dermalosan® (Sunny Day). Na formulação do Dersani® está descrita a seguinte composição: ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, lecitina de soja, vitamina A, vitamina E, ácido capróico e óleo de girassol (ácido linoléico). No Sommacare® estão descritos os seguintes componentes: óleo de soja hidrolisado, óleo de girassol (ácido linoléico), triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico. A formulação do Dermalosan® indica como composição: ácido cáprico, ácido láurico, ácido linoléico, ácido caprílico, ácido capróico, ácido palmítico, ácido mirístico, lecitina de soja, palmitato de retinol (vitamina A) e acetato de tocoferol (vitamina E). Como pode ser visto, embora na apresentação comercial faça referência a composição de ácidos graxos essenciais está presente na formulação apenas um deles, o ácido linoléico.

Os ácidos graxos essenciais promovem quimiotaxia (atração de leucócitos) e angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos),

mantêm o meio úmido, aceleram o processo de granulação tecidual, facilitam a entrada de fatores de crescimento, promovem mitose e proliferação celular, atuam sobre a membrana celular, aumentando a sua permeabilidade, auxiliam o debridamento autolítico e são bactericidas para *S. aureus*^(3,18). O ácido linoléico é importante no transporte de gorduras, manutenção da função e integridade das membranas celulares e age como imunógeno local⁽²⁾.

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo identificar e analisar as evidências científicas disponíveis para a utilização do AGE no tratamento de feridas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva, realizada por meio de revisão sistemática da literatura, seguindo etapas preconizadas para estudos desta natureza⁽¹⁹⁾:

Fase I – Seleção de bases de dados e definição de unitermos. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e da PubMed, desenvolvido pela NLM (National Library of Medicine).

Para as bases de dados da BVS foram utilizados os seguintes unitermos: “*fatty acids, essential*”, “*wound healing*”, “*wounds*”, “*wound*”, “*wounds and injuries*”, “*dressings*”, “*dressings, occlusive*”, “*bandages*”, “*linoleic acids*”, “*linoleic acid*”, “*linolenic acid*”, “*linolenic acids*”, “*alpha-linolenic acid*” e “*gamma-linolenic acid*”.

Para as bases da PubMed foram utilizados os seguintes *medial subjects heading* (MeSH): “*Fatty Acids, Essential*”, “*Linoleic Acids*” “*trans-10, cis-12-conjugated linoleic acids*”, “*hydroperoxide isomerase*”, “*linoleic acid hydroperoxide*”, “*linoleoyl-CoA Desaturase*”, “*cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid*”, “*linoleamide*”, “*EPG08 linoleate*”, “*linoleic acid hydroxamate*”, “*monolinolein*”, “*linoleylanilide*”, “*methyl linoleate*”, “*Linolenic Acid*”, “*Linolenic Acids*”, “*alpha-Linolenic Acid*”, “*gamma-Linolenic Acid*”, “*SR 3 Linolenic Acid*”, “*8, 11, 14-Eicosatrienoic Acid*”, “*Alzene*”, “*perilla seed oil*”, “*jasmonic acid*”, “*eleostearic acid*”, “*Perilla*”, “*methyl linolenate*”, “*ethyl linolenate*”, “*13-hydroperoxylinolenic acid*”, “*Wounds*”, “*Injuries*”, “*Bandages*” e “*Wound Healing*”.

Fase 2- Elaboração dos testes de relevância. Foram elaborados dois testes de relevância, considerando critérios de inclusão dos artigos para o presente estudo.

O primeiro teste (Teste de Relevância I) considerou os seguintes critérios de inclusão: publicação do artigo no período de 1970 a 2006; publicação em português, inglês ou espanhol; disponibilidade do artigo na íntegra, no território nacional.

Foram ainda definidos os seguintes critérios de exclusão: publicações do tipo “carta” ou *letter*, editorial, revisão narrativa da literatura.

O desenho do teste de Relevância II incluiu itens de avaliação dos seguintes critérios de inclusão: clareza na descrição do problema de pesquisa, dos objetivos, do percurso metodológico (incluindo caracterização da população, amostra, modo de utilização do AGE, a maneira de realizar o curativo, as trocas, a cobertura utilizada, tipo de lesão, tempo de permanência do produto entre as trocas, critério para realizar as trocas, descrição dos parâmetros de

avaliação), descrição clara dos resultados e aplicabilidade dos resultados na prática clínica.

Para realizarem esta etapa os pesquisadores foram treinados e analisaram os artigos de forma independente. Na conferência dos pareceres sobre a inclusão ou não, aqueles artigos em que havia desacordo de opinião, foram identificados a origem da divergência. Se a divergência estava na falta de familiaridade dos pesquisadores com a língua inglesa ou espanhola ou se foi constatado lapso por desatenção, os pesquisadores reviam o parecer, quando necessário. Caso contrário, o material foi separado para consulta do terceiro pesquisador.

Fase 3: Aplicação do Teste de Relevância I, aos resumos dos artigos identificados, por um dos pesquisadores.

