

ESTUDO COMPARATIVO DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA DE FERIDAS TRATADAS COM AÇÚCAR (SACAROSE) E COMPOSTOS COM ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS, EM RATOS – ESTUDO PRELIMINAR

COMPARATIVE STUDY ABOUT THE INFLAMMATORY RESPONSE OF WOUNDS TREATED WITH SUGAR (SUCROSE) AND FATTY ACIDS COMPOUNDS , IN RATS – PRELIMINARY STUDY

CAVAZANA, William César¹; BIONDO SIMÕES, Maria De Lourdes Pessole²; YOSHII S, Sergio Ossamu³; BERSANI AMADO, Ciomar Aparecida⁴; RONCADA, Eduardo Vinícius Mendes⁵; CUMAN, Roberto Kenji Nakamura⁶;

1 - Professor Colaborador da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Estadual de Maringá.

2 - Professora Titular da Disciplina de Técnica Operatória – Metodologia Científica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e Coordenadora da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Paraná. Titular do CBC e membro da SBCP

3 - Professor Adjunto da Disciplina de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná. Professor Adjunto da Disciplina de Anatomia Patológica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

4- Professora Associada da Disciplina de Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá – UEM
5- Médico Graduado pela Universidade Estadual de Maringá.

6- Professor Associado da Disciplina de Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá UEM. Doutor em Ciências – Farmacologia – pela USP.

WILLIAM CÉSAR CAVAZANA

Rua Dr. Nagib Daher 885 - CEP 86800-040 Apucarana – Paraná
Fones: (43) 3423-1339res. / (43) 3422-8577cons. / (43) 3423-1255 fax
e-mail wcavazana@uol.com.br

DESCRITORES

açúcar, cicatrização de feridas, ácidos graxos, ferimentos e lesões, úlceras de pressão

KEYWORDS

sugar, wound healing, fatty acids, wounds and injuries, pressure ulcer

RESUMO

Introdução: o tratamento de feridas tem recebido grande atenção, atualmente, com o uso de novos produtos e o abandono de terapias tradicionais. Objetivo: Estudar a reação inflamatória de feridas tratadas com açúcar e solução de ácidos graxos essenciais. Métodos: em estudo aleatório foi criada uma ferida de 400mm², no dorso de ratos Wistar, tratadas com deposição diária de solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%, no grupo A (n=32), açúcar no grupo B (n=32) e solução de ácidos graxos essenciais, nos animais do grupo C (n=32), com curativo oclusivo. As aferições foram realizadas no 3^o, 7^o, 14^o e 20^o dias de pós-operatório e a reação inflamatória nas feridas dos animais foi quantificada através de análise histológica. Resultados: não houve diferença significativa entre os grupos em estudo. Discussão: os resultados se mostraram equivalentes na modulação da resposta inflamatória dos animais estudados. Conclusões. Não houve diferença significativa na reação inflamatória durante a cicatrização de feridas tratadas com açúcar e compostos de ácidos graxos essenciais, em ratos.

ABSTRACT

Background: the attempt for wounds treatment in our days include new therapies and discharge some traditional ones. Objective: the aim of this study is to

evaluate the inflammatory response of wounds treated with sugar and fatty acids compounds. Methods: into this random study a 400 mm² scar was performed on the back of Wistar rats and treated with daily occluded dresses. Animals of group A (n=32) received saline solution on the scar, group B received sugar and group C received fatty acids solution. Measures were taken on 3rd, 7th, 14th and 20th post operative days and the inflammatory response was evaluated by histological analysis. Results: the results showed equivalent responses on inflammatory modulation of the studied animals. Conclusions: there were no differences on inflammatory response of wounds treated with sugar and fatty acids solution, in rats.

INTRODUÇÃO

O tratamento de feridas ainda é motivo de diversos estudos pela falta de um consenso a respeito da melhor forma de tratamento.

Prata¹ citam Gozenbach e Hoffman, que em 1936 foram os primeiros a realizar trabalho científico e descrever o uso do açúcar no tratamento de feridas

A publicação de Herszage et al², em 1982, é um marco com relação ao uso do açúcar para o tratamento de feridas, nos dias atuais.

Biondo-Simões³, comparando o uso do açúcar em relação à solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, concluíram que o açúcar foi capaz de acelerar o processo

de cicatrização de feridas, em ratos.

