

# Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão

## Fatty acids and wound healing: a review

Elaine Hatanaka<sup>1</sup> & Rui Curi<sup>2</sup>

**RESUMO** – A cicatrização define uma série de eventos que visam a restabelecer o tecido lesionado após a injúria. Este processo é dividido em três fases: (I) inflamação, (II) formação de tecido de granulação com deposição de matriz extracelular e (III) remodelamento. O reparo tecidual apresenta uma fina regulação dependente de sinalização e envolve diversos tipos celulares, podendo ser modulado por ácidos graxos. Há inúmeros estudos demonstrando o efeito benéfico da aplicação tópica de ácidos graxos no tratamento de feridas, sendo: (a) os ácidos graxos são substâncias que apresentam baixo custo e amplamente utilizados como agentes cicatrizantes pela cultura popular de diversos países; (b) o curativo úmido oleoso serve como barreira protetora contra microrganismos, evita a desidratação tecidual, mantém a temperatura corpórea e diminui os traumatismos durante a substituição dos curativos, (c) estudos envolvendo a função dos ácidos graxos sobre células do sistema imune mostram o importante caráter imunomodulador dessas substâncias e (d) a deficiência nutricional de ácidos graxos retarda o processo cicatricial. Nesta revisão abordamos os mecanismos fisiológicos envolvidos no processo de cicatrização e os efeitos dos ácidos graxos como potencializadores do processo de reparo tecidual.

**PALAVRAS-CHAVE** – Ácidos graxos, cicatrização, oléico, linoléico e  $\gamma$ -linoléico.

**SUMMARY** – Wound healing is a process that restores the skin's integrity after injury. This process consists of three phases: (I) inflammation, (II) formation of new tissue with deposition of extracellular matrix, and (III) tissue remodeling. Tissue repair shows a specific signaling network involving different cells and can be modulated by fatty acids. Several studies have demonstrated the benefits of treating wounds topically with fatty acids, e.g., (a) fatty acids cost little and are widely used by the population in several countries; (b) oily damp dressings offer a natural barrier against microorganisms, preventing tissue dehydration, maintaining body temperature and diminishing trauma when dressings are changed; (c) studies about the functions of fatty acids and immune cells have shown the important immunomodulatory character of fatty acids; and (d) a nutritional deficiency of fatty acids may impair tissue repair, prolonging the wound healing process. This review focuses on the physiological mechanisms involved in the wound healing process and on the effects of fatty acids as potential of this process.

**KEYWORDS** – Fatty acids, wound healing, oleic, linoleic and  $\gamma$ -linolenic.

## INTRODUÇÃO

### Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo de cicatrização

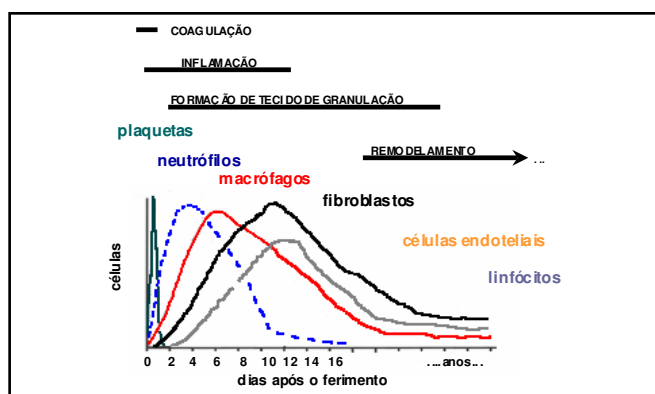
Cicatrização é o termo utilizado para definir o processo pelo qual um tecido lesado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado. O processo de cicatrização envolve componentes da matriz extracelular, células residentes (queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, células nervosas), leucócitos (neutrófilos, macrófagos/monócitos, linfócitos), assim como mediadores de natureza lipídica (prostaglandinas, leucotrienos, fator de agregação plaquetária) e protéica (citocinas e fatores de crescimento) (Cotran, 1996).

O processo é dividido em três fases:

- I - inflamação,
- II - formação de tecido de granulação com deposição de matriz extracelular e
- III - remodelamento.