Fase 4: Aplicação do Teste de Relevância II, aos artigos na íntegra, por dois pesquisadores, de forma independente. Em caso de falta de concordância quanto à inclusão do artigo, foi consultado um terceiro pesquisador.

Fase 5: Elaboração do quadro sinótico, para apresentação dos resultados e análise das evidências acerca da eficácia do uso do AGE no tratamento de feridas.

Para análise de evidências foi empregada uma proposta, considerando a obra de diferentes autores⁽²⁰⁻²³⁾, a partir das reflexões de estudiosos que se utilizaram deste procedimento^(7,19).

- Recomendado para utilização

Nível I – Recomendado para utilização, sustentado por pelo menos um estudo de metanálise, ou estudo clínico controlado, randomizado.

Nível II – Recomendado para utilização, sustentado por pelo menos um estudo clínico aberto ou estudo clínico controlado.

Nível III – Recomendado para utilização, sustentado por estudos de casos, relatos de experiência, opinião de especialistas, guias de prática em saúde.

- **Assunto não decidido**, pois existem resultados de estudos indicando efeitos positivos e negativos da utilização do produto

- **Guarda evidências para utilização em humanos**, pois os estudos ainda estão na fase *in vitro* ou em animais.

- **Não recomendado** para utilização, com base em estudos clínicos ou *in vitro* ou em animais.

RESULTADOS

A revisão da produção científica indexada na base de dados PubMed, desenvolvida pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) na National Library of Medicine (NLM) disponível na web, foi realizada no dia 10 de fevereiro de 2007, incluindo nove operações de busca, descritas na Tabela 1.

Desta forma, a partir das nove operações de busca, foram identificadas 293 referências, que foram colocadas em ordem alfabética por sobrenome do autor, o que permitiu identificar 30 repetições, que, ao serem excluídas, nos levaram ao resultado de 263 referências.

Ao ser aplicado o Teste de Relevância I, foram realizadas as seguintes exclusões: 47 títulos por não serem nas línguas escolhidas pelos autores, ano de publicação do artigo ou tipo carta ou *letter* e editorial; 168 títulos não se aplicavam à estudos de utilização de AGE em feridas de seres humanos ou animais. Assim, foram incluídos 48 artigos.

Tabela 1. Procedimentos de busca utilizados e número de referências obtidas sobre a utilização de AGE em tratamento de feridas. PubMed 1970-2006.10/02/2007.

Procedimentos de combinação de unitermos utilizada	Referências obtidas
- "Fatty Acids, Essential" and "Wounds and Injuries"	249
- "Fatty Acids, Essential" and "Wounds and Injuries" and "Bandages"	02
- "Linolenic Acid" or "alpha-Linolenic Acid" or "gamma-Linolenic Acid" or "SR 3 Linolenic Acid" or "8, 11, 14-Eicosatrienoic Acid" or "Alzene" or "perilla seed oil" or "jasmonic acid" or "eleostearic acid" or "Perilla" or "methyl linolenate" or "ethyl linolenate" or "13-hydroperoxylinolenic acid" and "Wound Healing"	10
- "Linolenic Acid" or "alpha-Linolenic Acid" or "gamma-Linolenic Acid" or "SR 3 Linolenic Acid" or "8, 11, 14-Eicosatrienoic Acid" or "Alzene" or "perilla seed oil" or "jasmonic acid" or "eleostearic acid" or "Perilla" or "methyl linolenate" or "ethyl linolenate" or "13-hydroperoxylinolenic acid" and "Wound Healing" and "Bandages"	0
- "Linolenic Acid" or "alpha-Linolenic Acid" or "gamma-Linolenic Acid" or "SR 3 Linolenic Acid" or "8, 11, 14-Eicosatrienoic Acid" or "Alzene" or "perilla seed oil" or "jasmonic acid" or "eleostearic acid" or "Perilla" or "methyl linolenate" or "ethyl linolenate" or "13-hydroperoxylinolenic acid" and "Bandages",	0
- "Linoleic Acid" or "trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid" or "hydroperoxide isomerase" or "linoleic acid hydroperoxide" or "linoleoyl-CoA Desaturase" or "cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid" or "linoleamide" or "EPG08 linoleate" or "linoleic acid hydroxamate" or "monolinolein" or "linoleylanilide" or "methyl linoleate" and "Wound Healing"	8
- "Linoleic Acid" or "trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid" or "hydroperoxide isomerase" or "linoleic acid hydroperoxide" or "linoleoyl-CoA Desaturase" or "cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid" or "linoleamide" or "EPG08 linoleate" or "linoleic acid hydroxamate" or "monolinolein" or "linoleylanilide" or "methyl linoleate" and "Wound Healing" and "Bandages"	0
- "Linoleic Acid" or "trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid" or "hydroperoxide isomerase" or "linoleic acid hydroperoxide" or "linoleoyl-CoA Desaturase" or "cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid" or "linoleamide" or "EPG08 linoleate" or "linoleic acid hydroxamate" or "monolinolein" or "linoleylanilide" or "methyl linoleate" and "Bandages",	0
- "Linoleic Acid" or "trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid" or "hydroperoxide isomerase" or "linoleic acid hydroperoxide" or "linoleoyl-CoA Desaturase" or "cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid" or "linoleamide" or "EPG08 linoleate" or "linoleic acid hydroxamate" or "monolinolein" or "linoleylanilide" or "methyl linoleate" and "Wound and Injuries",.	18
-Repetição das nove operações citadas acima, adicionando a ferramenta <i>Limits</i> para o ano de 2006	6
Total	293

A busca de referências na literatura científica indexada nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) foi realizada em 03 de março de 2007, incluindo vinte e uma operações, como pode ser visto na Tabela 2.

