

Menis Ferreira, Adriano; Machado Vieira de Souza, Bruna; Rigotti, Marcelo Alessandro; Rolan Dias Loureiro,
Marisa

Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional

Revista da Escola de Enfermagem da USP, vol. 46, núm. 3, junio, 2012, pp. 752-760

Universidade de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361033317029>



Revista da Escola de Enfermagem da USP,

ISSN (Versão impressa): 0080-6234

reeusp@usp.br

Universidade de São Paulo

Brasil

Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional

THE USE OF FATTY ACIDS IN WOUND CARE: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE BRAZILIAN LITERATURE

UTILIZACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS EN TRATAMIENTO DE HERIDAS: REVISIÓN INTEGRAL DE LA LITERATURA NACIONAL

Adriano Menis Ferreira¹, Bruna Machado Vieira de Souza², Marcelo Alessandro Rigotti³, Marisa Rolan Dias Loureiro⁴

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram caracterizar a produção científica nacional da utilização tópica de ácidos graxos no tratamento de feridas e descrever os efeitos da sua ação nesse processo. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura indexada nas bases de dados LILACS e BEDEnf. A coleta de dados ocorreu no mês de dezembro de 2010, com descritores de assuntos controlados e sem delimitação de período de busca. A amostra constituiu-se de 09 artigos, sendo, a maioria conduzida em modelos animais e utilizando diferentes composições de ácidos graxos. Diante da escassez de estudos clínicos randomizados controlados em humanos e as limitações desta revisão, não se pôde generalizar, na prática clínica, que os ácidos graxos essenciais influenciam o processo de cicatrização positivamente ou possuem ação antimicrobiana. Assim, há necessidade de realização de pesquisas com maior rigor metodológico comparando as diferentes fórmulas disponíveis contendo ácidos graxos e sua influência no processo cicatricial.

DESCRITORES

Ácidos graxos essenciais
Cicatrização de feridas
Triglicerídeos
Helianthus
Pesquisa em enfermagem

ABSTRACT

The objective of this study was to characterize the Brazilian scientific production on the topical use of fatty acids in wound care, and to describe the effects of its administration in this process. This integrative literature review included articles indexed in Lilacs and BEDENF databases. Data collection was carried out in December 2010 using controlled descriptors and without publication date limitations. The sample consisted of nine articles, mostly concerning animal models and the use of different fatty acids mixtures. Due to the lack of randomized clinical trials in human beings and the limitations of this review, it is not possible to generalize that essential fatty acids have a positive effect on the healing process or have antimicrobial effects on wound healing. Therefore, it is necessary to conduct studies of higher methodological rigor, comparing the different formulas available with fatty acids and their effects on the healing process.

DESCRIPTORS

Fatty acids, essential
Wound healing. Triglycerides
Helianthus
Nursing research

RESUMEN

Se objetivó caracterizar la producción científica nacional sobre utilización tópica de ácidos grasos en tratamiento de heridas y describir los efectos de su acción en tal proceso. Revisión integral de literatura indexada en bases de datos LILACS y BEDEnf. Datos recolectados en diciembre 2010 con descriptores de asuntos controlados, sin límite en período de búsqueda. Muestra constituida por nueve artículos, la mayoría efectuada en modelos animales y utilizando diferentes composiciones de ácidos grasos. Ante la escasez de estudios clínicos randomizados en humanos y las limitaciones de esta revisión, no se puede generalizar en la práctica clínica que los ácidos grasos esenciales influyan positivamente en el proceso de cicatrización o posean acción antimicrobiana. Por lo tanto, existe necesidad de investigar con mayor rigor metodológico comparando las diferentes fórmulas disponibles conteniendo ácidos grasos y su influencia en el proceso de cicatrización.

DESCRIPTORES

Ácidos grasos esenciales
Cicatrización de heridas
Triglicéridos
Helianthus
Investigación en enfermería

¹ Enfermeiro. Professor Doutor do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Três Lagoas. Pós-Doutor em Enfermagem pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Orientador do Programa de Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Três Lagoas, MS, Brasil. a.amr@ig.com.br ² Enfermeira. Graduada pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Três Lagoas, MS, Brasil. bruna.mvs@hotmail.com ³ Enfermeiro. Mestrando pelo Programa Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil. marcelosaude@hotmail.com ⁴ Enfermeira. Professora Doutora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS, Brasil. marisarolan@gmail.com

INTRODUÇÃO

Óleos de origem vegetal são utilizados em ferimentos, principalmente em países da América Latina⁽¹⁾. Nestes óleos, os ácidos graxos mais abundantes são o oléico, linoléico e linolênico. A maioria dos estudos que abordam o tema ácidos graxos e cicatrização foram realizados na América do Sul, destacando-se o Brasil, e poucos estão publicados em revistas de circulação internacional⁽²⁾.

Os ácidos graxos formam uma classe de compostos que contêm uma longa cadeia hidro-carbonada e um grupamento carboxila terminal. Apresentam três funções principais: são componentes estruturais das membranas biológicas; atuam como precursores de mensageiros intracelulares e são oxidados, nesse caso, gerando adenosina trifosfato (ATP).

A partir do início da década de 1970, foram realizados estudos demonstrando os efeitos dos ácidos graxos sobre a resposta imune. Tais metabólitos interferem em diversos passos do processo inflamatório como contração vascular, quimiotaxia, adesão, diapedese, ativação e morte celular, sendo que a maioria destes eventos ocorre via derivados do ácido araquidônico como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e lipoxinas⁽²⁾.

Existem diversos tipos de ácidos graxos, mas se tratando de tratamento de feridas, o ácido linoléico e o ácido linolênico são os mais importantes, pois não podem ser sintetizados pelos mamíferos, por não possuírem a enzima delta 9-dessaturase, sendo assim chamados de ácidos graxos essenciais (AGE)⁽³⁾.