Estas fases não ocorrem isoladamente: trata-se de

uma seqüência intrincada de eventos celulares, tissulares e bioquímicos orquestrados para restabelecer o tecido após a injúria (Esquema 1) (Park & Barbul, 2004; Efron & Moldawer, 2004; Werner & Grose, 2003).



ESQUEMA 1 - Fases do processo de cicatrização correlacionadas com a presença de leucócitos e fibroblastos. Adaptado de Park et al. (2004).

Recebido em 10/10/2007

<sup>1</sup>Depto. de Fisiol. e Biofísica, Inst. de Ciências Biomédicas/USP - Av. Prof. Lineu Prestes, 1524, São Paulo, SP, 05508-900, Brasil - Tel. Lab (0xx11) 3091-7245 - fax (0xx11) 3091-7285; <sup>2</sup>Professor Titular e Chefe do Depto. de Fisiol. e Biofísica, Inst. de Ciências Biomédicas/USP - Av. Prof. Lineu Prestes, 1524, São Paulo, SP, 05508-900, Brasil - Tel. Lab (0xx11) 3091-7245 - fax (0xx11) 3091-7285

### Fase inflamatória

A fase inflamatória tem duração de 48 a 72 horas e caracteriza-se pelo aparecimento dos sinais clássicos da inflamação como dor, calor, rubor e edema. Os mediadores químicos inicialmente liberados por plaquetas e mastócitos provocam vasodilatação, aumentam a permeabilidade dos vasos e favorecem a quimiotaxia dos leucócitos, principalmente neutrófilos e monócitos/macrófagos que tem como função, combater os agentes invasores e realizar a fagocitose dos produtos resultantes da lise tecidual (Mollinedo *et al.*, 1999).

Neutrófilos, além de suas conhecidas atividades de produção de proteases e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, estão intimamente envolvidos com as reações de formação de tecidos através da produção de fatores de crescimento e citocinas, responsáveis pela recomposição da celularidade regional e restabelecimento da homeostasia tecidual (Efron & Moldawer, 2004).

A chegada de leucócitos ao local da inflamação depende de substâncias quimioatraentes derivadas principalmente das plaquetas como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O PDGF é liberado em grandes quantidades, imediatamente após a lesão a partir da desgranulação das plaquetas e apresenta propriedades quimioestáticas sobre macrófagos, neutrófilos e fibroblastos (Werner & Grose, 2003).

As moléculas da superfamília do fator de crescimento transformante (TGF- $\beta$ ; TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3) também participam ativamente nessa fase do processo.

O TGF- $\beta$ 1 apresenta papel central para a infiltração de neutrófilos, sendo liberado das plaquetas, macrófagos e fibroblastos, imediatamente após a lesão. Além disso, o TGF- $\beta$ 1 induz vários tipos celulares a produzirem mais TGF- $\beta$ 1 o que eleva sua concentração no foco inflamatório. O TGF- $\beta$  também exerce efeitos importantes sobre a fibroplastia, deposição de matriz extracelular e angiogênese (processos importantes nas fases fibroblásticas e de remodelamento do tecido) (Werner & Grose, 2003).

A fase inflamatória também é modulada por quimioquinas, como as proteínas inflamatórias para macrófagos (MIPs; MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-2), a proteína quimioatraente de macrófagos-1 (MCP-1), Rantes e a interleucina 8 (IL-8) (Efron & Moldawer, 2004).

As MIPs apresentam efeito estratégico durante a cicatrização, são principalmente encontradas durante a primeira semana após o ferimento e integram os eventos inflamatórios e aqueles de reparo tecidual. São responsáveis pelo acúmulo inicial, no foco inflamatório, de macrófagos. Essas células apresentam diversas funções tais como: capacidade fagocítica, apresentação de antígenos e fonte de fatores de crescimento. DiPietro *et al.* (1998) demonstraram em modelo murino, que a depleção de MIP-1 $\alpha$  no processo de cicatrização, reduz, de forma indireta, a atividade angiogênica por reduzir a chegada de macrófagos ao sítio de reparo.

A produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ocorre rapidamente após o trauma. Estas medeiam os sintomas associados com o trauma. Embora a resposta mediada por citocinas seja parte essencial para a cicatrização, a sua produção em excesso está associada com a severidade da doença em muitos processos inflamatórios/infecciosos. TNF- $\alpha$  e IL-

1, por exemplo, são os principais mediadores da resposta inflamatória aguda. São importantes na ativação de células endoteliais e na expressão de moléculas de adesão, fato que contribui para o recrutamento e acúmulo de mais fagócitos na área inflamada (Mollinedo *et al.* 1999; Abbas, 1998).