Ao todo, nessa base de dados, obtivemos 210 referências, que foram colocadas em ordem alfabética por sobrenome do autor, o que permitiu identificar 148 repetições, que foram devidamente excluídas, totalizando assim 62 artigos para aplicação do Teste de Relevância I.

Ao ser aplicado o Teste de Relevância I, foram excluídos 43 títulos, que não se aplicavam à estudos referentes ao uso de AGE para tratamento de feridas em seres humanos ou animais, resultando num total de 19 títulos.

Desta forma, totalizaram 67 títulos das bases de dados BVS e PubMed. Posteriormente, estas referências foram comparadas entre si, detectando 4 repetições entre as mesmas, o que resultou em 63 títulos.

Foram acessados para análise na íntegra, nesta fase, os artigos

incluídos no teste de relevância I e que estavam disponíveis no território nacional por meio do serviço de comutação bibliográfica ou disponível, *on-line*, sem custo.

Por meio do serviço de comutação foram solicitados 47 artigos dos quais 14 não foram encontrados no território nacional e, portanto, excluídos. Dezesesseis artigos estavam disponíveis on-line, sem custo. Portanto foram submetidos ao Teste de Relevância II, 49 artigos na íntegra.

Durante este procedimento houve concordância em 75,5 % dos casos entre os pesquisadores. Dessa forma, doze artigos foram analisados pelo terceiro pesquisador.

Por meio desses procedimentos, ocorreram 11 inclusões e 38 exclusões. Os artigos incluídos para análise final foram dispostos no Quadro 1 (em anexo), que apresenta a sinopse de informações de cada pesquisa, tais como: referência bibliográfica, objetivos da pesquisa, tipo de estudo, caracterização da população e feridas tratadas, modo de realização do tratamento das feridas, método de avaliação das variáveis, resultados obtidos pelo estudo e a

Tabela 2. Procedimentos de busca utilizados e número de referências obtidas sobre a utilização de AGE em tratamento de feridas. BVS 1970-2006. 03/03/2007.

Procedimentos de combinação de unitermos utilizada	Referências obtidas
- linolenic acid and wounds	5
- (linolenic acid or alpha-linolenic acid or gamma-linolenic acid or linolenic acids) and wound healing	4
-linolenic acid and wounds and injuries	2
-linolenic acid and (dressings or dressings occlusive or bandages)	0
-linolenic acid and (wound healing or wounds)	7
-linolenic acid and wound healing	4
-(linolenic acid or alpha-linolenic acid or gamma-linolenic acid or linolenic acids) and dressings	0
-(linolenic acid or alpha-linolenic acid or gamma-linolenic acid or linolenic acids) and (wound or wound healing or wounds and injuries or wounds)	24
-(linolenic acid or alpha-linolenic acid or gamma-linolenic acid or linolenic acids) and (dressings or dressings occlusive or bandages)	0
- linoleic acid and wounds	10
-linoleic acid and wound healing	11
-Linoleic acid and (dressings or dressings occlusive or bandages)	2
-linoleic acid and (wound healing or wounds)	15
- Linoleic acid and wounds and injuries	2
-(linoleic acid or linoleic acids) and wound healing	12
-(linoleic acid or linoleic acids) and dressings	2
-(linoleic acid or linoleic acids) and (wound or wound healing or wounds and injuries or wounds)	25
-(linoleic acid or linoleic acids) and (dressings or dressings occlusive or bandages)	2
-essential fatty acids and (wound or wound healing or wounds and injuries or wounds)	29
-essential fatty acids and (dressings or dressings occlusive or bandages)	7
-essential fatty acids and wounds and injuries	7
-essential fatty acids and wound healing	14
-essential fatty acids and (wound healing or wounds)	20
-essential fatty acids and dressings	6
Total	210

conclusão dos autores sobre o mesmo.

É pertinente esclarecer que foram incluídos 4 artigos que apresentam como produto utilizado no tratamento das lesões o etil linoleato (9,12 octadecadienoato). Este composto químico é um éster derivado do ácido carboxílico linoléico (9,12 octadecadienóico)⁽²⁴⁾. Desta forma, o composto etil linoleato foi incluído, pois ele é proveniente do ácido linoléico, isto é, apresentam a mesma formação da cadeia hidrocarbonada diferenciando apenas no grupo terminal da cadeia, que no éster etil linoleato tem 1 Hidrogênio a menos e uma ligação etil a mais.