Produtos à base de AGE para tratamento de feridas podem conter um ou os dois AGE, acrescidos de outras substâncias, tais como a vitamina A, E e lecitina de soja, ou integrar formulações de triglicérides de cadeia média (TCM). Este último contém em sua estrutura predominantemente ácidos graxos com oito carbonos (caprílico), dez carbonos (cáprico), seis carbonos (capróico) e doze carbonos (ácido láurico). O triacilglicerol dos ácidos cáprico e caprílico merece atenção especial como ésteres. Em sendo classificado como triglicérides de cadeia média, eles são úteis como fonte nutricional, solvente, veículos e estabilizador de produtos a ser administrado por via oral, tópica ou parenteral. Eles podem ter usos no tratamento e prevenção da dermatite amoniacal e úlceras por pressão, formando uma barreira protetora para a pele, impedindo maceração, além de ser de importância nos processos de inflamação celular, proporcionando alívio após a primeira aplicação e nutrição celular local, além de ter uma grande capacidade de regeneração dos tecidos⁽⁴⁾. Todos estes componentes agem de forma a aumentar a resposta imune, acelerando o processo inflamatório, e consequentemente estimulando o processo de cicatrização por meio da angiogênese e

da epitelização, facilitando a entrada de fatores de crescimento na célula⁽⁵⁾.

Estudos têm mostrado que, além de ácidos graxos essenciais (AGE), lecitina de soja e vitaminas A e E, também contribuem para o processo de reparação tecidual. As vitaminas A e E possuem propriedades antioxidantes e protegem a membrana celular do ataque dos radicais livres. Lecitina de soja, além de ser um agente de proteção, proporciona a manutenção da hidratação dos tecidos e ajuda no processo de cicatrização da pele⁽⁶⁻⁷⁾.

O ácido linoléico (AL) exerce um importante papel quimiotático para macrófagos, sendo fundamental na expressão de componentes do sistema fibrinolítico (regulação da produção de collagenase); favorece o desbridamento autolítico no leito da ferida por contribuir com a produção de metaloproteínas, induzindo a granulação e podendo acelerar o processo de cicatrização. Foi observado que o ácido linoléico é capaz de inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus*, alterando as sínteses de proteínas, parede celular, ácidos nucleicos e membranas celulares durante a divisão⁽⁸⁻¹¹⁾.

O ácido linolênico é o lipídio encontrado em maior quantidade na camada epidérmica, é importante no transporte de gorduras, favorece a manutenção da integridade da barreira de permeabilidade epidérmica e acelera os processos cicatriciais. Essa substância age como modulador da membrana celular protegendo a lesão e agindo como imunógeno local; é um protetor da pele contra agentes químicos e enzimáticos; protege a pele das ações macerativas da umidade, diurese e fezes. Pelo fato de ser um lipídio que forma naturalmente uma barreira de impermeabilidade para a pele, age como importante agente restaurador tecidual (por promover quimiotaxia e angiogênese, pela manutenção do meio úmido e aceleração do processo de granulação tecidual), ainda, protege a pele contra infecções por *Staphylococcus aureus*; regula a permeabilidade da barreira de água da pele e proporciona a nutrição celular local^(5,10-13).

No Brasil temos disponíveis, dentre outras, as seguintes apresentações comerciais utilizadas no tratamento de feridas, genericamente denominadas pelos profissionais como AGE: Dersani® (Saniplan), Curatec® AGE (LM Farma), Repitelin® (Biolab), Dermosan® (Sunny Day), AGE Cremer óleo® (Cremer), AGEDerm® (Helianto Farmacêutica Ltda), Lin'Óleo® (V Declair), Primoderm® (LC produtos Naturais com Calêndula) Supriderm® (LC produtos Naturais com Calêndula).

Na formulação do Dersani® está descrita a seguinte composição: Ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caproico, ácido láurico, ácido linoléico, lecitina, palmitato de retinol, acetato de tocoferol e alfa-tocoferol. No Curatec® AGE é um produto rico em Ácidos Graxos Essenciais,

Existem diversos tipos de ácidos graxos, mas se tratando de tratamento de feridas, o ácido linoléico e o ácido linolênico são os mais importantes, pois não podem ser sintetizados pelos mamíferos...

contendo ainda Triglicerídeos de Cadeia Média – TCM, Ácido Linoléico, Ácido Oleico, Ácido Caprílico, Ácido Cáprico, Ácido Láurico, Ácido Palmítico, Ácido Mirístico, Ácido Esteárico, Palmitato de Retinol (Vitamina A), Acetato de Tocoferol (Vitamina E) e Lecitina de Soja. A formulação do Repitelin® Óleo de gérmen de trigo, triglicerídeos do ácido caprílico/capróico, palmitato de retinol (1.000.000UI/g), acetato de tocoferol, butilhidroxitolueno, lecitina de soja, óleo mineral, fenoxietanol, óleo de girassol. Dermosan® indica como composição: ácido cáprico, ácido láurico, ácido linoléico, ácido caprílico, ácido capróico, ácido palmítico, ácido mirístico, lecitina de soja, vitamina A e vitamina E. AGECremer óleo® Ácidos Graxos Essenciais (AGE), Vitaminas A e E, Lecitina de Soja e Óleo de Andiroba. AGEderm® ácidos graxos essenciais originados de Óleos Vegetais Poli-Insaturados, Ácido Linoléico, Lecitina de Soja, Triglicérides dos Ácidos Cáprico, Caprílico, Láurico e Capróico, enriquecida com vitaminas A e E. Lin'Óleo®, Ácido graxos essenciais insaturados. Primoderm® AGE, óleos de girassol, calêndula, germe de trigo, oliva, manteiga de karité, leticina de soja, vitaminas A e E e Supriderme® AGE, óleo de girassol, calêndula, germe de trigo, leticina de soja, vitaminas A e E.

