



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



CAMPUS UFRJ-MACAÉ

Professor Aloísio Teixeira

CURSO DE FARMÁCIA

**Tratamentos de feridas por queimaduras: uma revisão das inovações nos
últimos anos**

FRANCINNE MALTA FERNANDES

MACAÉ

MARÇO DE 2016

FRANCINNE MALTA FERNANDES

TRATAMENTOS DE FERIDAS POR QUEIMADURAS: UMA REVISÃO DAS
INOVAÇÕES NOS ÚLTIMOS ANOS

Monografia Apresentada ao Curso de
Farmácia da Universidade Federal do Rio de
Janeiro como um dos requisitos para
obtenção do título de farmacêutico

Orientadora: Thaísa Amorim Nogueira

MACAÉ

MARÇO DE 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Fernandes, Francinne Malta.

Tratamentos de feridas por queimaduras: uma revisão das inovações nos últimos anos/ Francinne Malta Fernandes. – Rio de Janeiro: UFRJ/Macaé,2016

34f.:4il.

Orientadora: Thaísa Amorim Nogueira

Monografia (Bacharelado em Ciências Farmacêuticas) – UFRJ/Faculdade de Farmácia, 2016.

Referências bibliográficas: f. 33-34

1. Ferimentos e Lesões 2.queimaduras 3.cicatrização 4.Terapêutica

FOLHA DE APROVAÇÃO

TRATAMENTOS DE FERIDAS POR QUEIMADURA: UMA REVISÃO DAS
INOVAÇÕES NOS ÚLTIMOS ANOS

FRANCINNE MALTA FERNANDES

Banca examinadora da Monografia Apresentada ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio
de Janeiro como um dos requisitos para obtenção
do título de farmacêutico.

Dra. Danielle Maria de Souza Sério dos Santos

MSc. Luisa Arueira Chaves

MSc. Thaísa Amorim Nogueira

Aprovado em:

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 - Esquema da classificação da extensão da lesão

Figura 2 - Evolução da quantidade de diferentes tipos celulares e fibroblastos nas fases no processo de cicatrização

Figura 3 – Esquema das fases do processo de cicatrização.

Figura 4 - Esquema ilustrativo da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos que versam sobre queimaduras e seus tratamentos nos últimos anos.

Quadro

Quadro 1 - Características dos artigos incluídos na revisão bibliográfica destacando título, autoria, ano de publicação, língua de publicação, base de recuperação para este estudo e população do estudo.

Quadro 2 – Quadro resumo dos estudos realizados em animais

Quadro 3 – Quadro resumo dos estudos realizados em humanos

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE – Ácidos Graxos Essenciais

AQE – Extrato aquoso

BVS – Biblioteca Virtual da Saúde

EGCG – Epigallocatequina-3-galato

EtAcE – Extrato de acetato de etila

HEXE - Extrato hexano

HP – Hipericina

IL-1 β – Interleucina 1 beta

MeE – Extrato de metanol PDGF – Fator de crescimento derivado das plaquetas

PHT – Fenitoína

PMN – Polimorfonucleares

PubMed – *US National Library of Medicine National Institutes of Health*

SBQ – Sociedade Brasileira de Queimaduras

SCQ – Superfície Corporal Queimada

SSD – Sulfadiazina de prata tópica

SSD-CN – Sulfadiazina de prata tópica com nitrato cerico

TGF- β – Fator de Crescimento de Transformação beta

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	10
1.1- Queimaduras.....	10
1.2- Processos de Cicatrização.....	13
1.3- Tratamentos	16
2- JUSTIFICATIVA	17
3- OBJETIVOS.....	18
3.1- Objetivo geral	18
3.2- Objetivos específicos	18
4- METODOLOGIA	18
5- RESULTADOS	19
5.1- Artigos selecionados e caracterização	19
5.2- Estudos em Animais.....	22
5.3- Estudos em Humanos	28
6- DISCUSSÃO	32
7- CONCLUSÃO	34
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

RESUMO

FERNANDES, F. M. **Tratamentos de feridas por queimadura: uma revisão das inovações nos últimos anos**. 2016. 37 fls. Monografia (Graduação) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé. 2016.

As queimaduras são feridas traumáticas causadas muitas vezes por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos. O mercado oferece diversos produtos para tratamento de queimaduras, tal situação tem provocado insegurança nos profissionais da saúde sobre a indicação destes. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da bibliografia, buscando as novas opções de tratamentos para as lesões causadas por queimaduras, bem como quais já utilizadas que se mostram mais eficientes. O estudo foi desenvolvido mediante levantamento bibliográfico dos últimos dez anos nas fontes bibliográficas PubMed e BVS. Para tal, foi realizada uma busca avançada utilizando-se as palavras chaves “wound healing”, “skin” e “burns”. Os critérios de inclusão para este estudo foram: artigos disponíveis na íntegra, que abordassem tratamentos para queimaduras, podendo envolver tanto animais quanto humanos, e que abordassem comparações entre tratamentos. Foram aplicados critérios para exclusão, como: artigos de revisão, fora do período de tempo estabelecido e artigos que abordavam tratamentos adjuvantes. Na BVS, gerou-se um total de 184 artigos, onde 7 artigos foram selecionados. Por outro lado, a busca na base de dados PubMed obteve um total de 275 artigos, dos quais 12 artigos foram selecionados, sendo que desses, 5 já haviam sido encontrados na BVS. Dos 12 artigos selecionados, 7 tratavam de estudo em humanos e 5 em animais. As publicações encontradas foram lidas e então organizadas de acordo com a população utilizada no estudo, ou seja, animais ou humanos. Em estudos com animais foi possível avaliar novas terapias para queimaduras, como o uso de extratos de C. asiática, Fenitoína tópica e Hipericina, saponinas isoladas de ginseng vermelho, chá verde e sucralfato tópico, Em todos os estudos, os tratamentos se mostraram capazes de promover a epitelização, queratinização e neovascularização no tecido circundante a queimadura, gerando a cura. Para humanos, a maior parte dos estudos está voltada para a comparação entre tratamentos já utilizados e trata-se de estudos randomizados, prospectivos e controlados ou relatos de casos. Dos poucos que abordaram terapias inovadoras, podemos citar o uso da base anidro de silicone com óleo de Pracaxi que foi capaz de curar sem nenhuma evidência de cicatrizes, queimaduras térmicas e por radiação em oito e quatorze dias de tratamento, respectivamente. O uso da cultura de L.Plantarum promoveu em 83% dos pacientes, redução da carga bacteriana e promoção de tecido de granulação, sendo a cura completa em 75% contra 65% que usaram sulfadiazina de prata. Das comparações feitas entre os tratamentos já utilizados, constatou-se que o uso de sulfadiazina de prata tópica+ nitrato cérico e a pomada de colagenase + polimixina tiveram um processo de cura mais rápido cerca de 8 e 12 dias, quando comparados com a sulfadiazina de prata. A pesquisa realizada possibilitou verificar que são

poucos os estudos sobre o tema, sendo que a maior parte que envolve novos curativos trata-se de testes em animais. Apesar dos resultados positivos, avaliamos que mais estudos são necessários para que essas novas terapias sejam implementadas.

Palavras-chave: Ferimentos e Lesões , queimaduras, cicatrização, Terapêutica

1. INTRODUÇÃO

1.1 Queimaduras

Segundo a SBQ- Sociedade Brasileira de Queimaduras, as queimaduras são feridas traumáticas causadas, na maioria das vezes, por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos. Atuam nos tecidos de revestimento do corpo humano, determinando destruição parcial ou total da pele e seus anexos, podendo atingir camadas mais profundas como tecido celular subcutâneo, músculos, tendões e ossos.