DISCUSSÃO

Comparando o volume de pesquisas inicialmente identificado na revisão das bases de dados com o número de artigos incluídos para análise final, percebe-se que o montante de exclusões foi alto, no decorrer dos testes de Relevância I e II. Esse fato é comum nos estudos de revisão sistemática da literatura⁽¹⁰⁾. Isto pode ser explicado, em parte, pelos critérios de inclusão geralmente utilizados

em revisões sistemáticas.

Por outro lado, é relevante esclarecer que o grande número de exclusões nesta pesquisa se deu pela identificação de vários problemas encontrados nos artigos como: o produto AGE não estava sendo utilizado para o tratamento de ferida, embora tenha se utilizado as palavras chave fornecidas pelas bases de dados como similares; a metodologia não estava claramente descrita; havia falta de esclarecimentos sobre o modo de avaliação de variáveis descritas e também nos resultados, a forma de realizar o tratamento da ferida não estava claramente descrita ou estavam faltando informações como, por exemplo, sobre a limpeza, a forma de realizar a troca dos curativos e da cobertura secundária.

Chamou a atenção a falta de informações sobre a metodologia da grande quantidade de estudos que foram excluídos, o que leva a refletir o porquê dos hiatos metodológicos encontrados nos trabalhos. Uma possibilidade pode ser a restrição de páginas por artigo, imposta pelos periódicos publicados, levando os autores a sintetizarem ao máximo os dados ou pode ser a não valorização da metodologia em detrimento dos resultados, pelos autores⁽¹⁰⁾.