No sítio da inflamação, neutrófilos produzem espécies reativas de oxigênio, que são de vital importância na atividade microbicida e inflamatória dessas células. A atividade microbicida é dependente da ativação do sistema NADPH oxidase, ou seja, da geração de espécies reativas de oxigênio (*burst* respiratório) e mobilização de cátions no fagossomo (Borregaard *et al.*, 1993; Hampton *et al.*, 1998).

### Fase fibroblástica e de deposição da matriz extracelular

A fase proliferativa tem duração de 12 a 14 dias. Nesta fase, ocorre neo angiogênese, produção de colágeno pelos fibroblastos e intensa migração celular, principalmente de queratinócitos, promovendo a reepitelização.

Inicialmente, a migração e ativação de fibroblastos são intensificadas em decorrência da liberação de mediadores liberados, principalmente, por macrófagos, destacando-se fatores de crescimento como o TGF- $\alpha$  (Fator de crescimento transformante-alfa) e o VEGF-A (Fator de crescimento vascular-endotelial-A).

Com o aumento do número de fibroblastos ativados para a produção de colágeno no local, a matriz extracelular começa a ser substituída por um tecido conjuntivo mais forte e elástico. Este processo é denominado de fibroplasia. Sua eficiência é dependente da ocorrência em paralelo da formação de novos vasos sanguíneos, ou seja, é necessária a neovascularização da região (Knighton *et al.*, 1981; Hartlapp *et al.*, 2001).

VEGF-A é o principal regulador da vasculogênese e angiogênese durante o desenvolvimento do tecido cicatricial (Howdieshell *et al.*, 2001; Nissen *et al.*, 1998). O aumento da expressão de VEGF em fibroblastos acelera o processo de cicatrização (Breitbart *et al.*, 2001; Corral *et al.*, 1999).

Com a angiogênese e a fibroplasia inicia-se a formação do tecido de granulação composto por macrófagos, fibroblastos e vasos neoformados que estão suportados por uma matriz frouxa de fibronectina, ácido hialurônico e colágeno tipos I e II. Este tecido é edematoso e caracterizado pela presença de muitos espaços vazios, devido à imaturidade dos vasos, os quais são extremamente exudativos e sangram com facilidade.

Sob estímulo de fatores de crescimento e de outros mediadores, as células endoteliais do interior de capilares intactos nas margens da ferida passam a secretar colagenase e ativador do plasminogênio. Essas substâncias promovem aberturas na membrana basal que permitem a migração das células endoteliais que, atravessando a parede do vaso e utilizando como substrato a matriz extracelular provisoriamente produzida, seguem em direção à região da lesão (Werner & Grose, 2003). A própria natureza anatômica da ferida proporciona um estímulo para a migração e proliferação de fibroblastos, células epiteliais e queratinócitos a partir das suas margens, fenômeno este denominado de "efeitos de vizinhança livre" (Montesano & Orci, 1988). As células epidérmicas possuem potencial mitótico latente. Com a ocorrência de uma lesão, o mecanismo inibitório (inibição por contato) desaparece e as células entram em processo mitótico.

Ao final desta etapa, o leito da ferida está totalmente preenchido por tecido de granulação. A rede linfática passa por regeneração e a circulação é restabelecida por neovascularização. Lentamente, o tecido de granulação é enriquecido com mais fibras colágenas o que dá à região lesada a aparência de cicatriz devido ao acúmulo de massa fibrosa (Montesano & Orci, 1988).

Os queratinócitos nesta fase tornam-se células hiperproliferativas e migratórias que produzem e secretam componentes da matriz extracelular e polipeptídeos sinalizadores, ao mesmo tempo em que seu citoesqueleto é alterado para a produção de queratina.

Assim como outros tipos celulares, os queratinócitos podem expressar PPARs, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, que são fatores de transcrição envolvidos na regulação de diversos aspectos metabólicos e funcionais de leucócitos, fibroblastos e queratinócitos. Estes receptores também estão envolvidos nas diferentes fases do processo de cicatrização, especialmente PPAR $\alpha$  e PPAR $\beta$  que estimulam a migração e a diferenciação de queratinócitos, protegendo-os da apoptose induzida por citocinas (Whahli *et al.*, 2002; Freedberg *et al.*, 2001).