O tratamento de feridas, no Brasil, com ácidos graxos essenciais, presentes em compostos como triglicerídeos de cadeia média, com ácidos graxos essenciais (TCM-AGE), se tornou popularizado após a publicação de Declair¹, em 1994.

Declair⁴, utilizando TCM – AGE na prevenção de úlceras de decúbito, conclui que o TCM – AGE atua na prevenção de úlcera de decúbito, tem excelente absorção, forma uma película protetora da pele, previne escoriações, proporciona nutrição celular local e quando usado em lesões tipo escoriações epidérmicas, possui grande capacidade de regeneração tissular.

Procuramos realizar estudo experimental avaliando a reação inflamatória presente em feridas tratadas com açúcar e TCM – AGE, cicatrizadas por segunda intenção, em ratos.

MÉTODOS

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

Foram utilizados 96 ratos, machos, Wistar, com idade aproximada de 120 dias, distribuídos em 3 grupos, A, B e C, de 32 animais, e subdivididos, cada grupo, em 4 subgrupos de 8 animais : A1, A2, A3, A4; B1, B2, B3, B4; C1, C2, C3, C4 . O grupo A foi denominado controle, o grupo B, açúcar e o grupo C, TCM – AGE. O procedimento cirúrgico era iniciado pela aplicação de anestesia, via intramuscular, com cloridrato de 2-(2,6-xilidino)-5,6-

dihidro-4H-1,3-tiazina e cloridrato de quetamina na relação 1:1, empregando-se desta associação 1ml/Kg⁻¹ peso corporal, seguida de depilação digital do dorso do rato. Em seguida, utilizava-se um molde de silicone, reforçado por polipropileno, com área de 400mm². para delinear a área de pele a ser ressecada.. As áreas cruentas eram tratadas com 2 ml de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, nos animais do grupo A, 2g de açúcar, nos animais do grupo B e 2 ml de solução de triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais (TCM – AGE)¹, nos animais do grupo C. Em todos os animais realizava-se curativo oclusivo da ferida. Os animais dos subgrupos A1, B1 e C1 eram sacrificados no 3º dia, os dos subgrupos A2, B2 e C2, no 7º dia, os dos subgrupos A3, B3 e C3, no 14º dia e os dos subgrupos A4, B4 e C4, no 20º dia. Após o sacrifício, a lesão era retirada, cirurgicamente, em toda sua integridade e fixada em formalina, os cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina e a análise microscópica realizada, através de contagem de cem células em microscópio óptico de luz polarizada, no melhor campo e maior aumento.

Os resultados foram submetidos ao tratamento estatístico pelos testes paramétrico “t de Student” e os não-paramétricos “Mann-Whitney” e “Comparação entre duas Proporções” para amostras independentes, fixando-se em 0,05 ou 5%, o nível para a rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Os resultados estão descritos nas tabelas 01 a 06:

TABELA 1 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS OBSERVADOS NO GRUPO A

DADOS	NÚMERO	MÉDIA	DESVIOPADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA NA
PESO	32	229,4	47,1	177,5	399,0	-
CONTAGEM DE CÉLULAS						
• Polimormonucleares						
• 3º Dia	08	45,6	10,4	33,0	63,0	-
• 7º Dia	08	46,1	13,4	34,0	72,0	-
• 14º Dia	08	44,6	11,3	24,0	61,0	-
• 20º Dia	08	46,8	15,0	22,0	72,0	49,5
• Monomorfonucleares						
• 3º Dia	08	54,4	10,4	37,0	67,0	-
• 7º Dia	08	53,9	13,4	28,0	66,0	-
• 14º Dia	08	55,4	11,3	39,0	76,0	-
• 20º Dia	08	53,2	15,0	28,0	78,0	-

TABELA 2 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS OBSERVADOS NO GRUPO B

DADOS	NÚMERO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
PESO	32	236,4	51,6	164,0	351,5	-
CONTAGEM DE CÉLULAS						
• Polimormonucleares						
• 3° Dia	07	60,1	10,6	44,0	77,0	-
• 7° Dia	06	50,7	19,3	27,0	78,0	46,0
• 14° Dia	05	23,8	19,1	1,3	48,5	28,0
• 20° Dia	06	46,4	11,5	30,0	62,0	-
• Monomorfonucleares						
• 3° Dia	07	39,9	10,6	23,0	56,0	-
• 7° Dia	06	49,3	19,3	22,0	73,0	54,0
• 14° Dia	05	76,2	19,1	51,5	98,7	-
• 20° Dia	06	53,6	11,5	38,0	70,0	-