A indicação é para o tratamento de todos os tipos de lesões, tais como úlceras por pressão, úlcera venosa de estase, com ou sem infecção, e prevenção de úlceras por pressão^(5,11). Embora, em suas embalagens, tragam a indicação de utilização em pele íntegra, pois com exceção do Curatec® AGE (L.M. Farma) ser o único composto oleoso do mercado brasileiro registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento de feridas, os demais estão registrados como cosméticos.

Em uma revisão sistemática da literatura⁽¹⁴⁾, entre 1970 a 2006, acerca da utilização de ácidos graxos essenciais (AGE) no tratamento de feridas constatou-se que, em relação à produção científica nacional, pouco se publicou sobre o assunto. A partir deste panorama, uma vez que este produto é amplamente utilizado no tratamento de ferida em nosso país, surgiu o interesse em identificar se houve produção de novos estudos nacionais sobre o tema. Doravante, contrariando o que dizem as autoras: *foram produzidas informações que podem subsidiar as opções de utilização desta substância*, as evidências oriundas dessa revisão, que em sua essência não se caracteriza como sistemática, não permitem generalizações da indicação da utilização de AGE em feridas em seres humanos, pois as recomendações foram oriundas, em sua maioria, de estudos em animais e com substâncias, veículos e concentrações contendo AGE que não estão disponíveis, em sua maioria, no Brasil.

OBJETIVO

Caracterizar a produção científica nacional da utilização tópica de ácidos graxos no tratamento de feridas e descrever os efeitos da sua ação nesse processo.

METODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, cujo método permite a inclusão de literatura empírica e teórica, tendo como uma das principais vantagens a possibilidade de combinar dados de diferentes desenhos de pesquisa⁽¹⁵⁾.

A pergunta norteadora para a elaboração da revisão integrativa foi: Qual é a produção científica brasileira acerca dos efeitos da aplicação tópica dos ácidos graxos no tratamento de feridas agudas e crônicas em modelos animais e humanos?

O levantamento bibliográfico foi realizado no mês de dezembro de 2010, através de pesquisa por via eletrônica, consultando-se o banco de dados Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Banco de Dados de Enfermagem (BEDENF). Cabe destacar que foi realizada ainda, uma busca das referências encontradas nos artigos selecionados. O período de busca nessas bases de dados não foi delimitado.

A busca foi executada de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde, cruzando, no formulário básico no LILACS e BEDENF: ácidos graxos essenciais x bandagens; bandagens x ácido linoléico; ácido linoléico x cicatrização de feridas; cicatrização de feridas x ácidos graxos essenciais; ácidos graxos essenciais x triglicerídeos; ácidos graxos x cicatrização de feridas; ácidos graxos x ferimentos e lesões; triglicerídeos x cicatrização; Helianthus x cicatrização de feridas.

Para inclusão e análise dos artigos, foram estabelecidos os seguintes critérios: artigos indexados nas bases de dados descritas previamente; publicados na íntegra na língua, portuguesa, inglesa e espanhola; artigos que utilizaram ácidos graxos de aplicação tópica em feridas em modelos animais e humanos. Excluiu-se desse estudo artigos de revisão de literatura narrativa; estudo que utilizaram mais de um agente tópico na mesma ferida; estudo de caso, estudos que utilizaram ácidos graxos de aplicação tópica para prevenção de feridas, editoriais, cartas e trabalhos publicados na forma de resumos e dissertações e teses.

Para a coleta dos dados, utilizou-se instrumento adaptado⁽¹⁶⁾, composto de: dados referentes ao periódico (nome, ano, volume, número, idioma original, país); ao pesquisador (nome, local de trabalho e graduação); e ao artigo (título, ano e local da realização da pesquisa, escopo, amostra, intervenções realizadas, resultados, análise e conclusões). Todos os estudos obtidos foram avaliados por dois pesquisadores e onde houvesse divergência um terceiro pesquisador realizava a leitura e confrontava com as anteriores.

RESULTADOS

Foram identificados 11 artigos, dos quais, após análise, conforme descrito na metodologia dessa revisão, foram selecionados apenas nove.

Para a análise dos estudos, procedeu-se à descrição destes, considerando: autor, amostra, escopo, tipo de ferida, desenho metodológico e desfecho, os quais serão apresentados posteriormente.

Em relação aos artigos analisados, dois foram publicados na década de 90 do século passado e sete a partir dos anos 2000.

Em relação ao desenho de pesquisa, 05 (55,6%) foram randomizados realizados em modelos animais (ratos), 03 (33,3%) randomizados em humanos e 01 (11,1%) descritivo comparativo em modelo animal (carneiros).

Houve 46 autores no total, com média de 5,1 autores por artigo. Quanto à profissão, houve participação de profissionais de diferentes áreas do conhecimento, como: 16 (34,8%) médicos, 09 (19,6%) acadêmicos de medicina, 06 (13%) enfermeiros, 04 (8,7%) farmacêuticos, biólogos e veterinários cada um, 02 (2,2%) biomédico e 02 (4,3) acadêmicos de enfermagem. Os estudos analisados foram publicados em seis diferentes periódicos.

Destaca-se que apenas um estudo referiu que a empresa forneceu o produto utilizado na pesquisa, sendo que os demais estudos não fizeram menção a financiamentos, incluindo as indústrias farmacêuticas responsáveis pela produção dos produtos descritos, ou ao possível conflito de interesses.

DISCUSSÃO

Diante da busca de artigos nacionais nas bases de dados selecionadas, percebe-se a escassez de estudos publicados que utilizaram ácidos graxos essenciais (AGE) no tratamento de feridas. Esse fato não surpreende, pois outros autores^(1,8) já sinalizaram essa questão embora essa substância seja amplamente utilizada no Brasil para a prevenção e tratamento de feridas.

No Brasil, a utilização de ácidos graxos essenciais de cadeia média e triglicerídeos (AGE-TG) foi popularizada em 1994⁽¹⁷⁾, onde se observou efeitos clínicos, na prevenção de úlceras por pressão.