PPAR $\alpha$  e  $\beta$  são importantes para uma rápida reepitelização do tecido, sendo que cada um deles exerce uma função específica no processo. PPAR $\alpha$  está envolvido, principalmente na fase inicial da cicatrização, enquanto PPAR $\beta$  está comprometido com o controle da proliferação de queratinócitos (Tan *et al.*, 2001, Tan *et al.*, 2004, Michalik *et al.*, 2001).

#### Fase de remodelamento do tecido

A fase de remodelamento pode durar de meses a anos. Nesta fase, ocorre reorganização do colágeno e aumento da resistência da cicatriz, que adquire maior força tênsil e empalidece.

O remodelamento envolve etapas sucessivas de produção, digestão e orientação das fibrilas de colágeno. A deposição de colágeno é feita a princípio de maneira aleatória tendo como orientação a organização da fibronectina, sendo dependente da natureza e direção das tensões aplicadas ao tecido. Essas fibras são subsequentemente digeridas pela collagenase, novamente sintetizadas e arranjadas de acordo com a organização das fibras do tecido conjuntivo adjacente e lateralmente ligadas por ligações covalentes. Essas ligações são formadas entre moléculas de tropocolágeno no âmbito da fibrila e entre as próprias fibrilas. Repetições sucessivas da lise, síntese, direcionamento e ligação formam fibras maiores de colágeno, resultando numa configuração mais regular da cicatriz. Isso aumenta a sua resistência porque a organização das fibras acompanha as forças mecânicas a que o tecido está submetido durante a atividade normal. Ao final desta etapa, os anexos da pele, como folículos pilosos e glândulas sofrem regeneração limitada e a coloração da cicatriz permanece pálida, pois a regeneração dos melanócitos é deficiente e as cicatrizes são hipo-vascularizadas devido ao desaparecimento dos neocapilares (Clark, 1993; Clark, 1988). Uma ferida somente pode ser considerada resolvida depois de concluída a maturação e a remodelagem da matriz extracelular.

Nesta fase, os linfócitos constituem o subsistema leucocitário mais abundante em feridas humanas (Enge-

**TABELA I**  
Tipos celulares e principais mediadores envolvidos no processo de cicatrização

Tipos celulares presentes no ferimento	Principais mediadores liberados	Principais efeitos desencadeados
Plaquetas	TGF- $\beta$ , PDGF(PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGFCC, PDGF-DD), PAF, fibrinogênio, fibronectina, tromboplastina,	Formação de trombo plaquetário que tampona a lesão e recrutamento de neutrófilos/monócitos
Neutrófilos	IL-6, IL-8, IL-1, TNF- $\alpha$ , CTAP-III, TGF- $\beta$ , HGF, MIP, HLE	Recrutamento de monócitos/macrófagos
Monócitos/macrófagos	TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF-A, IL-6, IL-8, IL-1, TNF- $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, HB-EGF, HGF, MIP, MSP	Quimiotaxia de monócitos e fibroblastos, proliferação de fibroblastos, angiogênese e síntese de colágeno
Células residentes (a) Fibroblastos (b) Queratinócitos (c) Células endoteliais	a) FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF10, IP-10, MCAF, IL-8, eotaxina, PLGF, TGF- $\beta$ , Cyr61 b) MCP-1, FGF1, FGF2, TGF- $\beta$ , MIP-2, MSP c) MCP-1	Maturação e remodelamento da matriz extracelular, angiogênese

Abreviaturas: PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor), Cyr61 (Connective Tissue Growth Factor (CTGF) cysteine-rich 61), MIP (Macrophage Chemoattractant Protein), MIP (Macrophage Inflammatory Protein), HB-EGF (Heparin-Binding EGF), PLGF (Placenta Growth factor), TNF (Tumor Necrosis Factor), IL-1 (Interleukin-1), IL-6 (Interleukin-6), IL-8 (Interleukin-8), HGF (Hepatocyte growth factor), MSP (Macrophage-Stimulating Protein), HLE (Human leukocyte elastase) (Park & Barbul, 2004; Efron & Moldawer, 2004; Werner & Grose 2003; Todd *et al.*, 1991).

hardt *et al.*, 1998). Os linfócitos não são somente efetores imunes, mas também, produtores de fatores de crescimento (Blotnick *et al.*, 1994). De forma notável, nesta etapa, essas células são atraídas para a região da ferida em igual número que os monócitos. Os eosinófilos aparecem nas últimas fases do reparo e presume-se que podem estar relacionados à produção de fatores de crescimento (Todd *et al.*, 1991). Na Tabela I estão indicados os principais tipos celulares e mediadores envolvidos nas fases do processo de cicatrização.