As queimaduras podem ser classificadas quanto a sua extensão e profundidade da lesão. Quanto à profundidade, encontramos os seguintes tipos (PINHEIRO, 2014):

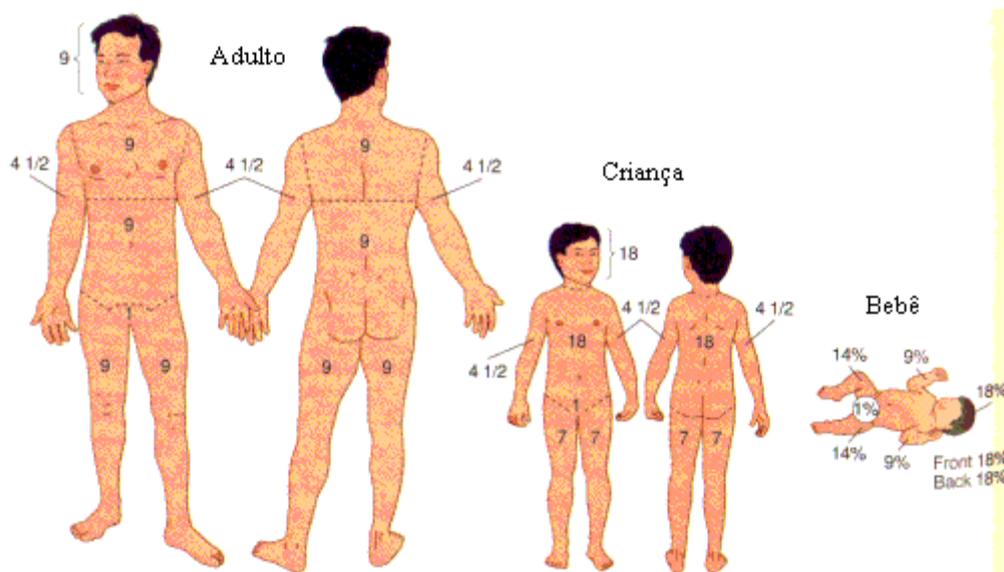
a) Primeiro grau – também chamada de queimadura superficial, são aquelas que afetam apenas a epiderme, camada mais superficial da pele. Apresentam vermelhidão no local, seguida de inchaço e dor variável. A lesão é seca e não há formação de bolhas. O tempo de cicatrização é de 2 a 5 dias, sem sequelas;.

b) Segundo grau – afetam a epiderme e parte da derme, sendo subdivididas em 2º grau superficial e 2º grau profundo. As lesões de 2º grau superficial possuem aspecto úmido (exsudativo), rosado e presença de edema. A cura ocorre em 2 a 3 semanas, podendo ocorrer despigmentação. As queimaduras de 2º grau profundas são mais graves já que acometem toda a derme, com risco de destruição de terminações nervosas, folículos pilosos e glândulas sudoríparas, fazendo com que a pele fique mais seca. A dor pode ser menor ou maior, dependendo da superfície nervosa atingida. A cicatrização é superior a 3 semanas, pode haver a necessidade de enxerto em caso de aprofundamento e costuma levar a retração cicatricial e cicatrizes hipertróficas;

c) Terceiro grau – atinge epiderme, derme e por vezes tecido subcutâneo, ossos e músculos. As lesões têm aspecto seco, esbranquiçadas ou carbonizadas, rígidas, sem elasticidade e indolor. A recuperação é por tratamento cirúrgico (desbridamento e enxerto), possível retração e perda da forma e função da pele.

Outra classificação feita das queimaduras é em relação à extensão da lesão, para isso leva-se em conta a idade do indivíduo. Nestes casos utiliza-se a regra dos nove, criada por Wallace e Pulaski, que considera a extensão atingida. Já para as superfícies corporais de pouca extensão ou que atinjam apenas partes dos segmentos corporais, utiliza-se o tamanho da palma da mão do paciente, sendo o equivalente a 1% da Superfície Corporal Queimada - SCQ. (BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, 2012)

A regra dos nove determina percentuais em múltiplos de nove para as principais superfícies corporais. Neste sistema, cada braço, cabeça, tórax, abdome, coxas e pernas têm 9% cada um da SCQ, o dorso 18% e o pescoço 1%. Mas deve-se levar em consideração também a idade do paciente (OLIVEIRA *et.al.*, 2008).



Fonte: (<http://www.ufrj.br/institutos/it/de/acidentes/queima.htm>)

Figura 1 – Esquema da classificação da extensão da lesão

Podemos classificá-las também quanto à gravidade, nesse sistema levamos em conta a idade do paciente. Em adultos com queimaduras de 2º grau com menos de 10% da SCQ ou em crianças e idosos com queimaduras de 2º grau com menos de 5% da SCQ ou queimaduras de 3º com menos de 2% da SCQ são consideradas queimaduras leves; as queimaduras moderadas acometem 10 a 20% da SCQ de um adulto com queimadura de 2º grau ou 5 a 10% da SCQ de uma criança e idoso com queimadura de 2º grau ou 2 a 5% da SCQ em queimaduras de 3º grau, e, ainda, em queimaduras por inalação de ar quente ou em formato circunferencial; as

queimaduras graves são aquelas onde a SCQ é maior que 20% em um adulto com queimaduras de 2º grau ou em crianças e idosos com queimaduras de 2º grau com mais de 10% da SCQ ou em queimaduras de 3º grau com mais de 5% da SCQ, além de queimaduras elétricas por alta voltagem ou na região dos olhos, orelhas, genitália ou articulações (PINHEIRO, 2014).

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha importantes funções como: barreira física e mecânica, isolante térmico, proteção contra invasão bacteriana, controle de entrada e saída de líquidos e eletrólitos, percepções de informações do meio ambiente (OLIVEIRA *et.al.*, 2008).

A pele desempenha muitas funções e em decorrência disso, queimaduras nessa estrutura acabam acarretando diversas complicações. Uma delas é causada pela quebra da barreira de proteção favorecendo a infecção das feridas por bactérias, o que pode provocar a sepse. A sepse consiste na invasão de bactérias na corrente sanguínea provocando uma intensa resposta inflamatória, que pode levar a um choque séptico (PINHEIRO, 2014).

Em queimaduras de grandes extensões, a perda de líquidos e eletrólitos é tão grande que pode fazer com que o paciente entre em choque circulatório. Além disso, é comum problemas de insuficiência renal aguda, assim como hipotermia, já que o corpo não consegue reter o calor (PINHEIRO, 2014).

A parte respiratória também pode ser afetada, principalmente quando as queimaduras afetam a região do tórax e do pescoço, uma vez que a cicatrização torna a pele rígida e retraída o que dificulta os movimentos da respiração. A inalação por ar quente é outra causada de queimaduras, que pode impedir a respiração adequada, seja por lesão direta dos pulmões ou por edema e obstrução das vias aéreas (PINHEIRO, 2014).

As queimaduras, assim como diversas outras lesões teciduais, desencadeiam um processo de reparação e/ou regeneração tecidual globalmente chamado de cicatrização.

1.2 Processo de cicatrização

A cicatrização é um evento dinâmico que envolve eventos celulares e moleculares a fim de garantir a repavimentação e reconstituição do tecido (MANDELBAUM *et.al.*, 2003).

O estímulo inicial para o processo de cicatrização é a lesão tecidual, que coloca elementos sanguíneos em contato com o colágeno e outras substâncias da matriz extracelular, provocando a ativação das cascatas de coagulação e do complemento e a liberação de mediadores vasoativos e quimiotáticos que conduzirão a cicatrização através da atração de células inflamatórias para a região da ferida (CAMPOS *et.al.*, 2007).

Atualmente esse processo tem sido dividido didaticamente em três fases: fase inflamatória, fase de proliferação ou granulação e fase de remodelação ou de maturação (TAZIMA *et.al.*, 2008).

A fase inflamatória inicia-se logo após a lesão, ocorrendo a liberação de tromboxana A₂ e prostaglandinas. As plaquetas que tem papel fundamental nesse processo estimulam a cascata de coagulação, e grânulos são liberados dessas plaquetas contendo fator de crescimento de transformação beta (TGF- β), que atrairão para a ferida os neutrófilos (CAMPOS *et.al.*, 2007).

Os neutrófilos e os monócitos são as primeiras células a chegarem ao local da ferida com a função de desbridar as superfícies da ferida e fagocitar corpos estranhos. O pico da atividade ocorre nas primeiras 24 horas após a lesão, sendo substituídos pelos macrófagos (TAZIMA *et.al.*, 2008).

Os macrófagos permanecem na ferida do terceiro ao décimo dia, e têm o papel fundamental no término do desbridamento e na secreção de citocinas e fatores de crescimento, além de contribuírem na angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular. Ativam também elementos importantes nas próximas fases da cicatrização, como fibroblastos e células endoteliais (CAMPOS *et.al.*, 2007).

Abaixo um gráfico que ilustra o número dos diferentes tipos celulares e fibroblastos presentes nas fases do processo de cicatrização.