Estudo	Desenho e Resultados
Marques LRC, et al ⁽²⁴⁾	<p>OBJETIVO: Relatar a experiência no tratamento de um paciente com ferida cirúrgica infectada, com diagnóstico de mediastinite.</p> <p>PRODUTO: AGE, carvão ativado e oxigenoterapia hiperbárica</p> <p>MÉTODO: Um paciente, sexo masculino, 68 anos. Ferida cirúrgica esternal infectada por <i>Staphylococcus aureus</i>. Procedimentos: anti-sepsia com PVPi ao redor da deiscência cirúrgica; em seguida, limpeza da ferida com solução salina 0,9%, morna; cobertura da ferida com carvão ativado/gaze/compressa de gaze e fita adesiva antialérgica. Na 3ª semana, foi acrescido o AGE. Suspensão uso do carvão ativado na 5ª semana e iniciado aplicação de câmara hiperbárica na 6ª semana. Mantido curativo com AGE.</p> <p>RESULTADOS: Na 6ª semana, foi observado fechamento total da deiscência esternal. Os autores concluíram que o uso dos produtos promoveu rápida formação de tecido de granulação e aceleração do fechamento das bordas do tecido lesado.</p>
Prottey C, Hartop PJ, Press M ⁽²⁵⁾	<p>OBJETIVO: Examinar o efeito da aplicação de óleo de girassol em comparação ao óleo de oliva em pessoas com síndrome de deficiência de AGE.</p> <p>PRODUTO: Óleo de girassol e óleo de oliva</p> <p>MÉTODO: Grupo Experimental: 3 pacientes apresentando síndrome de deficiência de AGE e manifestações cutâneas no antebraço (pele seca, descamação, eczema). Grupo Controle: 7 pacientes saudáveis, ingerindo dieta normal.</p> <p>Procedimento: foi aplicado 250 mg de óleo de girassol em toda extensão do antebraço direito e 250 mg de óleo de oliva no antebraço esquerdo dos pacientes do grupo experimental.</p> <p>RESULTADOS: A aplicação cutânea de óleo de girassol no antebraço direito de três pacientes durante duas semanas aumentou os níveis de ácido linoleico na lecitina epidérmica, assim como diminuiu os níveis de perda de água transepidérmica e as lesões descamativas desapareceram.</p>
Marques SR, et al ⁽²⁶⁾	<p>OBJETIVO: Avaliar os aspectos clínicos e histopatológicos da aplicação cutânea de óleo de girassol com alta concentração de ácido linoléico (65%) na cicatrização de feridas abertas criadas cirurgicamente em ovelhas.</p> <p>PRODUTO: Óleo de girassol, contendo ácido linoleico a 65%, e cobertas com gaze rayon e <i>petrolatum</i> puro.</p> <p>MÉTODO: 18 carneiros machos saudáveis. Feridas cirúrgicas. Procedimento: foram produzidas duas feridas, uma de cada lado da escápula, com 4 cm² de tamanho em todos os animais. Lado direito, grupo experimental e lado esquerdo grupo controle. Após produção das lesões, as do grupo experimental foram cobertas com gaze rayon impregnadas com óleo de semente de girassol, enquanto as do grupo controle, foram cobertas com gaze rayon impregnada com <i>petrolatum</i> puro esterelizado. Após 24 horas, as feridas foram lavadas com solução salina, sendo mantidos os procedimentos de cobertura</p> <p>RESULTADOS: As feridas tratadas apresentaram completa epitelização com folículos pilosos realinhando-se nas bordas das feridas caracterizando uma evolução centrípeta da contração. O tecido de granulação se desenvolveu mais rapidamente nas feridas tratadas. No último dia (21), as feridas tratadas apresentaram redução da área da ferida, estatisticamente significante e aumento da contração da ferida no final do processo de cicatrização, em relação às não tratadas. Alguns animais apresentaram 99% de contração da ferida.</p>
Cardoso CRB, et al ⁽²⁷⁾	<p>OBJETIVO: Avaliar a influência da administração tópica de ácidos graxos essenciais (linoleico e linolênico) e não essencial (ácido oléico) na cicatrização de feridas cutâneas em ratos.</p> <p>PRODUTO: Ácido linoleico (n-6) e ácido linolênico (n-3) e ácido oléico (n-9) foram preparados, numa solução de glicerol 30 µM e 0,02 M de Tris-HCl, pH 7.4 (em volume 1:1).</p> <p>MÉTODO: 96 ratos BALB/c machos, de 6-8 semanas de idade. Feridas cirúrgicas de 20 mm² na região dorsal. Procedimentos: Grupo I – tratado com ácido graxo n-3; Grupo II – tratado com ácido graxo n-6; Grupo III – tratado com ácido graxo n-9; Grupo IV ou controle – tratado com solução veículo a 50 µL. Nenhum produto de limpeza foi utilizado, para evitar interferência. A aplicação do produto foi repetida uma vez ao dia, durante 20 dias.</p> <p>RESULTADOS: A análise macroscópica evidenciou menor tempo de cicatrização de feridas no grupo tratado com n-9, vindo, a seguir, n-6. Feridas tratadas com n-3 tiveram tempo de cicatrização maior que o grupo controle.</p>
Nathan P, Macmillan BG, Holder IA ⁽²⁸⁾	<p>OBJETIVO: Avaliar o efeito de um filme de curativo sintético, - polihidroxi metacrilato (PHEMA), como barreira de proteção contra a contaminação por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, quando aplicado diretamente na ferida por queimadura em ratos.</p> <p>PRODUTO: Foi testado 1,0 ml de solução aquosa de ácido tânico a 20%, vaselina, 1 ml de solução de etil linoleato a 75%, collodion USP e PHEMA.</p> <p>MÉTODO: 134 ratos adultos. Feridas produzidas por escaldamento e por chamas. Procedimentos: As feridas foram cobertas com: (i) 1 ml de solução de ácido tânico aquoso 20%; (ii) vaselina; (iii) 1 ml de solução de etil linoleato 75%; (iv) collodion USP; (v) PHEMA. Em seguida, 1 milímetro de polietileno glicol foi espalhando da ferida e aplicado aproximadamente 1 g PHEMA em pó. Coberto com filme plástico. Após 15 minutos, foi aplicada cultura bacteriana de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, em cada superfície. Em alguns casos, para evitar destruição dos filmes, pelos ratos, foi necessário aplicar um curativo: Telfa pad®, gazes seca e fita adesiva.</p> <p>RESULTADOS: A quantidade de contaminação foi estatisticamente menor nos feridas tratadas com PHEMA. Os autores concluíram que o filme PHEMA é uma barreira efetiva contra a contaminação comparada com outros materiais. O ácido tânico, vaselina, etil linoleato e collodion não tiveram efeito nas queimaduras por escaldamento ou mostraram-se limitados em queimaduras por chamas. A barreira produzida pelo PHEMA previne contaminação. O etil linoleato não se mostrou ser uma barreira de proteção contra a contaminação para o <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>
Moch D, et al ⁽²⁹⁾	<p>OBJETIVO: Estudar os efeitos dos metabólitos 9-HODE (9-Hydroxy-10,12 (E,Z)-ácido octadecadienóico) e 13-HODE (13-Hydroxy-9,11 (E,Z)-ácido octadecadienóico) do ácido linoléico, por meio do modelo de RUDAS, na nova formação de tecido conjuntivo concomitantemente com a cicatrização da ferida.</p> <p>PRODUTO: Ácido linoléico, 9-HODE [9D,-hydroxy-10,12 (E,Z) - octadecadienoic acid], e 13-HODE [13L,-hydroxy-9,11 (Z,E)-octadecadienoic acid].</p> <p>MÉTODO: 9 ratos albinos machos da raça Rehbrucke pesando 200g. Feridas produzidas por implantação percutânea de "anéis" de polivinil dorado. Procedimentos: os animais foram tratados com 10 000 UI penicilina G. Foi administrado percutaneamente dentro da área do anel 20 nmoles de ácido linoléico, 9-HODE e 13-HODE dissolvidos em 1ml de solução salina isotônica. Após o 2º, 4º e 6º dias mais 4 nmoles desses compostos foram administrados por animal da mesma forma.</p> <p>RESULTADOS: Após 7 dias do tratamento com 9-HODE surgiu o dobro da massa de tecido de granulação. O isômero 13-HODE não produziu mudanças significativas no tecido de granulação, exceto por uma discreta diminuição na sua quantidade de água. Concluiu-se que o 9-HODE é um poderoso mediador pró-inflamatório, causando uma grande acumulação de leucócitos PMN e macrófagos assim como severas mudanças histológicas durante a formação do tecido de granulação.</p>

Continua na página 626.