#### Ácidos graxos na resposta imune e cicatrização

Os ácidos graxos formam uma classe de compostos que contém uma longa cadeia hidro-carbonada e um grupamento carboxila terminal.

Apresentam três funções principais:

I - são componentes estruturais das membranas biológicas;

II - atuam como precursores de mensageiros intracelulares e

III - são oxidados gerando ATP (Curi *et al.*, 2002).

Os efeitos dos ácidos graxos na resposta imune têm sido estudados desde o início dos anos 70. Sabe-se que estes 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 (May & Calder, 1993; Ziboh *et al.*, 2000; Jolly *et al.*, 1997; 1999; Grimble & Tappia, 1998; O'Shea, 2004; Calder, 2003; Lopes, 1999; Chavali *et al.*, 1998).

Dentre os diversos ácidos graxos presentes no plasma e em leucócitos, são particularmente importantes, os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs).

Os PUFAs, além de sua função estrutural, podem modular interações célula-célula e a sinalização intracelular. Desta forma, a alteração da composição de ácidos graxos de fosfolípidos da membrana pode modular a sua fluidez, modificando a ligação de citocinas aos seus receptores.

Os ácidos graxos exercem funções importantes na modulação da sinalização ao cálcio (Soldati *et al.*, 2002), proteína quinase C (May & Calder, 1993), produção de ceramida (Ziboh *et al.*, 2000), ativação de fosfolipase C, produção de inositol-1,4,5- trifosfato e diacilglicerol. Além disso, os PUFA são precursores primários de mediadores lipídicos importantes durante o processo inflamatório, como ácido araquidônico, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (Grimble & Tappia, 1998; O'Shea *et al.*, 2004; Calder, 2003).

De modo geral, estudos com neutrófilos e macrófagos de animais tratados com dietas ricas em ácidos graxos evidenciam decréscimo na ativação celular e na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Lopes *et al.*, 1999). Dietas ricas em ácido graxo ômega-3 causam diminuição na produção de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 em neutrófilos e macrófagos, reduzindo também a produção de eicosanóides (PG, LT, TX), enquanto que dietas ricas em ômega-6 apresentam efeito contrário, ou seja, aumentam a produção de IL-1b, IL-6 e IL-8 e também de eicosanóides (Chavali *et al.*, 1998; DeLuca *et al.*, 1999; Purasiri *et al.*, 1997; Bellinati-Pires *et al.*, 1993; Kumaratilake *et al.*, 1997; Hughes & Pinder, 1997; Robinson & Field, 1998). A adição de ácidos graxos em meio de cultura aumenta a produção de ROS e a capacidade fagocitária em neutrófilos e macrófagos (Hughes & Pinder, 1997; Bellinati-Pires *et al.*, 1993).

Os ácidos graxos inibem a proliferação de linfócitos isolados do linfonodo mesentérico (Calder *et al.*, 1991), baço (Tsang *et al.*, 1977), ducto linfático (Calder *et al.*, 1992) e do sangue periférico (Soyland *et al.*, 1993). Os ácidos araquidônico e oléico exercem função importante na indução da expressão de diversos genes em linfócitos B, como aqueles envolvidos na defesa e reparo, fatores de transcrição, proteínas quinases envolvidas na sinalização celular e síntese de DNA (Verlengia *et al.*, 2003). Os efeitos observados dos ácidos graxos estão parcialmente relacionados com a regulação do metabolismo sendo que a expressão de genes, relacionados com vias metabólicas parece ocorrer por ativação de PPARs (Whahli 2002).

Um aspecto importante que também deve ser considerado neste cenário é a deficiência nutricional de ácidos graxos essenciais, acarretando disfunções no processo de cicatrização (Calder, 2003).