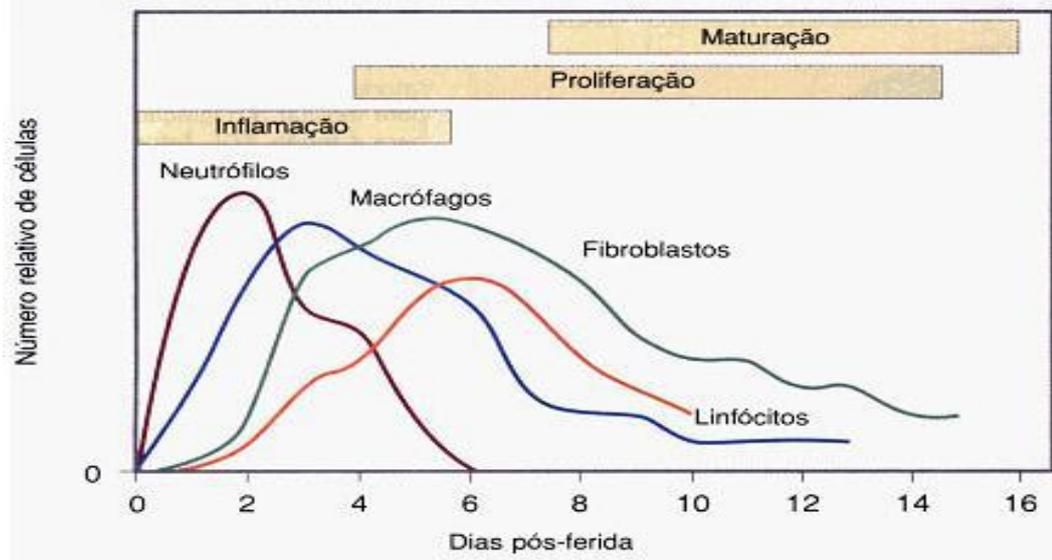


Figura 2 – Evolução da quantidade de diferentes tipos celulares e fibroblastos nas fases no processo de cicatrização adaptada de TAZIMA *et.al.*, 2008.

A fase seguinte é a de proliferação, esta se subdivide em três principais etapas: angiogênese, fibroplasia e epitelização. Tem início em torno do 4º dia e se estende até o término da segunda semana.

A epitelização ocorre precocemente através de fatores de crescimento epidérmicos que estimulam a proliferação de células do epitélio. Os queratinócitos não danificados migram das bordas da ferida e dos anexos epiteliais nas feridas de espessura parcial, e nas de espessura total apenas das margens (MANDELBAUM *et.al.*, 2003).

A etapa da angiogênese consiste na formação de novos vasos sanguíneos, sendo responsável não só pela nutrição do tecido, mas também pelo aporte de células para o local da ferida. Alguns mediadores químicos como TNF- α , bradicinina e prostaglandina, quando ativados estimulam a migração e a mitose das células endoteliais (TAZIMA *et.al.*, 2008).

Após o trauma, as células mesenquimais são transformadas em fibroblastos e atraídos para o local da lesão, aonde irão se dividir e produzir os componentes da matriz extracelular. Os fibroblastos surgem a partir do 3º dia e tem como função primordial a síntese de colágeno. O fator de crescimento mais importante na proliferação e ativação dos fibroblastos é o PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas), em seguida é liberado o TGF- β que estimula os fibroblastos a

produzirem o colágeno do tipo I e a se transformarem em miofibroblastos, que promoverão a contração da ferida (TAZIMA *et.al.*, 2008).

A última fase do processo de cicatrização é a de maturação ou remodelamento, caracterizada pela deposição do colágeno de maneira organizada. Como o colágeno produzido inicialmente é mais fino, ele é reabsorvido e um colágeno mais espesso é produzido (CAMPOS *et.al.*, 2007).

A colagenase é a proteína secretada pelos fibroblastos e leucócitos que realiza a lise da matriz antiga. Portanto uma cicatrização bem-sucedida acontece quando se mantém o equilíbrio entre a síntese da nova matriz e a lise da matriz antiga, caso contrário há o favorecimento das cicatrizes hipertróficas e quelóides (TAZIMA *et.al.*, 2008).

O esquema abaixo ilustra as fases do processo de cicatrização, mostrando os principais elementos envolvidos.

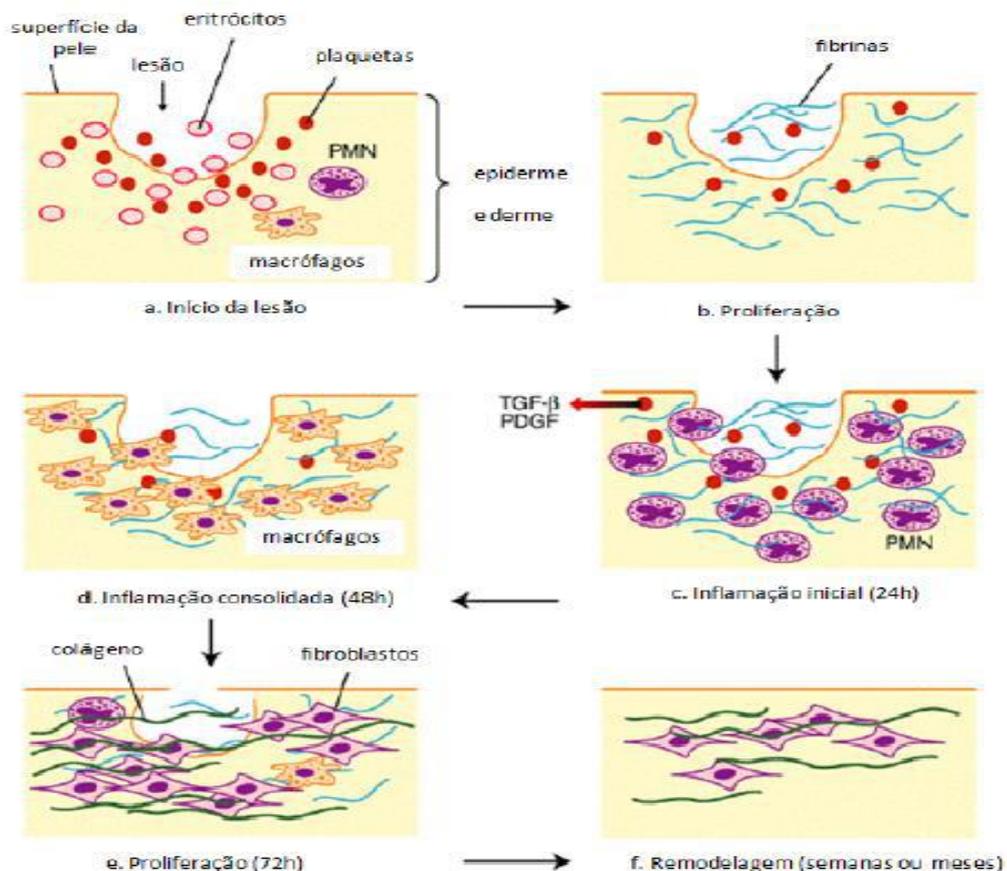


Figura 3: Esquema das fases do processo de cicatrização. Adaptado de Beanes *et.al.*, 2003.

Neste processo de cicatrização muitos agentes podem ser utilizados a fim de otimizar cada fase e garantir a formação de um tecido sem qualquer lesão e capaz de manter as funções previstas para a pele saudável.

1.3 Tratamentos

Dos agentes tópicos utilizados no tratamento das queimaduras, encontramos um consenso no uso da Sulfadiazina de prata 1%, com a intenção de desbridar os tecidos necrosados e combater a infecção local. É um composto de nitrato de prata e sulfadiazina de sódio, sendo ativo contra várias bactérias tanto gram-negativas como gram-positivas. É recomendada em queimaduras de segundo e terceiro grau, sendo facilmente aplicada e removida, sem provocar dor e com poucos efeitos colaterais (FERREIRA *et.al.*, 2003).

A recomendação clínica usual é a utilização enquanto houver a presença de tecido necrótico, devendo ser trocado duas vezes ao dia em razão da oxidação da prata. Porém, em curativos oclusivos essa recomendação de troca é dificilmente atendida, devido ao trauma físico e emocional que cada troca de curativo provoca ao paciente e do alto custo dos recursos (FERREIRA *et.al.*, 2003).

Outro creme utilizado nos serviços de queimados é o de Nitrofurazona 0,2%, que tem sido utilizado em lesões que se apresentam limpas e com formação de tecido de granulação. Porém estudos tem mostrado que apresenta toxicidade ao crescimento de queratinócitos em cultura, e portanto seria contraindicado em razão da dor que provocaria (FERREIRA *et.al.*, 2003).

Em sua revisão, Ferreira *et.al.* (2003) relataram a recomendação das pomadas enzimáticas e dos ácidos graxos essenciais (AGE). Esses ácidos graxos são compostos de ácido linoleico, ácido caprílico, vitamina A, E e lecitina de soja, e são precursores de substâncias ativas capazes de modificar reações inflamatórias e imunológicas, alterando funções leucocitárias e com isso acelerando o processo de granulação tecidual. A recomendação é a aplicação diretamente na ferida ou embebidos em gases estéreis, sendo trocados uma vez ao dia.

Dentre as pomadas enzimáticas podemos citar a colagenase, que além da função enzimática, tem ação de desbridamento, estimulando a formação do tecido de granulação e posteriormente a reepitelização (FERREIRA *et.al.*, 2003).