Quadro 1. Uso do AGE para objetivos de avaliação em lesões específicas.

Estudo	Desenho e Resultados
Zimmer MM, et al ⁽³¹⁾	<p>OBJETIVO: Investigar o efeito de um remédio cicatrizante de feridas, tradicionalmente fabricado pelos farmacêuticos alemães e chineses, um óleo não perecível preparado do extrato de grilos, in vivo.</p> <p>PRODUTO: Preparados de extratos das glândulas retais de grilos chineses e alemães (metil éster ácido linoléico) e <i>rape oil</i> ("óleo de flores amarelas").</p> <p>MÉTODO: 50 ratos machos adultos. Feridas dérmicas, circulares, de espessura total no dorso das orelhas dos ratos, entre a parte anterior e a média do nervo neurovascular aproximadamente 1.5mm da borda da orelha. O diâmetro e a profundidade da ferida foi padronizado (2.25mm em diâmetro e 0.125µm em profundidade) usando uma lâmina circular. Procedimentos: Os ratos foram divididos em 5 grupos, com 10 ratos em cada grupo. As feridas foram tratadas com o gel na concentração: (i) 2,5% extrato hidrofílico de grilo chinês; (ii) 2,5% de extrato lipofílico de grilo alemão; (iii) 0,25% extrato de glândulas retais de grilos alemães; (iv) 2,5% de <i>rape oil</i>; (v) 4,0% de gel CMC-sódio, como grupo controle. Em seguida, cobertas com lâmina de filme plástico 2 x 2 mm, e curativo permeável a vapor (OpSite[®]). Procedimento foi repetido uma vez/dia.</p> <p>RESULTADOS: Quando utilizados os extratos de grilo alemães ou chineses o fechamento da ferida foi significativamente aumentado na ferida da orelha do rato. A cicatrização foi aproximadamente de 3.6 dias (22%) e 3.1 dias (19%) mais rápido quando comparado ao grupo controle.</p>
Jelenko C III, et al ⁽³²⁾	<p>OBJETIVO: Avaliar o efeito da aplicação tópica de etil linoleato na transmissão passiva de água através da ferida por queimadura,</p> <p>PRODUTO: Etil linoleato (etil-cis, cis, (9,12)-octadecadienoato).</p> <p>MÉTODO: 107 coelhos albinos machos. Feridas produzidas por queimadura na superfície dorsal a uma temperatura de 730°C por 15 segundos. Procedimentos: foram feitas 6 queimaduras de 11 cm² em cada coelho; uma ferida foi usada como controle enquanto as demais foram tratadas com aplicação tópica de 6.64mg/cm² etil linoleato. Os 107 coelhos foram divididos em 5 grupos: o grupo 1 (G-I) com 40 coelhos, recebeu aplicação do produto 30 minutos após a produção da lesão, e uma quantidade igual foi reaplicada com 19h. No grupo 2 (G-II), o produto foi aplicado com 12 h; no grupo 3 (G-III), com 13 h e no grupo 4 (G-IV), foi aplicado com 14, 16 e 18 horas. Este grupos tinham 9 animais, cada. No grupo 5 (G-V) com 40 coelhos, foi aplicado com 19 horas.</p> <p>RESULTADOS: A aplicação tópica de 6.64mg de etil linoleato na superfície da ferida por queimadura in situ é capaz de reduzir a transmissão de água de 25% a 50% através da superfície, dependendo do tempo da aplicação.</p>
Jelenko CIII, et al ⁽³³⁾	<p>OBJETIVO: Avaliar o efeito de uma mistura de etil linoleato e propil galato sobre a perda de água por evaporação e a produção metabólica de calor em queimaduras de espessura total.</p> <p>PRODUTO: Mistura de etil linoleato e propil galato (0.01 ml/cm²)</p> <p>MÉTODO: 6 coelhos machos albinos. Feridas produzidas por queimaduras, em 20% do corpo. Procedimentos: a mistura de etil linoleato e propil galato (0.01 ml/cm²) foi borrifada na superfície da ferida 12 horas após a queimadura, como único tratamento dado.</p> <p>RESULTADOS: O etil linoleato parece ser um lipídeo que ocorre naturalmente junto do qual o corpo regula a perda de água passiva. Parece ter um mínimo de toxicidade e talvez alguma resistência a infecção. Não foi possível cultivar bactérias ou leveduras na exposição ao agente. Foi obtida alguma evidência que o agente pode suprimir o crescimento de <i>Pseudomonas</i> e <i>Staphylococcus in vitro</i>.</p>
Jelenko CIII, Mckinley RN ⁽³⁴⁾	<p>OBJETIVO: Realizar uma avaliação clínica do uso do hELate[®] (etil linoleato e antioxidantes) por 24 meses em queimaduras em humanos.</p> <p>PRODUTO: hELate[®] (etil linoleato e antioxidantes), Neosporin, Silvadene e tanque Hubbard</p> <p>MÉTODO: 60 pacientes, com queimaduras iguais ou maiores do que 15% da superfície corporal. Procedimentos: 29 pacientes não foram tratados (NH) com o produto hELate[®], enquanto 31 pacientes tiveram uma única aplicação do produto de ± 25mg/kg administrado topicamente em 100% da lesão (H). Neosporin creme foi aplicado topicamente nos primeiros 3 dias pós queimadura, então substituído por Silvadene tópico. O tanque Hubbard foi usado para debridamento duas vezes por dia, 6 vezes por semana em todos os pacientes.</p> <p>RESULTADOS: Nos pacientes tratados, houve diminuição da dor em ± 20 minutos da aplicação do produto, tendo redução do uso de medicamentos para dor; ainda, tiveram cicatrização mais rápida do que o grupo controle. 27 pacientes tratados obtiveram pigmentação normal da pele e 26 tiveram crescimento dos pêlos. A mortalidade foi aproximadamente a mesma, em relação a quantidade e causa de morte. Todos os dados obtidos sugerem que o produto hELate[®] é seguro e indicado para tratamento de feridas por queimaduras em humanos.</p>