Nesta revisão, constatou-se maior concentração de estudos a partir do ano de 2000 (77,7%), provavelmente devido à disseminação e oferta no mercado de triglicerídeos de cadeia média (TCM) com ou sem ácidos graxos essenciais (AGE).

O número de autores por artigo variou de 01 a 08, predominando, a participação de médicos, acadêmicos de medicina e enfermeiros, 34,8%, 19,6% e 13% respectivamente. Constatou-se, ainda, que a maioria dos autores exercia atividades ligadas ao ensino superior.

O cuidado com feridas é realizado principalmente pela equipe de enfermagem, sendo o enfermeiro líder de equipe, porém não é exclusivo desta área profissional,

uma vez que, o cuidado de feridas deve ser implementado numa visão interdisciplinar.

Dada à natureza do tema investigado, do ponto de vista ético, a recomendação do uso ou não de um determinado produto no tratamento de feridas deve ser baseado em referencial teórico, não mais usado empiricamente e para isso estudos experimentais são fundamentais. Para tanto, o enfermeiro necessita saber como obter, interpretar e integrar as evidências oriundas de pesquisas para auxiliar a tomada de decisão em relação à assistência de enfermagem prestada ao cliente e seus familiares⁽¹⁸⁾. Para tanto, é necessário que os profissionais de enfermagem reflitam a respeito dessas questões, com base não só em princípios científicos, mas também na Lei do Exercício Profissional que determina, entre outras obrigações, que o profissional deve preservar a integridade de seus clientes; não utilizando de produtos que possam representar qualquer ameaça à sua saúde⁽¹⁹⁾.

Em seguida será descrito cada estudo analisado, de forma a destacar suas características e fragilidades, permitindo, assim, um melhor entendimento e síntese dos resultados.

O primeiro estudo⁽²⁰⁾ teve o intuito de avaliar a evolução de feridas cutâneas em ratos tratadas com Agarol® (composto de óleo mineral, fenoltaleína e ágar-ágar), e Trigliceril® (produto constituinte do AGE). Foram divididos 25 ratos aleatoriamente em 03 grupos, Grupo C (controle): 9 animais, os quais foram submetidos à troca diária de curativo seco e oclusivo após limpeza com solução de NaCl a 0,9%, Grupo A (Agarol®): 9 animais, os quais foram submetidos à troca diária de curativo com aplicação de Agarol® após a limpeza com solução salina isotônica de NaCl e Grupo T (Trigliceril®): 9 animais, os quais foram submetidos à troca diária de curativo com aplicação de Trigliceril® após a limpeza com solução salina isotônica de NaCl. Em todos os animais as feridas foram protegidas com curativo oclusivo. Os grupos foram avaliados por um período de 14 dias. No terceiro dia de pós-operatório, o uso do Agarol® e do Trigliceril® não mostrou evidências de alterações histológicas no processo de cicatrização. No sétimo dia, porém, pôde-se observar que as feridas tratadas com Agarol® tiveram uma reação inflamatória menor do que as tratadas com Trigliceril®; estas por sua vez, se mostraram semelhantes ao grupo controle. Além disso, no sétimo dia a reação inflamatória do tipo aguda estava presente somente no grupo tratado com Trigliceril®; ao décimo quarto dia, entretanto, todos os grupos apresentaram-se semelhantes. Quando analisado o tecido de granulação no sétimo dia, observou-se que foi mais evidente no grupo tratado com Agarol® comparado tanto com o grupo controle como com o grupo T. Ainda, o grupo controle comparado ao grupo T teve maior quantidade de tecido de granulação, ou seja, o Trigliceril® pareceu condicionar a diminuição da quantidade de tecido de granulação, enquanto que o Agarol® teve efeito contrário. A neovascularização no grupo A em relação ao grupo C não apresentou diferença significativa, o mesmo ocorreu entre

os grupos A e T. Quando se comparou, entretanto, o grupo T com o grupo C, o primeiro apresentou menor neovascularização; isto leva a acreditar que o Trigliceril® retardou o processo de neovascularização. No décimo quarto dia não foi verificada interferência destas substâncias no processo de cicatrização.

Os resultados do estudo anterior no mínimo são contraditórios no que diz respeito ao conceito literário deste produto (Trigliceril®), uma vez que, o mesmo é indicado com o objetivo de acelerar a mitose celular, estimular a angiogênese e ser quimiotático para as células envolvidas em todo o processo de reparo tecidual. A concentração de AGE não foi descrita.

Um ensaio clínico randomizado⁽²¹⁾ com 27 pacientes cardiopatas (clínicos e cirúrgicos) teve o objetivo testar a efetividade do TCM (triglicerídeos de cadeia média) com AGE (15% de ácido linoléico) como modalidade terapêutica de úlceras por pressão em estágios II e III. O estudo foi efetuado em dois grupos de pacientes cardiopatas: grupo I: (n=14) uso de TCM com AGE; grupo II: (n=13) uso de PVPI. Observou-se que com a solução de TCM com AGE houve uma redução na área total das úlceras de 8 cm² na primeira semana (p=0,003) e com PVPI houve um aumento de 1 cm² na primeira semana. Da primeira semana à terceira semana a redução da área com TCM com AGE foi de 22,7 cm² e com PVPI houve um aumento de 7 cm². Comprovou-se a efetividade da solução de TCM com AGE comparado com a solução convencional que após a sua aplicação aumentou o tamanho da úlcera.

Nesse estudo não fica claro como ocorreu a randomização dos sujeitos e a frequência de troca dos curativos, cobertura secundária e outras características clínicas das feridas e dos parâmetros bioquímicos durante o tratamento. Outra questão, do ponto de vista ética, diz respeito a ausência de relatos de interrupção do tratamento com PVPI pois o mesmo aumentou a área das feridas.