Muitos estudos têm se utilizado de produtos naturais como uma alternativa no processo de cura das feridas causadas por queimadura. O mel é desses produtos que promoveu a cicatrização em tempo menor que a sulfadiazina de prata 1%. Sabe-se que o mel devido ao seu baixo pH inibe o crescimento bacteriano, além de promover uma barreira viscosa que impede a perda de líquidos e entrada de microrganismos. Uma de suas enzimas, a catalase auxilia na cicatrização (FERREIRA *et.al.*, 2003).

A papaína é outro elemento natural muito usado na cicatrização de feridas. É uma enzima proteolítica que promove o desbridamento químico, através da dissociação das moléculas de proteína (FERREIRA *et.al.*, 2003).

Assim propomos este estudo para evidenciar as formas de tratamentos possíveis para queimaduras.

2. JUSTIFICATIVA

A queimadura é uma das mais devastantes afecções, causando traumas psicológicos e sociais, acometendo qualquer faixa etária e estando presente em países desenvolvidos e subdesenvolvidos (ALDUNATE *et.al.*, 2012).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Queimaduras, cerca de um milhão de casos de queimaduras ocorrem no país a cada ano, estando entre as principais causas externas de mortes registradas, perdendo apenas para acidentes de transporte e homicídios (OLIVEIRA *et.al.*, 2008).

Além dos traumas ao paciente, o tratamento ao paciente queimado demanda um grande gasto para o sistema único de saúde, estimado em U\$ 1000 por dia (ALDUNATE *et.al.*, 2012).

Muitos avanços vêm acontecendo no atendimento hospitalar e contribuído para a sobrevivência de pacientes vítimas de lesões de queimaduras (P JÚNIOR *et.al.*, 2010). Dentre esses avanços podemos citar as pesquisas na busca de alternativas para o tratamento desses pacientes.

Nesse sentido, a revisão bibliográfica se torna importante a fim de trazer informações sobre os novos tratamentos para essas lesões, assim como aqueles que já são utilizados e que se mostram mais eficientes, no intuito de fornecer aos pacientes e profissionais de saúde alternativas eficazes para esses tratamentos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar na literatura os tratamentos para lesões causadas por queimaduras.

3.2 Objetivos Específicos

- Evidenciar novos tratamentos propostos nos últimos 10 anos para queimaduras;
- Comparar os tratamentos já consagrados pelo uso para queimaduras com novas evidências científicas.

4. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta revisão estabelecemos primeiramente as fontes de busca que foram utilizadas, são elas: *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Em seguida, foram escolhidos os descritores apropriados para o processo de revisão (MESH). Então foi realizada a busca avançada, digitando-se na primeira linha do campo de busca a palavra-chave “*wound healing*”, na segunda linha, após o operador de pesquisa “AND”, a palavra-chave “*skin*” e na terceira linha, após o operador de pesquisa AND “burns”.

A pesquisa bibliográfica consistiu na busca de artigos sobre cicatrização de feridas de pele causadas por queimaduras no período de dez anos, englobando então o período entre 01/01/2001 a 01/05/2015, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Para a seleção dos artigos, aplicaram-se os seguintes critérios de inclusão e exclusão, previamente estabelecidos:

- Critérios de inclusão:
 - ✓ Artigos disponíveis na íntegra;
 - ✓ Artigos que abordavam tratamentos para cicatrização de feridas da pele causadas por queimaduras

- ✓ Artigos que abordavam o tema tanto em experimentação em humanos e/ou animais
- ✓ Artigos que faziam comparações entre tratamentos

- Critérios de exclusão:
 - ✓ Artigos de revisão;
 - ✓ Artigos em idiomas diferentes dos especificados e/ou fora do período de estudo;
 - ✓ Artigos que abordavam tratamentos adjuvantes.

Realizou-se primeiramente a leitura dos títulos dos artigos, os que estivessem dentro dos critérios de inclusão e parecessem atender os objetivos do trabalho, procedia-se com a leitura do resumo e, caso o mesmo ocorresse, ocorria a leitura do artigo por completo.

5. RESULTADOS

5.1 Artigos selecionados e caracterização

Na pesquisa realizada na fonte bibliográfica BVS, usando os critérios de busca previamente estabelecidos, gerou-se um total de 184 artigos, onde destes, três artigos foram selecionados. Por outro lado, a busca na base de dados PubMed obteve um total de 275 artigos, dos quais dez artigos foram selecionados. Porém, desses dez artigos selecionados, três já haviam sido selecionados previamente pela busca na BVS, sendo sete artigos encontrados somente no PubMed. O número de artigos encontrados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão da revisão podem ser observados na figura 4.

Bases de dados	→	BVS	PubMed
Artigos encontrados	→	2851	4202
Texto completo	→	718	385
Idioma	→	697	373
Data de publicação	→	669	284
Artigo científico original*	→	569	247
Adequados ao tema	→	66	47
Excluídos por repetição	→	0	3
Total de artigos incluídos	→	3	7

Figura 4 - Esquema ilustrativo da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos que versam sobre queimaduras e seus tratamentos nos últimos anos. (*excluído revisões)

Como pode ser visto na Figura 3, o maior número de exclusão ocorreu devido à indisponibilidade do texto completo do artigo e devido à inadequação ao tema, sendo grande parte dos artigos encontrados relacionados à cicatrização de feridas causadas por outro motivo que não queimadura, tratamentos adjuvantes como enxertos, ou então a respeito da via de cicatrização e fatores relacionados e, portanto, não se enquadravam aos critérios de inclusão.

Após a realização da busca nas fontes bibliográficas, desconsiderando os artigos duplicados, obteve-se um total de dez artigos que foram selecionados para esta revisão, e que estão expostos no Quadro 1 abaixo.

Título	Autor e Ano de publicação	Idioma	Fonte Bibliográfica	População
Polymeric Films Loaded with Vitamin E and Aloe vera for Topical Application in the Treatment of Burn Wounds	Pereira <i>et.al.</i> , 2014	Inglês	BVS / PubMed	Humano
Case series: the effectiveness of Fatty acids from pracaxi oil in a topical silicone base for scar and wound therapy	Banov <i>et.al.</i> , 2014	Inglês	PubMed	Humano
Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: An experimental study in rats.	Sayar <i>et.al.</i> , 2014	Inglês	PubMed	Animal
Effect of green tea on the second degree burn wounds in rats.	Fatemi <i>et.al.</i> , 2014	Inglês	BVS / PubMed	Animal
Wound healing activities of different extracts of Centella asiatica in incision and burn wound models: an experimental animal study.	Somboonwong <i>et.al.</i> , 2012	Inglês	PubMed	Animal
Effects of ginseng saponins isolated from Red Ginseng roots on burn wound healing in mice	Kimura <i>et.al.</i> , 2006	Inglês	BVS / PubMed	Animal
Bacteriotherapy with <i>Lactobacillus plantarum</i> in burns	Peral <i>et.al.</i> , 2009	Inglês	PubMed	Humano
An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine–cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns	Gracia 2001	Inglês	PubMed	Humano
Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thickness burns in children: a prospective randomized trial	Ostlie <i>et.al.</i> , 2012	Inglês	PubMed	Humano
Comparison of Topical Sucralfate and Silver Sulfadiazine Cream in Second Degree Burns in Rats.	Beheshti <i>et.al.</i> , 2013	Inglês	PubMed	Animal

Quadro 1: Características dos artigos incluídos na revisão bibliográfica destacando título, autoria, ano de publicação, língua de publicação, base de recuperação para este estudo e população do estudo.

Foi realizada a quantificação dos artigos selecionados por ano de publicação e observou-se que o ano de 2014 teve o maior número de artigos selecionados, com quatro artigos, seguido do ano de 2012 com dois artigos cada, e os anos de 2001, 2006, 2009 e 2013 com um artigo cada.

Após a seleção dos artigos, procedeu-se a organização dos mesmos que foram divididos em dois grandes grupos, essa separação foi baseada na população utilizada nos estudos. Desta forma, dos artigos selecionados, cinco utilizaram animais para seus estudos, e cinco utilizaram seres humanos.

5.2 Estudos em Animais

No grupo dos artigos que utilizaram animais em seus estudos, em todas as publicações, as queimaduras foram causadas por anteparos de metal, que se diferenciaram nas suas formas e dimensões. As temperaturas nas quais esses anteparos foram colocados na pele dos animais variaram de 75°C à 250°C. Outro parâmetro que também variou nesses estudos foi o tempo em que esses anteparos ficaram em contato com a pele dos animais para que as queimaduras pudessem ser produzidas, em três artigos o tempo utilizado foi de 10 segundos, e em outros dois foi de 15 e 1 segundo.