Um dos usos mais comuns de produtos à base de AGE na prática clínica em nosso contexto é o tratamento de feridas abertas (limpas ou infectadas). Contudo, como pode ser visto, estudos clínicos são escassos.

Observando-se as pesquisas incluídas nesta revisão, percebe-se que apenas três envolveram seres humanos. Destaca-se ainda que um deles se configurou em estudo de caso de um paciente, com deiscência operatória (mediastinite), tratado com um conjunto de produtos, de forma seqüencial, incluindo o AGE a partir da terceira semana até a completa cicatrização. Outro estudo consistiu de ensaio clínico com 10 pacientes, sendo 3 do grupo experimental (com sinais de deficiência de ácido linoléico) e 7 de controle (sem deficiência da substância). Nesta pesquisa obteve-se a diminuição de água trans-epidérmica e o desaparecimento das lesões mediante o uso de óleo de girassol. O terceiro estudo envolveu 60 pacientes (31 do grupo experimental e 29 do grupo controle), com queimaduras

comprometendo 15% de superfície corporal ou maior área. Utilizando um produto composto por etil linoleato e antioxidantes, associado a outros compostos, os resultados alcançados foram a diminuição da dor, diminuição de uso de medicação para dor e cicatrização mais rápida em relação ao grupo controle.

Os ácidos graxos essenciais estão disponíveis em diferentes formulações, nos produtos comercializados e foram utilizados de forma associada à outros tratamentos ou produtos. Isto pode dificultar a análise da eficácia do ácido linoléico/ ácido linolênico no tratamento de lesões.

Embora possa parecer sem importância, estudos com número reduzido de participantes também fornecem evidências para a prática clínica, de acordo com os referenciais adotados.

Os estudos com animais indicam resultados controversos, em termos da ação antimicrobiana de produtos à base de AGE, todavia, mostram ação benéfica da sua utilização na cicatrização de feridas,

em termos de velocidade de redução da área lesada, sem, contudo, chegar à resultados convergentes sobre sua ação no processo de granulação e epitelização.

CONCLUSÃO

Este estudo buscou identificar bases científicas para a utilização dos Ácidos Graxos Essenciais no tratamento de feridas. Nesse sentido, apesar de serem incluídas apenas onze obras, dado a qualidade metodológica dos mesmos e os resultados obtidos, podemos dizer que foram produzidas informações que podem subsidiar as opções de utilização desta substância com **Recomendação – Nível II** para: uso de AGE (etil linoleato) em queimaduras; uso do AGE (óleo de girassol) em tratamento de manifestações cutâneas de deficiência sistêmica desses ácidos; **Recomendação – Nível III** para uso de AGE em associação com carvão ativado e oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de ferida cirúrgica aberta infectada (mediastinite). **Aguardam**

evidências para utilização em humanos: uso de AGE (ácido linolênico) extraído de grilos na epitelização e neovascularização de feridas; uso de metabólitos do AGE (9-HODE e 13-HODE) na formação do tecido de granulação de feridas; uso de AGE combinado com uma cobertura de barreira sintética (polihidroxetilmetacrilato) em queimaduras e uso do AGE no tratamento de feridas cirúrgicas abertas limpas.

Não foram identificados estudos que tenham obtido resultados que contra-indicam o uso de AGE, fazendo com que surtissem evidências que não recomendam o seu uso.

Para a Enfermagem estes achados representam um alerta para a necessidade da prática baseada em evidência. Embora o uso de AGE no tratamento de feridas seja amplamente utilizado no Brasil, encontraram-se poucos estudos sobre sua utilização. É necessário realizar mais pesquisas clínicas nesta área. A utilização de duas bases de dados e o período limitado em 1970 a 2006 podem ser apontados como uma das limitações desta pesquisa, o que indica a necessidade de novas revisões.