Outro estudo⁽¹¹⁾, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado, envolvendo 100 pacientes portadores de úlceras crônicas de diferentes etiologias (Úlceras venosas, diabéticas e por pressão de grau 4), teve como objetivo verificar a capacidade do ácido linoléico (AL) estimular o tecido de granulação e cicatrizar feridas crônicas, avaliando também, os efeitos colaterais e a tolerabilidade do paciente ao tratamento. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupos: G1: 50 pacientes-63 úlceras tratadas com AL acrescido de vitaminas A e E; G2: 50 pacientes-65 úlceras recebeu placebo. As feridas foram limpas com soro fisiológico em jato e cobertas com gazes embebidas em AL ou placebo e trocados 1x/dia. A área da ferida foi determinada por mm² e a porcentagem de redução da área da úlcera foi calculada pela área inicial menos a área final x 100, dividida pela área inicial. As lesões tratadas com ácido linoléico mostraram diferença significativa no desenvolvimento do tecido de granulação e cicatrização (p < 0,001). Das úlceras tratadas com AL, 100% granularam até a segunda semana e 90,4% cicatriza-

ram. Das tratadas com placebo, 1,5% apresentaram tecido de granulação na quarta semana e 1,5% cicatrizaram. Não se observou efeito colateral severo a não ser discreto sangramento do tecido de granulação 44% no grupo AL, no entanto, o tratamento foi bem tolerado.

Todavia, cabe destacar que o estudo descrito previamente não esclarece o método de aleatorização dos sujeitos e, tampouco, menciona a substância placebo utilizada. Ademais, não informa outros métodos de avaliação das feridas a não ser a porcentagem de redução da área e parâmetros bioquímicos dos pacientes anteriormente a divisão dos grupos.

Na quarta investigação com desenho descritivo comparativo, os pesquisadores⁽²²⁾ demonstraram os efeitos da aplicação tópica de óleo de girassol no tratamento de feridas usando dezoito carneiros. Os animais foram divididos em grupos de seis, de acordo com o período de observação prospectivamente (7, 14, e 21 dias). Tiveram na região torácica, próxima à escápula, a produção de duas feridas cirúrgicas de 4 cm²; sendo que as localizadas do lado direito foram tratadas com óleo de girassol com alta concentração de ácido linoléico (65%) e o lado esquerdo (controle) tratado com vaselina esterilizada ambas mantidas ocluídas. As feridas foram lavadas a cada 24 horas com soro fisiológico 0,9% e nova gaze de rayon embebida em óleo de girassol ou vaselina foi depositada sobre cada ferida. Este procedimento foi repetido por 7, 14, 21 dias para o primeiro, segundo e terceiro grupos respectivamente. Biópsias de tecidos das feridas pós-cirúrgicas foram realizadas no 7º, 14º e 21º dias e avaliadas clinicamente e histopatologicamente. Como resultados observaram que a aplicação tópica de óleo de semente de girassol acelerou o processo da cicatrização no 7º e 21º dias, reduzindo a área e aumentando a contração das feridas (p<0,05). O tecido de granulação se desenvolveu mais rápido em feridas tratadas do que nas do grupo controle e concluíram que o uso tópico de óleo de girassol acelerou o processo de cicatrização por promover a aceleração da formação do tecido de granulação e a epitelização.

Detaca-se, neste estudo, que a concentração de AL foi alta (65%) fato que pode ter contribuído nos resultados positivos da cicatrização das feridas. Concentração essa não utilizada ou omitida nos estudos analisados nessa pesquisa. Outra característica omitida no estudo foi a composição do AL, pois estes foram provindos de sementes de girassol e nada mais é descrito sobre eventuais elementos adicionados ou não a essa substância. Observou aumento da velocidade cicatricial com a aplicação tópica de óleo de girassol, acelerando a formação de tecido de granulação, em relação à aplicação tópica de vaselina. O referido autor pode ter chegado a esse resultado, talvez pelo fato de seu grupo controle estar sendo testado com uma solução que, sabidamente, não possui atividade cicatrizante (vaselina) e, portanto, poderia ter incluído outro grupo utilizando solução salina embebida em gaze e mantida úmida.

Em outro estudo⁽²³⁾ experimental comparativo sobre os efeitos da cicatrização na pele de 24 ratos a partir do uso triglicérides de cadeia-média e do óleo de semente de girassol, três grupos foram randomizados e probabilisticamente estabelecidos: grupo C – controle (n=8): NaCl a 0,9%; grupo TCM - triglicérides de cadeia-média-TCM (n=8) e o grupo óleo de semente de girassol – OSG (n=8). Os ferimentos foram umedecidos diariamente com os produtos. Analisou-se as características microscópicas quanto ao tipo de reação inflamatória e tipo de célula predominante, granulação, neovascularização intensidade de fibrose e a reepitelização durante o 3º, 7º e 14º dias. Observou-se notável redução na inflamação aguda (neutrófilos) no decorrer do 3º dia pós-operatório (PO) em comparação ao grupo controle. Em relação à granulação tecidual, observou-se um início de desenvolvimento no 7º dia PO e não apresentou significativa diferença entre os grupos estudados. A neovascularização foi notada em todos os animais no grupo TCM entre o 3º e 14º dia PO. Esse processo foi severo em apenas 12,5% no grupo OSG e TCM e somente no 14º dia de PO. Tal ocorrência mostrou-se ausente em 37,5% dos casos no grupo OSG e 12,5% no grupo controle, porém apresentou-se moderada na maioria dos casos no grupo TCM (37%) e severa em 25%, no 3º dia PO. A fibrose não foi observada no grupo controle e houve apenas pequena fibrose em 87,5% dos casos no grupo TCM e 50% no OSG, no 3º dia PO. No 14º dia PO, a fibrose foi severa na maioria dos casos em todos os grupos. A reepitelização foi progressivamente extensa nos três grupos no avanço do 3º dia PO. A partir do 7º dia, não houve diferença significativa entre os grupos OSG e TCM. Os resultados obtidos demonstram que tanto os triglicérides de cadeia-média quanto o óleo de semente de girassol alteram o processo de formação de cicatriz de forma benéfica, apesar de causar fibrose mais severa, quando comparado com o grupo controle.