Ainda dentro desse grupo de artigos, três deles (Somboonwong *et.al*,2012; Fatemi *et.al*,2014;Kimura *et.al*,2006) utilizaram produtos naturais e/ou extratos derivados desses produtos como forma de tratamento das feridas causadas por queimadura, na tentativa de comprovar a eficácia no tratamento desse tipo de injúria. Nos outros dois artigos (Beheshti *et.al*, 2013; Sayar *et.al*, 2014) foram feitas comparações entre substâncias já utilizadas na clínica, para que se pudesse definir qual possuía maior eficácia.

Destes artigos apenas um não especificou como o tratamento foi aplicado. No estudo de Kimura *et.al* (2006) pomadas contendo o ginsenoside Rb1 em diferentes concentrações (100pg g⁻¹, 1pg g⁻¹, 10fg g⁻¹e 100ag g⁻¹) foram aplicadas diariamente do 8º ao 20º dia após a queimadura. Somboonwong *et.al* (2012) em seu estudo, tiveram como protocolo de tratamento a aplicação de 0,5mL dos extratos da *Centella asiática*, que foram topicamente aplicados uma vez ao dia por 14 dias nas feridas. Já Fatemi *et.al* (2014) aplicaram o chá-verde, durante 15 minutos, com troca diária dos curativos. Sayar *et.al* (2014) trataram suas feridas causadas por queimaduras com creme 3% de fenitóina (PHT) e creme 0,25 % de hipericina (HP), que eram aplicados a diferentes grupos de ratos duas vezes ao dia (8h e 20h).

Em todos os artigos selecionados foram definidos, por seus autores, parâmetros de avaliações desses tratamentos, dentre eles podemos citar: cor, presença de exsudatos, inchaço da superfície da ferida, composição dos tecidos que circunda a ferida, processo de reepitalização, vascularização e tamanho da área queimada. Além desses parâmetros, em todos os estudos foram feitos estudos histológicos e imuno-histoquímicos das amostras retiradas dos animais, e para isso

foi determinado também quais seriam os tempos de retirada dessas amostras, que na maior parte dos artigos foram no 3º, 7º, 14º e 21º dia após realizado o processo de queimadura nesses animais.

Dos estudos que retiraram as amostras no 3º dia após as queimaduras realizadas nos animais trouxeram respostas distintas. No estudo que utilizou os extratos de *Centella asiática* (Somboonwong *et.al*, 2012), foi possível observar um leve inchaço e as feridas com superfícies secas nos grupos de animais tratados, sendo que aqueles tratados com EtAcE (extrato de acetato de etila) tiveram um maior grau de cicatrização e a ferida contraiu a partir da borda. Em contra partida, no estudo de Sayar *et. al* (2014) nesse mesmo tempo, as feridas progrediram para escaras necróticas, não havia reepitelização, sendo que no grupo tratado com fenitoína foi observada uma maior presença de colágeno. Em relação às análises imuno-histoquímicas foi revelado um aumento do fator de crescimento TGF- β no grupo tratado com hipericina e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no grupo tratado com fenitoína.

Após o 7º dia de tratamento, Somboonwong *et.al* (2012) observaram que houve uma contração das feridas em todos os grupos tratados com os extratos (AQE, EtAcE, HEXE, MeE), além disso, no grupo tratado com MeE (extrato de metanol) já era visto o crescimento de pelos e a presença de uma crosta cobrindo a ferida. Sayar *et.al* (2014) verificaram que em todos os grupos havia epitélio no infundíbulo dos folículos pilosos, o leito das feridas ocupado por tecido de granulação imaturo, sendo que no grupo PHT esse tecido se estendeu para as camadas superiores da derme, enquanto que no grupo HP ficou limitado ao leito da ferida. Ao contrário do perfil encontrado no 3º dia, os fatores de crescimento foram aumentados nos dois grupos de tratamento. Beheshti *et.al* (2013) iniciaram no 7º dia a coleta e análises das amostras das queimaduras, que mostraram em todos os grupos a inexistência de epiderme, presença de exsudato fibrino-leucocitário com edema no tecido circundante da ferida, uma camada necrótica com células inflamatórias polimorfonucleares (PMN) e tecido de granulação com angiogênese.

Ao 14º dia de tratamento, Somboonwong *et.al* (2012) notaram que os extratos utilizados para o tratamento foram capazes de reduzir o tamanho das feridas, apresentando um alto grau de cicatrização, além do crescimento contínuo de pelos

no local da ferida. Histologicamente foi possível visualizar epitelização, queratinização, pele e apêndices com aparência quase normais. Ao final da segunda semana de tratamento, Sayar *et.al* (2014) verificaram o crescimento da camada epidérmica com 3-4 camadas de células granulomatosas, o leito da ferida que antes estava coberto por tecido granulomatoso imaturo passou a ser maduro. No grupo HP houve melhora em maior extensão dos folículos pilosos e anexos comparados aos outros grupos. Em relação as suas amostras Beheshti *et.al* (2013) observaram que no grupo tratado com sucralfato ocorreu uma redução da espessura da camada fibrino-leucocitária e um aumento da angiogênese, embora tenha ocorrido o aumento do tecido de granulação. Além disso, a porcentagem de células inflamatórias PMN foi reduzida enquanto o número de células inflamatórias mononucleares começou a aumentar. Fatemi *et.al.*, (2014) constataram que após 14º dia de tratamento a área queimada foi estatisticamente menor no grupo tratado com chá-verde, além disso os estudos patológicos indicaram que a cura da área queimada foi quantitativamente melhor, a reepitelização melhorou, bem como a vascularização, porém esses resultados não foram estatisticamente significativos.

Sayar *et.al* (2014) no 21º dia de análises puderam perceber que a camada de epiderme e derme foram mais maduras nos grupos de tratamento, as análises microscópicas revelaram uma consistência normal das células basais e da membrana basal. Além disso, os escores de reepitelização foram maiores no grupo PHT, apesar de não serem estatisticamente significativos em relação aos outros grupos. Beheshti *et.al* (2013) constataram que no grupo tratado com sulfadiazina de prata, houve a formação de uma camada da epiderme, mas o estrato córneo não foi formado. Em contra partida no grupo sucralfato além da formação da camada da epiderme, uma camada córnea fina também foi vista. Em ambos os grupos, novos vasos sanguíneos foram notados, assim como tecido de granulação mais organizado.

Beheshti *et.al* (2013) realizaram os tratamentos até o 28º dia onde verificaram que nos grupos que receberam tratamento, a epiderme e a camada córnea estavam completas, porém o apêndice da pele não foi formado no grupo que recebeu o tratamento padrão com sulfadiazina de prata.

Kimura *et.al* (2006) notaram que o ginsenosideo Rb1, que apresentou maior cicatrização entre os outros ginsenosideos testados, em doses menores foi capaz de reduzir a área da queimadura nos dias 8-20 e quase completamente curada. Verificaram que os níveis de produção de IL-1 β foram aumentados nos dias 1,3 e 5, enquanto que no dia nove foi diminuída, e os níveis de VEGF aumentaram até 5º dia, e depois diminuíram. Histologicamente após oito dias foi possível caracterizar um epitélio denso e neovascularização no tecido circundante da ferida.

Os resultados de Fatemi *et.al*, (2014) mostraram que a aplicação tópica de chá-verde é eficaz no tratamento de feridas de queimaduras de segundo grau em comparação com curativos simples. No entanto, o tratamento com o chá-verde não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparadas com a sulfadiazina de prata. Além disso, verificaram a presença de polifenóis, que tem sido mostrado por desempenhar papel antioxidante e anti – inflamatório. O Epigallocatequina -3- galato (EGCG) é o principal composto de polifenólico do chá-verde, sendo apresentado em outros estudos como um potencial anti-factor de cicatrizes. Sendo assim concluíram que a aplicação tópica do chá-verde é eficaz na melhoria das queimaduras de segundo grau em ratos, porém são necessários mais estudos para que possam descobrir os componentes exatos responsáveis pelo processo de cicatrização nessas feridas, bem como a eficácia em seres humanos.

Kimura *et.al* (2006) ao realizarem experimentos com os seis ginsenosides isolados, constataram que o ginsenoside Rb1 era o agente mais potente para a cicatrização de feridas, desempenhando efeitos significativos no aumento da neovascularização do tecido circundante a queimadura. Foi verificado também que em células o Rb1 foi capaz de atuar na acumulação de macrófagos e sobre a produção de citocinas como IL-1 β e VEGF, que como bem se sabe desempenha papel crucial na reparação de tecidos, promovendo angiogênese e aumento da permeabilidade vascular.

Somboonwong *et.al* (2012) ao analisarem os efeitos de diferentes extratos de *C.asiática* atestaram a atividade de cicatrização de feridas em momentos diferentes do tratamento, sendo que todos os extratos desempenharam resultados melhores do que o controle, no grau de cicatrização e na avaliação histopatológica, com base nos exames macroscópico. Essa diferença observada na atividade de

cicatrização em relação ao momento do tratamento foi atrelada aos distintos componentes de cada extrato.