TABELA 3 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS OBSERVADOS NO GRUPO C

DADOS	NÚMERO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
PESO	32	235,7	52,2	168,5	369,5	-
CONTAGEM DE CÉLULAS						
• Polimormonucleares						
• 3° Dia	08	45,9	13,0	28,0	62,0	-
• 7° Dia	06	49,3	11,2	37,0	66,0	-
• 14° Dia	07	45,7	11,9	32,0	68,0	-
• 20° Dia	08	28,0	20,3	8,0	71,0	26,5
• Monomorfonucleares						
• 3° Dia	08	54,1	13,0	38,0	72,0	-
• 7° Dia	06	50,7	11,2	34,0	63,0	-
• 14° Dia	07	54,3	11,9	32,0	68,0	-
• 20° Dia	08	72,0	20,3	29,0	92,0	-

TABELA 4 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS - **GRUPO A x GRUPO B**

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
PESO	- 0,563	t de Student	p = 0,576	NS
CONTROLE x AÇÚCAR				
• Polimormonucleares				
• 3° Dia	- 2,861	t de Student	p = 0,013	S
• 7° Dia	0,602	Mann-Whitney	p = 0,559	NS
• 14° Dia	3,159	"	p = 0,009	S
• 20° Dia	0,049	Mann-Whitney	p = 0,962	NS
• Monomorfonucleares				
• 3° Dia	2,861	t de Student	p = 0,013	S
• 7° Dia	0,602	Mann-Whitney	p = 0,559	NS
• 14° Dia	- 3,159	t de Student	p = 0,009	S
• 20° Dia	- 0,049	t de Student	p = 0,962	NS

TABELA 5 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS - **GRUPO A x GRUPO C**

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
PESO	- 0,503	t de Student	p = 0,616	NS
CONTROLE x TCMAGE				
• Polimormonucleares				
• 3° Dia	- 0,043	t de Student	p = 0,967	NS
• 7° Dia	0,547	Mann-Whitney	p = 0,594	NS
• 14° Dia	- 0,195	t de Student	p = 0,849	NS
• 20° Dia	2,095	Mann-Whitney	p = 0,055	NS
• Monomorfonucleares				
• 3° Dia	0,043	t de Student	p = 0,967	NS
• 7° Dia	0,547	Mann-Whitney	p = 0,594	NS
• 14° Dia	0,195	t de Student	p = 0,849	NS
• 20° Dia	- 2,095	t de Student	p = 0,055	NS

TABELA 6 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS - GRUPO B x GRUPO C

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
PESO	0,054	t de Student	p = 0,957	NS
AÇÚCAR x TCMAGE				
• Polimormonucleares				
• 3° Dia	2,165	t de Student	p = 0,050	NS
• 7° Dia	0,146	Mann-Whitney	p = 0,887	NS
• 14° Dia	2,079	“	p = 0,064	NS
• 20° Dia	1,716	Mann-Whitney	p = 0,112	NS
• Monomorfonucleares				
• 3° Dia	- 2,165	t de Student	p = 0,050	NS
• 7° Dia	0,146	Mann-Whitney	p = 0,887	NS
• 14° Dia	2,079	t de Student	p = 0,064	NS
• 20° Dia	- 1,716	t de Student	p = 0,112	NS

DISCUSSÃO

Kössi et al⁵ procurou avaliar os efeitos da sacarose, em três concentrações diferentes (0,01, 0,1 ou 1M), na formação de tecido de granulação em uma ferida padrão. A quantidade de tecido de granulação foi medida por análise química e histológica, enquanto a quantidade e distribuição de colágeno tipos I e III foram aferidas por imunofluorescência. Nenhuma das três concentrações alteraram as quantidades de DNA, RNA, hidroxiprolina, nitrogênio, hexosaminas e ácido urônico no tecido de granulação. Concluiu que a solução de sacarose não teve efeito benéfico, nem prejudicial na quantidade de tecido de granulação desenvolvido em um modelo de ferida experimental. A quantidade e distribuição de colágeno tipo I e tipo III também não foram alteradas pelo tratamento com sacarose.

De Feo et al⁶, Haddad et al⁷, Kilic⁸, Phupradit⁹, Topham¹⁰ e Tovey¹¹ relatam o uso clínico do açúcar para o tratamento de feridas. Em nosso experimento não observamos agravamento da reação inflamatória, nas lesões tratadas com açúcar, o que é compatível com os resultados encontrados por estes autores.