No estudo anteriormente descrito, os autores não deixam claro se os curativos foram oclusivos ou se apenas umedeciam as lesões com os produtos utilizados. Ainda, não descrevem a concentração e marca do óleo de semente de girassol e TCM. Diante desse não esclarecimento, os resultados podem ser interpretados com cautela, pois estudo previamente descrito⁽²⁰⁾ utilizando TCM, apresentou aumento na reação inflamatória no 7º dia de pós-operatório.

Outro estudo experimental⁽²⁴⁾ teve o objetivo de avaliar a reação inflamatória presente em feridas realizadas no dorso de 96 ratos, machos, Wistar, que cicatrizaram por segunda intenção, e tratadas com açúcar e TCM-AGE. Os animais foram distribuídos em três grupos de 32, constituindo a amostra. Em cada animal realizou-se curativo oclusivo da ferida, com os referidos produtos, que foram trocados diariamente no mesmo horário. Foram aplicadas nas feridas solução fisiológicas de cloreto de sódio 0,9%, no grupo A (controle); açúcar no grupo B e solução de ácidos graxos essenciais, nos animais do grupo C. Não houve diferença significativa entre os grupos em estudo. Os resultados se mostraram equivalentes na modulação da

resposta inflamatória dos animais estudados e não houve diferença significativa na reação inflamatória durante a cicatrização de feridas tratadas com açúcar e compostos de ácidos graxos essenciais.

Estudo realizado em ratos⁽⁴⁾ teve o objetivo de avaliar o efeito da associação de triglicerídeos de cadeia média (ácidos caprílico, cáprico, capróico e láurico), ácido linoléico (ácido graxo essencial), vitaminas A e E e lecitina de soja (produto teste), através de análise morfométrica, em 45 ratos machos, da linhagem Wistar, na cinética de reparação de úlceras cutâneas experimentais. Os animais foram divididos aleatoriamente em 3 grupos constituídos de 15 ratos, Controle (solução salina 0,9%), Referência (composto de clostebol associado a sulfato de neomicina) e Teste, que foram tratados diariamente por via tópica respectivamente, do primeiro dia de PO até o 12º dia. As feridas foram limpas com solução salina 0,9% diariamente. As áreas das feridas foram mensuradas por planimetria digital nos dias zero, 3, 7 e 12 de pós-operatório. A partir da área da ferida, calculou-se, ainda, o grau de reparação e a taxa média de reparação em intervalo de tempo. No 3º dia observou-se uma expansão da área da ferida no grupo referência e uma leve contração nos grupos controle e teste. Nos dias subsequentes o processo de reparação, medido pela variável grau de reparação, evoluiu de forma linear, de modo que, no 12º dia, a área reparada alcançou 77,95% da região ulcerada inicial no grupo Controle, 78,40% no grupo Referência e 83,49% no grupo Teste, não sendo constatadas diferenças estatisticamente significantes. Igualmente foram os valores da taxa média de reparação referente aos 12 dias de tratamento: 25,79 mm²/dia no grupo Controle, 25,42 mm²/dia no grupo Referência e 27,38 mm²/dia no grupo Teste. Concluíram que o composto em Teste, aplicado por via tópica em úlceras cutâneas experimentalmente induzidas em ratos, não acelerou o processo de reparação tecidual por segunda intenção, embora com um efeito ligeiramente melhor comparado com o tratamento teste.

Similar a outros estudos, não foi mencionado à marca e composição dos produtos utilizados, tampouco se as feridas ficaram expostas ou receberam alguma cobertura secundária. Ressalta-se que não fica claro qual o produto utilizado no grupo controle.

Em estudo randomizado⁽²⁵⁾, que envolveu pacientes, 07 homens e 01 mulher curados de hanseníase e que receberam alta do tratamento, teve como objetivo comparar a ação de uma biomembrana de látex (Biocure®) e de um produto à base de AGE (Dersani®) na microbiota de feridas crônicas infectada. Contou com 19 lesões, que foram alocadas aleatoriamente em dois grupos, sendo, 11 feridas no grupo A (tratado com Dersani®) e 08 feridas no grupo B (tratado com Biocure®). A alocação nos grupos foi por meio de sorteio, realizado mediante uso de envelopes, escuros e idênticos, lacrados e embaralhados. Em caso de 02 feridas ou mais, em um mesmo paciente, foram sorteados 02 ou mais envelopes. Uma senha de identificação das feridas foi utilizada, a fim de manter sigilo sobre a

identidade do sujeito. O curativo foi realizado, diariamente, pela mesma pesquisadora, com ajuda de um auxiliar e a limpeza da ferida foi realizada com soro fisiológico 0,9% aquecido à aproximadamente 37°C, usando gaze de algodão montada numa pinça, ou em jato, dependendo do tipo de tecido presente no leito da ferida. Os dois produtos foram avaliados *in vitro* frente às bactérias controles (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) e um representante de cada bactéria isolada das lesões pela técnica de difusão em Agar. Foram identificados *Staphylococcus aureus* (50%), *Pseudomonas aeruginosa* (35,7%), *Proteus vulgaris* (8,2%), *Enterobacter aerogenes* (3,3%) e *Escherichia coli* (2,7%). Os resultados obtidos *in vivo* sugeriram que o Dersani® tinha efeito antimicrobiano positivo sobre *Enterobacter aerogenes* e o Biocure® sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Os resultados *in vitro* mostraram ausência de atividade de ambos os produtos sobre os microrganismos isolados das lesões.