No estudo experimental de Sayar *et.al* (2014) que comparou os efeitos da HP e PHT sobre o processo de cicatrização de feridas de queimadura, pode-se concluir que a aplicação tópica de HP pode promover a reepitelização em feridas de queimaduras, além de encurtar o tempo de cura de queimadura superficial. A PHT, por outro lado, contribui para a cura através do aumento de tecido de granulação vascularizado e da síntese de colágeno através de reepitelização. Isto indica que a PHT pode ser mais eficaz do que a HP no tratamento de feridas profundas com defeitos de tecidos. Os fatores VEGF e TGF- β têm sido sugeridos como sendo os mais importantes das famílias de fator de crescimento envolvidos no processo de cicatrização. Os dados revelaram que o grupo tratado com PHT teve uma maior extensão de cura da ferida do que do a HP, isto pode ser devido ao aumento de VEGF no dia 3 e do aumento do TGF- β nos dias subsequentes fazendo com que estes dois fatores contribuíssem de maneira correlacionada na atividade de cicatrização de feridas nesse grupo.

Os resultados obtidos por Beheshti *et.al* (2013) mostrou que o uso sucralfato tópico, acelerou a cicatrização de feridas de queimaduras em comparação com ambos os grupos de controle e sulfadiazina de prata, de modo que no final da quarta semana, a espessura do tecido de granulação foi significativamente maior no grupo sucralfato. Além disso, a porcentagem de cura da ferida foi calculada em 76%, 91% e 100%, respectivamente, no controle, sulfadiazina de prata e grupo sucralfato. Através de sua atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória e de imunomodulação, o sucralfato pode ser usado tanto como um adjuvante como um agente alternativo no tratamento de queimaduras.

Quadro 2 – Quadro resumo dos estudos realizados em animais

Autor	Terapêutica	Aplicação da Terapêutica	Amostras 3º dia	Amostras 7º dia	Amostras 14º dia	Amostras 21º dia	Amostras 28º dia
Kimura et al. (2006)	Pomadas contendo ginsenosídeo	Diariamente, do 8º ao 20º dia	-O ginsenosídeo Rb1 foi o que apresentou maior cicatrização - Entre os dias 6-20 foi capaz de reduzir a área queimada com re-epitelização quase completa				
Somboonwong et al. (2012)	Extratos de <i>Centella Asiática</i>	Diariamente até 14º dia	- Nos grupos tratados com extratos da <i>Centella asiática</i> foi possível observar um leve inchaço e as superfícies das feridas secas -O grupo tratado com EtAcE teve um grau maior de cicatrização e as feridas contrairam a partir da borda;	-Contração da ferida em todos os grupos; -No grupo tratado com MeE era visto crescimento de pelos e de uma crosta cobrindo a ferida	-Redução do tamanho da ferida e crescimento contínuo de pelos no local; -Histologicamente havia epitelização, queratinização e pele e apêndices com aparência quase normais		
Fatemi et al. (2014)	Chá verde	Aplicação durante 15 minutos, com troca diária do curativo			-Área queimada menor no grupo tratado com chá verde -A cura foi considerada quantitativamente melhor		
Sayar et al. (2014)	Comparação entre fenitoína e hipericina	Aplicação duas vezes ao dia (8h e 20h)	-As feridas progrediram para escaras necróticas, não havia re-epitelização, sendo que no grupo fenitoína observou-se maior presença de colágeno -Aumento de TGF-β (hipericina) -Aumento de VEGF (fenitoína)	- O leito das feridas a ser ocupados por tecido de granulação imaturo -Aumento de TGF-β e VEGF em ambos os grupos	O leito das feridas passou a ser ocupado por tecido de granulação maduro - Camada dérmica com 3-4 camadas de células granulomatosas	- Camada de epiderme e derme mais maduras nos grupos tratados	
Bahesti et al. (2013)	Comparação entre sucralfato e creme de sulfadiazina de prata	Não especificou		- Inexistência de epiderme, presença de exsudato, edema no tecido circundante da ferida, camada necrótica com células inflamatórias polimorfonucleares	-No grupo tratado com sucralfato ocorreu redução da espessura da camada fibroso-leucocitária e aumento da angiogênese	-No grupo tratado com sulfadiazina de prata houve formação de uma camada de epiderme, mas não havia formação do estrato córneo -Já no grupo sucralfato, além da camada de epiderme havia uma camada córnea fina. -Novos vasos e tecido de granulação mais organizados foram vistos em ambos os grupos.	-Em ambos os grupos a epiderme e a camada córnea estavam completas, porém no grupo da sulfadiazina de prata não houve formação do apêndice da pele

5.3 Estudos em humanos

No grupo de artigos onde os dados apresentados se referiam a experimentos em seres humanos, três deles eram estudos prospectivos, randomizados e controlados, um era uma série de casos e o outro se referia a estudo não randomizado para pacientes com lesão descrita pelo autor.

Nesses estudos não foi possível observar um padrão no tipo de formulação utilizada, sendo apresentados na forma de creme, pomadas, base anidro e filmes poliméricos. Quanto ao tratamento também não houve um padrão, Banov *et.al* (2014) aplicaram a base anidro de silicone contendo óleo de Pracaxi quatro vezes ao dia durante 14 dias na queimadura ocasionada por radiação e duas vezes ao dia durante oito dias na queimadura por líquido quente. Peral *et.al* (2009) utilizaram sobre uma almofada de gazes um volume suficiente da cultura de *L.platarum* para cobrir o ferimento (1mL/cm²), sendo trocado uma vez ao dia por 10 dias. Ostile *et.al* (2012) compararam os efeitos do creme de sulfadiazina de prata 5% com a pomada de colagenase aplicada junto a polimixina no período de dez dias. Os filmes poliméricos contendo 3,5% mg/cm² de acetato de vitamina E estudados por Pereira *et.al* (2014) foram avaliados nos tempos de duas horas aqueles aplicados no braço direito e por duas horas aqueles colocados no braço esquerdo de cada voluntário.

Em relação à população dos estudos, houve uma diversidade já que tiveram homens, mulheres e crianças, que variaram em idade de 0-72 anos, assim como os países em que estes estudos aconteceram (Austrália, Argentina, Estados Unidos).

Para obtenção dos resultados foram utilizados alguns parâmetros como, questionário de autorrelato do paciente, avaliação de uma dermatologista independente ao estudo, culturas e contagem de células para avaliar a inexistência de infecção, a geração de tecido de granulação, quantificação da liberação, a partir da fórmula farmacêutica, assim como o acúmulo do ativo no estrato córneo, taxa de dor e de reepitelização.

Alguns dos estudos foram realizados em pacientes com queimaduras de segundo grau, Banov *et.al* (2014) observaram que após oito dias de tratamento com a base anidro de silicone com óleo de Pracaxi a ferida de queimadura havia sido completamente curada sem evidências de cicatrizes, sendo ponderada como “muito

melhor”. Peral *et.al* (2009) também realizaram estudos em queimaduras de segundo grau, avaliando o tratamento com a cultura de *L.plantarum* em comparação com creme de sulfadiazina de prata 1%, e foi visto que em 71% do grupo tratamento teve eficiência na redução da carga bacteriana, na separação de tecido necrótico, na granulação no leito da ferida e na cura completa, contra os 73% no grupo controle. Ostile *et.al* (2012) compararam o tratamento usando o creme de sulfadiazina de prata e a pomada de colagenase mais polimixina, já que esta não tem propriedade antibacteriana. Analisaram que a associação do desbridamento mecânico e enzimático (colagenase) teve um processo de cura mais rápido, cerca de 12 dias, do que o desbridamento e o creme de sulfadiazina de prata. As duas críticas feitas a pomada de colagenase são referentes aos seus custos e risco de infecção, e os dados revelaram que apesar de haver mais suspeita de infecções no grupo colagenase (n=7) contra apenas um caso no sulfadiazina de prata, não havia diferença estatística. Em relação aos custos, a diferença foi de US \$ 842, que é uma pequena quantidade com custos gerais de conta hospitalar, dados mais aprofundados como despesas por dia, por tamanho da queimadura também não mostraram uma diferença significativa entre os dois grupos.

Banov *et.al* (2014) relataram a aplicação da base anidro de silicone com óleo de pracaxi em paciente com queimaduras por radiação, e viram que seguidos quatro dias de aplicação do tratamento já era possível notar cura significativa e regeneração dos tecidos. Ao 14º dia de tratamento, a queimadura estava completamente curada, a pele era macia, de cor rosa, sem dor ao paciente, sendo considerada “muito melhor”.