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.

Em estudo realizado por Cardoso *et al.* (2004), foi avaliada a influência da administração tópica dos ácidos  $\alpha$ -linolênico (n-3), linoléico (n-6) e oléico (n-9) no processo de cicatrização de feridas em ratos. Os autores observaram que animais tratados topicamente com ácidos oléico e linoléico apresentaram redução significativa da área do ferimento a partir do 5.º dia de tratamento e inibição da produção de óxido nítrico local, nas primeiras 48 horas pós-cirúrgica. Neste estudo foi sugerido um potencial terapêutico importante dos ácidos linoléico e oléico no processo de cicatrização.

Em estudo recente, nosso grupo demonstrou que os ácidos oléico e linoléico podem ser utilizados em feridas como agentes pró-inflamatórios durante a fase inflamatória do processo de cicatrização, contribuindo para acelerar o processo de reparo (Hatanaka *et al.*, 2005).

Observamos em ensaios *in vitro* que os ácidos oléico e linoléico agem sobre neutrófilos:

(I) aumentando a liberação de espécies reativas de oxigênio e

(II) aumentando a liberação de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CINC-2/ $\alpha$  e VEGF- $\alpha$ .

Sabe-se que ROS são importantes sinalizadores durante o processo de cicatrização, estando envolvidos na sinalização para migração, diferenciação e liberação de citocinas. No processo de cicatrização, a produção excessiva de citocinas por neutrófilos pode levar à injúria tecidual e a morte celular. A não produção de citocinas por neutrófilos pode afetar a migração de outros tipos celulares para o local da lesão, sendo assim, a hiper ou hipo-responsividade encontrada em células tratadas com ácidos graxos pode desencadear ativação apropriada, contribuindo para o processo de cicatrização, ou inapropriada, aumentando a susceptibilidade do organismo a microorganismos invasores. Neste sentido, observamos que os ácidos oléico e linoléico apresentam efeito pró-inflamatório induzindo a liberação por neutrófilos das citocinas citadas acima.

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CINC-2/ $\alpha$  são importantes na indução da migração de neutrófilos e células mononucleares para o local inflamado e VEGF- $\alpha$  é importante na indução da angiogênese e vascularização da região lesionada (Cotran, 1996; Park & Barbul, 2004).

Objetivando correlacionar os dados dos estudos *in vitro*, realizamos também ensaios *in vivo*. Neste sentido, ratos anestesiados foram lesionados no dorso e tratados topicamente com os ácidos oléico e linoléico. Após 24 horas da aplicação, observamos que:

(III) ambos os ácidos graxos aumentam a massa ao redor do ferimento;

(IV) a quantidade de proteínas e o conteúdo de DNA foram aumentados pelo tratamento com o ácido linoléico; (V) os tratamentos não afetaram a permeabilidade vascular e o total de lipídeos no tecido cicatricial;

(VI) ambos os tratamentos diminuiram a camada de células necrosadas ao redor do ferimento;

(VII) o efeito pró-inflamatório destes ácidos graxos é acompanhado de sua rápida absorção e metabolização no tecido (Hatanaka *et al.*, 2005).

O conhecimento dos mecanismos pelos quais os ácidos graxos interferem nas fases de reparo tecidual é essencial para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Vários pontos são relevantes quando consideramos que os ácidos graxos são substâncias que podem regular o processo de regeneração do tecido.

Por exemplo, para a otimização da intervenção terapêutica, torna-se necessário o conhecimento prévio do efeito da droga na cronologia da lesão, a fim de maximizar os efeitos benéficos do tratamento. A partir desta análise pode-se eleger a forma ideal de intervenção com o objetivo de potencializar o evento predominante. Ou seja, de nada adianta a administração de potencializadores da migração de neutrófilos, se a análise cronológica da lesão indicar que o momento é de predomínio da reepitelização. Da mesma forma, a administração de estimuladores da migração de queratinócitos não teria efeito nos momentos iniciais da lesão.

Óleos de origem vegetal são utilizados em ferimentos, principalmente em países da América Latina (Pieper, 2003). Nestes óleos, os ácidos graxos mais abun-

dantes são o oléico, linoléico e linolênico. Um exemplo clássico de uma planta popularmente utilizada no Brasil com substancial propriedade cicatrizante é o da *Copaifera langsdorffii*, uma vegetação característica da Amazônia e que apresenta na sua composição química 35,3% de ácido oléico, 35,7% de ácido linoléico, 24,9% de ácido palmítico e 1,1% do ácido araquidínico (Veiga Junior & Pinto, 2002).