Cabem alguns apontamentos na pesquisa anteriormente descrita. O diagnóstico de infecção foi realizado por sinais clínicos os quais não foram descritos nos resultados e análise microbiológica qualitativa. Embora tenham utilizado técnica padronizada de coleta de swab, não é acurado realizar diagnóstico de infecção de feridas por análise qualitativa. Ademais chegam à conclusão de que os produtos utilizados possuem atividade antimicrobiana para algumas bactérias, no entanto, esse mesmo resultado não foi constatado em análise *in vitro*. Dessa forma, pode-se inferir que não necessariamente os produtos tenham essa ação *in vivo*, pois a microbiota pode ser modificada por diversos fatores, inclusive pela técnica de limpeza e pela forma de coletar o material da ferida, uma vez que, esse procedimento ocorreu em cinco momentos com intervalos de sete dias. Dessa forma, não necessariamente, a coleta do material microbiológico ocorreu no mesmo ponto da ferida, e, isso pode explicar o fato de que algumas bactérias não tenham sido recuperadas em determinados intervalos, atribuindo isso a uma possível ação microbiana dos produtos testados.

O Dersani® embora na apresentação comercial faça referências à composição de ácidos graxos essenciais, está presente na formulação apenas um deles, o ácido linoléico.

O último estudo analisado⁽²⁶⁾ teve como objetivo avaliar o efeito da aplicação de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, de açúcar cristal e de AGE-TG sobre feridas experimentalmente induzidas em ratos Wistar. Essa amostra foi subdividida em 03 grupos A, B, C, de 32 animais cada, tratados cada grupo com um tipo de produto, o grupo A foi denominado controle, o grupo B, açúcar e o grupo C, TCM-AGE. As aferições foram realizadas em quatro momentos (3º, 7º, 14º e 20º) consistiram na determinação do percentual de redução das áreas das feridas, da reação inflama-

tória celular, da ordenação do colágeno e da densidade de colágeno dos tipos I e III nas cicatrizes. A cicatrização ocorreu igualmente nos grupos estudados, ou seja, nenhum efeito significativo no tratamento em relação à redução da área das feridas ($p=0,101$) e ordenação do colágeno, nem na reação inflamatória entre o grupo AGE-TG e o grupo controle. No entanto, 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. 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. Porém, o tratamento com açúcar propiciou um aumento das células inflamatórias de fase aguda e posteriormente um aumento das células de resposta inflamatória crônica ($p<0,001$). Houve no 20º dia de tratamento, maior densidade de colágeno do tipo I e menor do tipo III ($p=0,0027$) no grupo AGE-TG quando comparado com o grupo controle, não havendo diferença significativa entre os grupos açúcar e AGE-TG ($p=0,098$) ou açúcar e controle ($p=0,1104$) nesse dia, demonstrando que o tratamento com açúcar exibiu tendência a melhores condições cicatriciais em relação aos outros produtos.

Ressalta-se que no estudo anterior, os autores referem que a empresa forneceu o Trigliceril CM®. Ainda, não há menção quanto a concentração de AGE presente no produto.

Após análise de cada estudo, podemos sintetizar os efeitos dos produtos utilizados quanto sua ação no processo de cicatrização: em duas situações ocorreu efeito negativo utilizando-se triglicérides de cadeia média (TCM); um efeito negativo, um positivo e um sem efeito aplicando TCM+AGE; três efeitos positivos com AL e finalmente um efeito questionável quanto a ação do TCM+AGE na ação antimicrobiana *in vivo*.

Corroborando com revisão previamente realizada⁽¹⁴⁾, de forma geral, a metodologia dos estudos não estava claramente descrita; havia falta de esclarecimentos sobre o modo de avaliação de variáveis descritas e também nos resultados (principalmente nos estudos envolvendo seres humanos) 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.

Interessante notar nos estudos analisados que as formulações contendo ácidos graxos essenciais (AGE) variaram consideravelmente, fato que pode ter influenciado nos resultados observados. Percebe-se que as formulações, disponíveis no Brasil, contendo AGE possuem diversas outras substâncias em sua composição. Dessa forma, torna-se inviável atribuir efeitos benéficos na cicatrização exclusivamente decorrente da presença de AGE. Somado a essas características, os estudos não mencionam, expli-

Interessante notar nos estudos analisados que as formulações contendo ácidos graxos essenciais (AGE) variaram consideravelmente, fato que pode ter influenciado nos resultados observados.

citamente, as concentrações dos produtos e marcas utilizadas, dificultando, assim, possíveis generalizações para indicação na prática clínica. Destaca-se, ainda, que os resultados de futuros estudos devem ser interpretados com cautela, a fim de generalizar a utilização de ácidos graxos de forma homogênea, haja vista que os diferentes ácidos graxos, essenciais ou não, contidos nessas fórmulas possuem concentrações distintas e muitas vezes adicionados ou não de substâncias emolientes e vitaminas.

Ressalta-se que a maioria dos estudos analisados nesta revisão foi realizado em modelos animais, portanto, esse tipo de estudo não são fontes de evidência para serem aplicadas na prática clínica e, sim, evidências para demonstrarem a necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados em humanos. Ademais, os estudos em humanos analisados são frágeis metodologicamente, não permitindo conclusões generalizáveis para aplicação prática.

A utilização, neste estudo, de apenas artigos nacionais e de pesquisa em apenas duas bases de dados, pode ser apontada como limitações desta revisão integrativa, pois não se descarta a publicação de artigos nacionais em revistas internacionais indexadas em outras bases de dados, o que aponta a necessidade de realização de revisões sistemáticas utilizando a metodologia *Cochrane* com estudos clínicos randomizados.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que, estudos nacionais indexados nas bases de dados pesquisadas relacionados com o uso

de ácidos graxos no tratamento de feridas são escassos. A maioria foi realizado em modelos animais com desenho metodológico experimental. Predominaram a autoria de médicos, acadêmicos de medicina e enfermeiros.