Nas queimaduras de terceiro grau do estudo de Peral *et.al* (2009), 83% dos pacientes que usaram a cultura de *L. plantarum* tiveram redução da carga bacteriana e promoção de granulação, sendo a cura completa em 75% dos pacientes em tratamento e 65% dos pacientes do controle (creme de sulfadiazina de prata).

Como na maior parte dos estudos encontrados em seres humanos, Gracia (2001) realizou a comparação dos tratamentos tanto em queimaduras de espessura parcial como de espessura total. Para isso utilizou-se de sulfadiazina de prata tópica (SSD) e sulfadiazina de prata tópica + nitrato cerico (SSD-CN). Em sua pesquisa, foi possível notar que no grupo tratado com SSD após o tratamento dos 19 pacientes

que não apresentavam inicialmente crescimento bacteriano houve o aparecimento de culturas gram (-). em contra partida dos 11 pacientes que possuíam crescimento bacteriano inicialmente, em oito desapareceram. Já no grupo SSD-CN, seguindo o tratamento dos 13 pacientes que não haviam culturas bacterianas, essas foram encontradas em dois, e em um paciente que inicialmente havia cultura gram (+) foi encontrada uma cultura gram (-). Quanto ao tempo de reepitelização constataram que no grupo SSD-CN o tempo médio era mais curto, cerca de oito dias, além de terem tido mais casos considerados como “cura rápida”.

O estudo de Pereira *et.al* (2014) utilizou-se de pacientes saudáveis para que pudesse avaliar a capacidade de liberação de acetato de vitamina E e de seus filmes poliméricos. Assim, foi possível observar que houve um acúmulo maior de acetato de vitamina E no estrato córneo após a aplicação do filme polimérico do que do creme contendo acetato de vitamina E (controle), nos dois tempos testados, sendo que no tempo de quatro horas foi registrado um acúmulo muito superior que no tempo de duas horas, enquanto que no creme não houve diferença.

Todos os estudos que trataram de queimaduras parciais foram obtidos resultados satisfatórios. A base anidro de silicone contendo óleo de Pracaxi se mostrou capaz de levar a melhorias qualitativas e quantitativas na cicatrização e atributos das feridas, além de permitir a adição de diferentes compostos, o que pode ampliar sua aplicação em tratamentos de lesões mais severas. A cultura de *L.platarum* se mostrou tão eficaz quanto o creme de sulfadiazina de prata, tanto na redução da carga bacteriana como na promoção do aparecimento do tecido de granulação e na cicatrização de feridas, esses resultados atrelados ao baixo custo e facilidade de aplicação torna essa nova abordagem uma alternativa válida para o tratamento de queimaduras.

O acetato de vitamina E contido nos filmes poliméricos se mostrou capaz em permear para as camadas mais profundas do estrato córneo e em maior quantidade. Esses resultados apesar de terem sido na pele intacta e não fornecerem uma avaliação da eficácia da formulação em queimaduras, se apresenta como uma abordagem para comparar o desempenho do filme polimérico com o de uma formulação semi-sólida tópica tradicional.

Quadro 3 – Quadro resumo dos estudos realizados em humanos

Autor	Terapêutica	Aplicação da Terapêutica	Principais resultados
Banov <i>et. al.</i> (2014)	Base anidro de silicone com óleo de Pracaxi	-Queimaduras por radiação: quatro vezes ao dia durante 14 dias -Queimaduras por líquido quente: duas vezes ao dia por 8 dias	- Após 8 dias de tratamento com a base anidro de silicone com óleo de pracaxi a ferida havia sido completamente curada, sem cicatrizes -Em 71% do grupo tratado com a cultura de <i>L. plantarum</i> teve eficiência na redução da carga bacteriana, na separação de tecido necrótico, na granulação no leito da ferida e na cura completa, contra os 73% no grupo sulfadiazina de prata.
Peral <i>et. al.</i> (2009)	Cultura de <i>L. plantarum</i>	Almofada de gazes com volume suficiente para cobrir o ferimento, trocado duas vezes ao dia por 10 dias	-83% dos pacientes que usaram a cultura de <i>L. plantarum</i> tiveram redução da carga bacteriana e promoção de granulação, sendo a cura completa em 75% dos pacientes em tratamento e 65% dos pacientes do controle
Ostle <i>et. al.</i> (2012)	Comparação do creme de sulfadiazina de prata 5% e a pomada de colagenase	Aplicação conforme o fabricante por 10 dias	A associação da pomada de colagenase + polimixina teve um processo de cura mais rápido, cerca de 12 dias, em comparação ao desbridamento e o creme de sulfadiazina de prata.
Pereira <i>et. al.</i> (2014)	Filmes poliméricos com acetato de vitamina E	Aplicação dos filmes nos tempos de duas horas e quatro horas	-Houve um acúmulo maior de acetato de vitamina E no estrato córneo após a aplicação do filme polimérico do que do creme contendo acetato de vitamina E (controle) -No tempo 4 horas foi registrado um acúmulo muito superior que no tempo de 2 horas, enquanto que no creme não manteve-se a mesma.
Gracia 2001	Comparação da sulfadiazina de prata e a sulfadiazina de prata com nitrato cerico	Conforme orientação do fabricante	- O tempo médio de re-epitelização no grupo SSD-CN era mais curto cerca de 8 dias, além de terem tido mais casos considerados como "cura rápida", em comparação ao grupo sulfadiazina.

6. DISCUSSÃO

Estudos anteriores de Elmets *et.al* (2001), Sevin *et.al* (2007) e Hong *et.al* (2012) demonstraram os efeitos preventivos desempenhado pelo chá verde contra a exposição a luz UVA, mas não haviam estudos sobre seus efeitos na cicatrização de queimaduras de 2º grau. Baseado nisso Fatemi *et.al*, (2014) analisaram seus efeitos no processo de cicatrização de queimaduras, e mostraram que o chá verde apresenta em sua composição o polifenol EGCG que, segundo estudos de Klass *et.al.*, possui efeitos sobre a contração da ferida e cura, além de atuar reduzindo a expressão de metaloproteinases da matriz (responsáveis por degradar a matriz extracelular), o que está relacionado com a cura das feridas (FATEMI *et.al.*,2014).

Sabe-se que as lesões por queimaduras induzem uma resposta imune e inflamatória, onde um dos primeiros eventos é o influxo de leucócitos, células PMNs e macrófagos para o local da ferida. Nesse processo vê-se também a atuação de fatores de crescimento e citocinas, que desempenham papel fundamental na cicatrização. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um desses fatores, sendo capaz de induzir a migração e proliferação de células endoteliais e aumentar a permeabilidade celular, agindo como um potente fator angiogênico. Kimura *et.al* (2006) constatou em seus estudos que o ginsenosideo Rb1 mais potente era capaz de modular fatores como VEGF e IL-1 β . O mesmo pode ser visto no estudo de comparação da HP e PHT, onde houve um aumento significativo na expressão de VEGF e TNF- β no local da ferida. Assim, poderia ser proposto que tanto VEGF e TGF- β poderiam causar essas alterações teciduais, o que aprimorou a epitelização, a proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno, angiogênese e, conseqüentemente, cura das feridas.

Os extratos de *C. asiática* desempenharam bons resultados quanto ao grau de cicatrização, sendo capazes de aumentar a taxa de resistência à ruptura do tecido, podendo indicar um aumento da produção do colágeno. Os diferentes extratos apresentavam uma composição diferenciada, levando a desempenhar seus efeitos em momentos distintos durante o tratamento. O rápido início no dia três e os efeitos positivos sustentados pelo EtAcE, podem ser explicados pela presença do ácido asiático, componente mais potente da *C. asiática*, encontrado para aumentar a síntese de colágeno e indução da expressão de TNFAIP6, envolvido na remodelação

da matriz extracelular e na modulação da inflamação nos fibroblastos humanos. A cromatografia de camada fina mostrou que o principal constituinte do HEXE, que teve seus efeitos significativos nos dias 10 e 14, era o β -sitosterol que tem atividade angiogênica potente. Já os efeitos de cura do MeE e AQE foram significativos apenas no dia 14, indicando que seus principais constituintes exercem seu efeito sobre a fase tardia da cicatrização de feridas. Esses resultados apoiam a noção de que a *C. asiática* pode promover a cicatrização de feridas através da inibição da inflamação, indução da síntese de colágeno, promovendo angiogênese, induzindo a vasodilatação e reduzindo o estresse oxidativo na ferida (SOMBOONWONG *et.al.* 2012).

Os filmes poliméricos são cada vez mais utilizados para a liberação controlada de substâncias no tratamento de queimaduras. Oferecem vantagens frente a outras formas farmacêuticas, tais como administração de fármacos líquidos e semi-sólidos, proporcionam absorção de exsudatos, tem baixa irritação, evitam a perda de fluidos corporais, protegem de contaminação externa, entre outras (PEREIRA *et.al.*, 2014).