Em relação à literatura mundial, um aspecto muito abordado sobre ácidos graxos e cicatrização é a função destes no tratamento de úlceras do trato gastrointestinal e feridas de cólon. Neste aspecto, merecem destaque estudos envolvendo o efeito dos ácidos graxos de cadeia curta na cicatrização de feridas no cólon.

Rolandelli *et al.* (1986) demonstraram que a infusão intracolônica de ácidos graxos de cadeia curta facilita o processo cicatricial de tecidos lesados, melhorando a resistência de anastomoses colônicas em ratos.

Kissmeyer-Nielsen *et al.* (1995) concluíram que ácidos graxos de cadeia curta preservam o epitélio de revestimento do colón em ratos e em pacientes submetidos à cirurgia de Hartmann; o mesmo grupo concluiu que enemas diários de ácidos graxos de cadeia curta apresentam efeito trófico na mucosa retal humana.

Friedel & Levine (1992) mantiveram ratos em nutrição parenteral total recebendo infusões de ácidos graxos de cadeia curta no cólon proximal e observaram aumento de massa e do conteúdo de DNA da mucosa.

Rolandelli *et al.* (1997) avaliando a ação dos ácidos graxos de cadeia curta quando administrados via endovenosa observaram maior resistência mecânica em feridas no grupo que recebeu ácidos graxos de cadeia curta em comparação com o grupo controle.

Adicionalmente, a análise histológica realizada por Greca *et al.* (2000) demonstrou discreto aumento na epitelização, neovascularização e formação de tecido de granulação no grupo que recebeu ácidos graxos de cadeia curta em comparação com o grupo controle.

Em relação à utilização tópica de ácidos graxos, estes são empregados com êxito no tratamento de lesões abertas, com ou sem infecção, na espécie humana, principalmente em países da América Latina. Embora não há estudo demonstrando claramente os efeitos celulares e sistêmicos, acredita-se que os ácidos graxos são aceleradores do processo cicatricial, atuando como agentes quimiotáticos para leucócitos, promovendo angiogênese, além de hidratação da ferida (Declair, 1994; Candido, 2001; Rodrigues *et al.* 2001).

Sabe-se que o curativo úmido oleoso, característico da aplicação de ácidos graxos, serve como barreira protetora contra microrganismos, evita a desidratação tecidual, mantém a temperatura corpórea e diminui os traumatismos durante a substituição dos curativos.

O processo de autólise, ou seja, a degradação natural do tecido desvitalizado pela ação de enzimas como as hidrolases ácidas, é favorecido nas feridas tratadas com curativos úmidos. Outras vantagens de manter-se a ferida hidratada incluem o estímulo à epitelização, à formação do tecido de granulação e à angiogênese (Ehrenkranz & Meakins, 1992; Hulten, 1994; Declair *et al.*, 1998; Candido, 2001; Rodrigues *et al.*, 2001). Além disso, Hamú *et al.* (1999) constataram os benefícios do tratamento de feridas com a fórmula contendo ácidos graxos essenciais (ácido linoléico, caprílico, cáprico, caprílico e láurico).

De acordo com Declair *et al.* (1998); Hamú *et al.* (1999); Candido (2001) e Rodrigues *et al.* (2001) os ácidos graxos auxiliam no tratamento da dermatite amoniacal em crianças, nas lesões cutâneas de difícil cicatrização como, por exemplo, as úlceras ou escaras de compressão, diabéticas e vasculares, além de deiscências cirúrgicas e outros tipos de lesão, com ou sem presença de infecção.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Finalizando, deve-se considerar a aplicação tópica de ácidos graxos no tratamento de feridas como uma importante ferramenta terapêutica. Porém, a eficiência deste procedimento tornar-se-á mais evidente na medida em que estudos celulares, moleculares e clínicos forem realizados e correlacionados.