De maneira geral, os estudos são frágeis metodologicamente quando se considera os produtos utilizados, pois falham em detalhá-los em sua composição, fato que inviabiliza a indicação em seres humanos, quando se considera a amostra desse estudo, da terapêutica quanto sua ação positiva na cicatrização de feridas ou ação antimicrobiana.

Nos resultados das pesquisas, não foram encontradas contra-indicações ou efeitos colaterais do uso de ácidos graxos essenciais (AGE) em feridas em animais e humanos, o que corrobora os achados de outro estudo⁽¹⁵⁾. Entretanto, os estudos encontrados, principalmente em modelos animais, não são adequados para indicar, os ácidos graxos essenciais (AGE) na eficiência da cicatrização de feridas em humanos. Por outro lado, os estudos, em animais, envolvendo a função dos ácidos graxos sobre células do sistema imune mostram um importante papel imunomodulador desta substância.

Cabe destacar que a falta de evidências científicas contundentes sobre a ação do AGE na cicatrização de feridas não significa que essa substância não tenha eficácia na prática clínica e sim que há necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados controlados em humanos para comprovar o possível benefício da utilização dessa terapêutica no tratamento de feridas, já que o mesmo é amplamente utilizado no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. 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(4):175-83.
2. Hatanaka E, Curi R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Farmacol.* 2007;88(2):53-8.
3. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 11ª ed. São Paulo: Roca; 2005.
4. Magalhães MSF, Fachine FV, Macedo RN, Monteiro DLS, Oliveira CC, Brito GAC, et al. Effect of a combination of medium chain triglycerides, linoleic acid, soy lecithin and vitamins A and E on wound healing in rats. *Acta Cir Bras.* 2008;23(3):262-9.
5. De Nardi AB, Rodaski S, Sousa RS, Baudi DLK, Castro JHT. Secondary cicatrization in dermoepidermal wounds treated with essential fatty acids, vitamins A and E, soy lecithin and polynylpyrrolidone-iodine in dogs. *Arch Vet Sci.* 2004;9(1):1-16.
6. Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Ann Surg.* 1968;167(3):324-8.
7. Hamú ZC, Pinto MM, Chagas LAF. Ácidos graxos essenciais, vitaminas A e E e lecitina de soja: uma nova opção no tratamento de lesões graves com perda de substância com ou sem presença de infecção. *Rev Bras Med.* 1999;56(1):5-12.
8. Greenway DLA, Dyke KGH. Mechanism of the inhibitory action of linoleic acid on the growth of *Staphylococcus aureus*. *J Gen Microbiol.* 1979;115(1):233-45.
9. Moch D, Schewe T, Kühn H, Schmidt D, Buntrock P. The linoléico 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):201-7.
10. Declair V. Dermatite irritativa de fraldas. *Rev Paul Enferm.* 1996;15(1-3):24-32.
11. Declair V. Tratamento de úlceras crônicas de difícil cicatrização com ácido linoléico. *J Bras Med.* 2002;82(6):36-41.

12. Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatriza-
ção: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte II. *Anais*
Bras Dermatol. 2003;78(5):525-42.
13. Bajay HM, Jorge AS, Dantas SRPE. Curativos e coberturas
para o tratamento de feridas. In: Jorge AS, Dantas SER, or-
ganizadores. *Abordagem multidisciplinar do tratamento de*
feridas. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 85-6.
14. Manhezi AC, Bachion MM, Pereira AL. Utilização de ácidos
graxos essenciais no tratamento de feridas. *Rev Bras En-
ferm*. 2008;61(5):620-8.
15. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: update me-
thodology. *J Adv Nurs*. 2005;52 (5):546-53.
16. Pereira AL. Revisão sistemática da literatura sobre produtos
usados no tratamento de feridas [dissertação]. Goiânia: Facul-
dade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás; 2006.
17. Declair V. Aplicação do triglicerídeos de cadeia média (TCM)
na prevenção de úlceras de decúbito. *Rev Bras Enferm*.
1994;47(1):27-30.
18. Galvão CM, Sawada NO, Mendes IAC. A busca das melhores
evidências. *Rev Esc Enferm USP*. 2003;37(4):43-50.
19. Uggeri CJ, Silva CRL, Silva RCL, Meireles IB, Porto IS. Pro-
dutos e métodos terapêuticos. In: Silva RCL, Figueiredo NM,
Meireles IB. *Feridas: fundamentos e atualizações em enfer-
magem*. São Caetano do Sul (SP): Yendis; 2007. p.179-208.
20. 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(4):232-7.
21. Goldmeier S. Comparação dos triglicerídeos cadeia média
com ácidos graxos essenciais, com o polivinilpirrolidona-
-iodo no tratamento das úlceras de decúbito em pacientes
cardiopatas. *Rev Paul Enferm*. 1997;16(1-3):30-4.
22. 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.
23. Rocha RP, Rocha ELP, Hames RL, Sposeto TB. Estudo com-
parativo 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(1):203-8.
24. Cavazana WC, Biondo-Simões MLP, Yoshii SSO, Bersani ACA,
Roncada EVM, Cuman RK. Estudo comparativo da reação
inflamatória de feridas tratadas com açúcar (sacarose) e
compostos com ácidos graxos essenciais, em ratos: estudo
preliminar. *ACM Arq Catarin Med*. 2007;36 Supl 1:85-90.
25. Quege GE, Bachion MM, Lino Junior RS, Lima ABM, Ferreira
PS, Santos QR, et al. Comparação da atividade de ácidos gra-
xos essenciais e biomembrana na microbiota de feridas crô-
nicas infectadas. *Rev Eletr Enferm [Internet]*. 2008 [citado
2010 dez. 20];10(4):890-905. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a02.htm>
26. Cavazana WC, Biondo-Simões MLP, Yoshii SO, Bersani-Ama-
do 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.