Os antioxidantes têm mostrado um papel importante no processo de cicatrização, devido sua ação anti-inflamatória. A vitamina E é um desses compostos que pode auxiliar na cicatrização de feridas agindo diretamente na reparação e regeneração tecidual (PEREIRA *et.al.*, 2014).

Filmes poliméricos contendo acetato de vitamina E foram preparados com ácido hialurônico e alginato de sódio. O ácido hialurônico é um componente da matriz extra celular e tem sido demonstrado que contribui para o processo de cicatrização da pele. O alginato de sódio, usado em tratamentos de feridas aguda e crônica, quando em contato com exsudato ou sangue forma um gel fibroso protetor (PEREIRA *et.al.*, 2014).

Essa preparação mostrou uma menor interação com o acetato de vitamina E diferentemente da formulação em creme, que possuiu uma alta afinidade impedindo a partição com a fase aquosa acceptora. A rápida absorção de água nos filmes poliméricos facilita a liberação imediata do acetato de vitamina E, e favorece a formação de um gel levando a liberação mais lenta. Essas características fornecem o perfil bifásico de liberação dessa formulação (PEREIRA *et.al.*, 2014)

Os ácidos graxos também são compostos que desempenham papel importante no processo de cicatrização. O óleo de Pracaxi utilizado em uma base anidro de silicone é basicamente composto de ácido oléico e ácido linoléico. Cardoso *et.al* (2004) avaliaram a influência da utilização tópica desses ácidos graxos na cicatrização em ratos, e puderam observar uma redução significativa do ferimento a partir do 5º dia, indicando um potencial terapêutico desses ácidos no processo de cicatrização. Além desses efeitos, já relataram que em ensaios *in vitro*, os ácidos oléico e linoléico agiram sobre os neutrófilos aumentando a liberação de espécies reativas de oxigênio, que são sinalizadores para migração, diferenciação e liberação de citocina; e aumentando a liberação de TNF- α , IL-1 β , CINC- 2/ α e VEGF- α , que como já mencionado anteriormente, induzem migração de neutrófilos e células mononucleares, a angiogênese e a vascularização. (Hatanaka e Curi 2007)

Com tantas propriedades fundamentais, o óleo de Pracaxi na base anidro de silicone utilizado no relato de casos pode ser uma alternativa tanto sozinho, como facilitando o fornecimento de outros agentes incorporados na formulação, já que aumenta a permeação permitindo a entrega rápida de compostos ativos solúveis em óleo.

Muitos estudos tomam como objetivos buscar tratamentos tão ou mais eficazes que o creme de sulfadiazina de prata. A cultura de *L.plantarum* foi o tratamento que se mostrou tão eficaz quanto o creme sulfadiazina de prata, com a limitação de ser usado em queimaduras de 3º grau no início e retardadas e nas queimaduras de 2º retardadas. Mas como vantagem tem o baixo custo, o fácil preparo e aplicação.

7. CONCLUSÃO

Na presente revisão bibliográfica foi possível observar que o número de artigos direcionados para a pesquisa de novos tratamentos de queimaduras e comparação de tratamentos já consagrados é bem reduzido, o que nos mostra que é um campo que deveria ser mais pesquisado visto a importância desse assunto. Como já mencionado as queimaduras são umas das principais causas de morte no Brasil, além de implicarem em altos gastos ao governo.

Entre os artigos selecionados percebeu-se que as novas terapias ainda estão em testes em animais, e que grande parte das substâncias que vem sendo testadas são de origem natural. Os resultados desses estudos nos mostrou que essas substâncias possuem características importantes para o processo de cicatrização, que é passo primordial no tratamento das feridas de queimaduras.

Nos estudos na população humana, o que foi visto foram comparações entre os tratamentos consagrados, procurando analisar aqueles que possuem melhores resultados, tanto em relação a taxa de epitelização, angiogênese, redução do tempo de tratamento, quanto em relação ao bem-estar do paciente.

Dentre os estudos utilizados na revisão, um deles abordou o uso dos filmes poliméricos como uma nova abordagem no tratamento dessas lesões. Os resultados obtidos nesse estudo apesar de terem sido em pacientes com a pele intacta e não fornecerem uma avaliação da eficácia, mostraram-se promissores, já que a substância ativa conseguiu atingir as camadas mais interna e a liberação ocorreu de forma desejável, sendo melhor que a formulação em creme.

Ademais, é necessário que mais estudos sejam feitos nessa área, tanto para que se descubra novas alternativas como para comprovar a eficácia dessas substâncias que vem sendo descobertas, para que dessa forma, se possa otimizar o tratamento e reduzir os custos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDUNATE JLCB et.al. Análise de 10 anos de casos de queimaduras por álcool com necessidade de interação em hospital quaternário. **Rev. Bras. Queimaduras**. 2012; 11(4) : 220-225

BANOV D, BANOV F, BASSANI A. S. Case Series: The Effectiveness of Fatty Acids from Pracaxi Oil in a Topical Silicone Base for Scar and Wound Therapy. **Dermatol Ther (Heidelb)** (2014) 4:259–269

BEHESHTI A. ET. AL. **Comparison of Topical Sucralfate and Silver Sulfadiazine Cream in Second Degree Burns in Rats**. *Adv Clin Exp Med* 2013, **22**, 4, 481–487

CAMPOS ACL, BORGES-BRANCO A, GROTH AK. **Cicatrização de feridas**. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007;20(1):51-8.

CARDOSO CR, SOUZA MA, FERRO EA, FAVORETO S JR, PENA JD. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. **Wound Repair Regen** 12(2):235-243.

ELMETS CA, SINGH D, TUBESING K, MATSUI M, KATIYAR S, MUKHTAR H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. **J Am Acad Dermatol** 2001;44:425-32

FERREIRA E. ET.AL. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Rev Esc Enferm USP** 2003; **37(1): 44-51**.

GRACIA, C.G. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine–cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. **Burns** (2001) 67–74

HATANAKA E, CURI R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. **Rev. Bras. Farm.**, 88(2): 53-58, 2007

HONG YH, JUNG EY, SHIN KS, KIM TY, YU KW, CHANG UJ, *et al*. Photoprotective effects of a formulation containing tannase-converted green tea extract against UVB-induced oxidative stress in hairless mice. **Appl Biochem Biotechnol** 2012;166:165-75

KIMURA Y. ET AL. Effects of ginseng saponins isolated from Red Ginseng roots on burn wound healing in mice. **British Journal of Pharmacology** (2006) 148, 860–870

MANDELBAUM S.H, DI SANTIS E.P, MANDELBAUM M.H. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **An bras Dermatol, Rio de Janeiro**, 78(4):393-410, jul./ago. 2003.

Ministério Da Saúde, Secretaria De Atenção À Saúde Departamento De Atenção Especializada. **Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras**.

Brasília 2012 Disponível em:< http://sbqueimaduras.org.br/wp/wp-content/uploads/2013/04/Cartilha_MS_2012.pdf> Acessado em: 15 de dez. de 2015.

OLIVEIRA C. ET.AL. **Queimaduras na infância: características e intervenções preventivas e curativas de enfermagem**. 2008. 44p. Monografia - Curso de Enfermagem da Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE, Governador Valadares, 2008.

OSTILE DJ ET.AL. Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thickness burns in children: a prospective randomized trial. **Journal of Pediatric Surgery** (2012) 47, 1204–1207

P JÚNIOR GF, VIEIRA ACP, ALVES GMG. Avaliação da qualidade de vida de indivíduos queimados pós alta hospitalar. **Rev. Bras Queimaduras**. 2010; 9(4): 140-145

PERAL MC, HUAMAN MARTINEZ MA, VALDEZ JC. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. **Int Wound J** 2009;6:73–81.

PEREIRA GG ET.AL. Polymeric Films Loaded with Vitamin E and *Aloe vera* for Topical Application in the Treatment of Burn Wounds. **BioMed Research International** Volume 2014, Article ID 641590, 9 pages

PINHEIRO P. **Queimaduras – Graus e Complicações**. Disponível em:<<http://www.mdsaude.com/2010/11/queimaduras-grau.html>> Acesso em: 27 de jan. 2016.

SAYAR H. ET AL. Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: An experimental study in rats. **Med Sci Monit Basic Res**, 2014; 20: 36-46

SEVIN A, OZTAS P, SENEN D, HAN U, KARAMAN C, TARIMCI N, *et al*. Effects of polyphenols on skin damage due to ultraviolet A rays: An experimental study on rats. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2007;21:650-6.

SOMBOONWONG ET AL. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: an experimental animal study. **BMC Complementary and Alternative Medicine** 2012, 12:103

TAZIMA MFGS, VICENTE YAMVA, MORIYA T. **Biologia da ferida e cicatrização**. Medicina (Ribeirão Preto) 2008; 41 (3): 259-64.