REFERÊNCIAS

- Candido LC. Novas abordagens no tratamento de feridas. São Paulo: Editora SENAC; 2001.
- Jorge AS, Dantas SRPE. Abordagem Multiprofissional do Tratamento de Feridas. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Universidade Estadual de Campinas. Hospital das Clínicas. Grupo de Estudos de Feridas. Manual de tratamento de feridas. 2ª ed. Campinas: Hospital das Clínicas-UNICAMP; 2000.
- Borges EL. Feridas: como tratar. Belo Horizonte: Coopmed; 2001.
- Dealey C. Cuidando de Feridas: um guia para as enfermeiras. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2001.
- Hess CT. Tratamento de feridas e úlceras. 4ª ed. Rio de Janeiro: Reichman E Alfonso Editores; 2002.
- Gogia PP. Feridas: tratamento e cicatrização. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
- Irion G. Feridas - novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores. Goiânia: Editora AB; 2005.
- Pieper B, Caliri MHL. Nontraditional wound care: a review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. J Wound Ostomy Continence Nurs 2003; 30: 175-83.
- Pereira AL. Revisão sistemática da literatura sobre produtos usados no tratamento de feridas [dissertação]. Goiânia (GO): Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás; 2006.
- Pereira AL, Manhezi AC, Bachion MM. Produtos usados no tratamento de feridas: análise da produção da Pós-Graduação de Enfermagem no Brasil (1960-2005). In: 68ª Semana Brasileira de Enfermagem; 2007 maio 12-20; Goiânia (GO), Brasil. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2007.
- Pereira AL, Bachion MM. Tratamento de feridas: análise da produção científica publicada na Revista Brasileira de Enfermagem de 1970-2003. Rev Bras Enferm 2005; 58(2): 208-13.
- Moreira NX, Curi R, Mancini Filho J. Ácidos graxos: uma revisão. Nutrire: Rev Soc Bras Aliment Nutrição 2002; 24: 105-23.
- Mahan LK, Escott-Stump S, Krause. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 11ª ed. São Paulo: Roca; 2005.
- Belda MCR, Pourchet-Campos MA. Ácidos Graxos Essenciais em nutrição: uma visão atualizada. Cien Tecnol Alimentos 1991; 11(1): 3-4.
- Marques SR, Peixoto CA, Messias JB, Albuquerque AR, Silva Junior VA. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. Acta Cirur Bras 2004; 19(3): 196-209.
- Minazzi-Rodrigues RS, Penteado MVC, Mancini Filho J. Importância dos óleos de peixe em nutrição e fisiologia humana. Cad Nutrição 1991; 3
- Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte II. Anais Bras de Dermatol 2003; 78(5): 525-42.
- Pereira AL, Bachion MM. Atualidades em revisão de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. Rev Gaúcha Enferm 2006; 27(4): 491-8.
- O'Grady NP, Alexander M, Patchen E, Dellinger JL. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [cited on 2005 Jun 14]. Available at: <http://cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm>
- Avezum A. Medicina intensiva baseada em evidências. In: Knobel E. Condutas no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1671-82.
- Wannmacher, L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev Assoc Med Bras 2000; 46(3): 237-41.
- Guyatt GH. User's guides to the medical literature: XXV. Evidence-bases medicine: principles for applying the user's guides to patient care. JAMA 2000; 284(10): 1290-6.
- Solomons TWG. Química Orgânica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Editora LTC Livros Técnicos e Científicos; 2006.
- Marques LRC, Eto AY, Püschel VAA, Mendes AF, Caracciolo LT. Curativo de Mediastinite: relato de um caso. Nursing 2002;

- 5(55): 23-7.
26. Prottey C, Hartop PJ, Press M. Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acid deficiency in man by application of sunflower-seed oil to the skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64(4): 228-34.
 27. Marques SR, Peixoto CA, Messias JB, Albuquerque AR, Silva Junior VA. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. *Acta Cirur Bras* 2004; 19(3): 196-209.
 28. Cardoso CRB, Souza MA, Ferro EAV, Favoreto Junior S, Pena, JDO. 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(2): 235-43.
 29. Nathan P, Macmillan BG, Holder IA. In situ production of a synthetic barrier dressing for burn wounds in rats. *Infection Immunity* 1975; 12(2): 257-60.
 30. Moch D, Schewe T, Kühn H, Schmidt D, Buntrock P. The linoleic acid metabolite 9Ds-hydroxy-10,12(E,Z)-octadecadienoic acid is a strong proinflammatory mediator in an experimental wound healing model of the rat. *Biomed Biochim Acta* 1990; 49(4): 201-07.
 31. Zimmer MM, Frank J, Barker JH, Becker H. Effect of extracts from the Chinese and European mole cricket on wound epithelization and neovascularization: in vivo studies in the hairless mouse ear wound model. *Wound Repair and Regeneration*. 2006;14:142-51.
 32. Jelenko CIII, Wheeler ML, Anderson AP, Callaway D, Scott Jr RA. Studies in burns. XII. Evaporative water loss is related to postburn hypermetabolism. *J Surg Res* 1974; 16(5): 498-503.
 33. Jelenko C III, Wheeler ML, Anderson AP, Callaway D, Scott Jr RA. Topical lipid protection of burned subjects and their wounds. *Surgery* 1974; 75(6): 892-99.
 34. Jelenko CIII, Mckinley RN. Studies in burns. XV. Use of a topical lipid in treating human burns. *Am Surgeon* 1976; 42(11): 838-48.
-