Hansen e Jensen¹² encontraram fortes evidências de que o ácido linoléico tem uma função muito específica e essencial na manutenção da barreira hídrica cutânea. Segundo estes autores, esta função do linoleato é independente de seu papel anti-inflamatório, precursor do ácido aracdônico e dos eicosanóides.

Rouquet¹³ relata que tem sido demonstrado que a

aplicação tópica de ácido linoléico (AL) ou seus metabólitos (ác. gama linoléico, ácido aracdônico) anula os efeitos da deficiência de ácidos graxos essenciais.

Puglia et al¹⁴ relatam os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos graxos essenciais após sua aplicação tópica sobre a pele. Não encontramos diferenças significantes em relação à presença de células inflamatórias, entre os grupos A, B e C estudados.

Considerando os estudos de Nutegeren et al¹⁵ e White et al¹⁶ e comparando com os nossos resultados, acreditamos que tanto o açúcar quanto o TCM-AGE contribuem para o processo de reparo e restauração da barreira hídrica da pele, pelo estímulo positivo gerado pelos peróxidos, produzidos a partir dos substratos açúcar e ácidos graxos essenciais.

CONCLUSÃO

Não houve diferença na reação inflamatória de feridas cutâneas tratadas com açúcar e TCM-AGE e cicatrizadas por segunda intenção, em ratos.

REFERÊNCIAS

- 1 - Prata MB, Haddad CM, Goldenberg S, Simões MJ, Moura LA, Trabulsi LR. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea: estudo experimental em rato. *Acta Cir. Bras.* 1988; 3(2): 43-48.
- 2 - HerszageL, Montenegro J, Joseph a *Traitement des plaies suppurées par application de saccharose. La*

Nouvelle Presse Médicale. 1982; 11(12): 940.

3 - Biondo-Simões MLP, Baretta Jr VC, Ferreira LF, Collaço LM. Efeito do açúcar na cicatrização por segunda intenção: estudo experimental em ratos. *Acta Cir. Bras.* 1991; 61(supl): 65.

4 - Declair V. Aplicação do triglicérides de cadeia média (TCM) na prevenção de úlceras de decúbito. *Rev. Bras. de Enfermagem*. 1994; 47(1): 27-30.

5 - Kössi JÁ, Ekfors TO, Aaltonen V, Laato M. Sucrose has no beneficial effects on wound healing. *Eur. J. Surg.* 2000; 166(10): 812-22.

6 - De Feo M, Gregório R, Renzulli A, Ismeno G, Romano GP, Cotrufo M. Treatment of recurrent postoperative medaistinitis with granulated sugar. *J Cardiovasc. Surg.* 2000; 41: 715-9.

7 - Haddad MCL, Vannuchi MTO, Chenso MZB, Haully MCO. O açúcar nas feridas infectadas. *Rev. Bras. Enfermagem*. 1983; 36: 152-63.

8 - Kilic A. Healing of diabetic ulcers with granulated sugar. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(2): 585.

9 - Phuapradit W. Honey and sugar as a dressing of wounds and ulcers. *Trop Doct.* 2002; 32(1): 55.

10 - Topham J. Sugar for wounds. *J Tissue Viability*. 2000; 10(3): 86-9.

11 - Tovey F. Honey e sugar as a dressing for wounds e sugar. *Tropical Doctor*. 2000; 30(1):1.

12 - Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide e acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinate e a-linoleate. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1985; 834: 357-63.

13 - Rouget R, Lotte C, Berrebi C, Rouers D, Dupuis D, Rougier A, Corroler M, Wepierre J. In vivo distribution of linoleic acid in hairless rat skin following topical administration. *Arch. Dermatol. Res.* 1986; 278: 503-6.

14 - Puglia C, Tropea S, Rizza L, Santagati NA, Bonina F. In vitro percutaneous absorption studies and in vivo evaluation of anti-inflammatory activity of essential fatty acids (EFA) from fish oil extracts. *Int J Pharm.* 2005; 299(1-2): 41-8.

15 - Nutegeren DH, Christ_ Hazelhof, E; van der Beek A, Houstmuller UMT. Metabolism of linoleic acid e other essential fatty acids in the epidermis of the rat. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1985; 834: 429-36.

16 - White JW, Jr, Subers MH, Schepartz AI. The identification of inhibine, the antibacterial factor of honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim. Biophys. Acta*. 1963; 73: 57-70.