No entanto, há inúmeras indicações que suportam esta possibilidade:

1 - os ácidos graxos são substâncias que apresentam baixo custo e amplamente utilizados como agentes cicatrizantes pela cultura popular de diversos países;

2 - o curativo úmido oleoso serve como barreira protetora contra microrganismos, evita a desidratação tecidual, mantém a temperatura corpórea e diminui os traumatismos durante a substituição dos curativos,

3 - estudos envolvendo a função dos ácidos graxos sobre células do sistema imune mostram o importante caráter imunomodulador destas substâncias e

4 - a deficiência nutricional de ácidos graxos retarda o processo cicatricial.

## AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundo Bunka de Pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH & Pober JS 1998. Citocinas em Imunologia Celular e Molecular. Ed Revinter Ltda, Rio de Janeiro, 469 pp.
2. Bellinati-Pires R, Waitzberg DL, Salgado MM & Carneiro-Sampaio MM 1993. Functional alterations of human neutrophils by medium-chain triglyceride emulsions: evaluation of phagocytosis, bacterial killing, and oxidative activity. *J Leukoc Biol* 53(4):404-410.
3. Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ & Klagsbrun M 1994. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblast differential production and release by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci* 91(8):2890-2894.
4. Borregaard N, Lollike K, Kjeldsen L, Sengelov H, Bastholm L, Nielsen MH & Bainton DF 1993. Human neutrophil granules and secretory vesicles. *Eur J Haematol* 51(4):187-98.
5. Breitbart AS, Grande DA, Laser J, Barcia M, Porti D, Malhotra S, Kogon A, Grant RT & Mason JM 2001. Treatment of ischemic wounds using cultured dermal fibroblasts transduced retrovirally with PDGF-B and VEGF genes. *Ann Plast Surg* 46(5): 555-561.
6. Calder PC 2003. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Brasiliian Journal of Medical and Biological Research* 36(4): 433-446.
7. Calder PC, Bevan SJ & Newsholme EA 1992. The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acids is via an eicosanoid-independent mechanism. *Immunology* 75(1):108-115.
8. Calder PC, Bond JA, Bevan SJ, Hunt SV & Newsholme EA 1991. Effect of fatty acids on the proliferation of concanavalin A-stimulated rat lymph node lymphocytes. *Int J Biochem* 23(5-6):579-588.
10. Candido, LC 2001. Nova Abordagem no Tratamento de Feridas. Ed. SENAC, São Paulo, 288 pp.
11. Cardoso CR, Souza MA, Ferro EA, Favoreto S Jr & Pena JD 2004. 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.

12. Chavali SR, Zhong WW & Forse RA 1998. Dietary alpha-linolenic acid increases TNF-alpha, and decreases IL-6, IL-10 in response to LPS: effects of sesamin on the delta-5 desaturation of omega6 and omega3 fatty acids in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 58(3):185-91.
13. Clark RA 1988. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 11(4):647-666.
14. Clark RAF & Henson PM 1988. The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. Ed. New York: Plenum, New York, 597 pp.
15. Corral CJ, Siddiqui A, Wu L, Farrell CL, Lyons D & Mustoe TA 1999. Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblast growth factor during ischemic wound healing. *Arch Surg* 134(2):200-205.
16. Robbins SL, Cotran RS, & Kumar V 1996. *Patologia Estrutural e Funcional*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1227 pp.
17. Curi R, Pompéia C, Myasaka CK & Procópio J 2002. Entendendo a Gordura. Ed. Manole, São Paulo, 598 pp.
18. Declair, V 1994. Uso de triglicérides de cadeia média na prevenção de úlceras de decúbito. *Revista Brasileira de Enfermagem* 47(2):127-130.
19. Declair V, Carmona MP & Cruz JÁ 1998. Ácidos graxos essenciais (AGES). Protetores celulares dos mecanismos agressivos da lesão hipóxica. *Dermatologia Atual* 4(1):2-7.
20. DeLuca P, Rossetti RG, Alavian C, Karim P & Zurier RB 1999. Effects of gamma-linolenic acid on interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha secretion by stimulated human peripheral blood monocytes. *J Investig Med* 47(5):246-250.
21. DiPietro LA, Burdick M, Low QE, Kunkel SL & Strieter RM 1998. MIP-1 alpha as a critical macrophage chemoattractant in murine wound repair. *J Clin Invest* 101(8):1693-1698.
22. Efron PA & Moldawer LL 2004. Cytokines and wound healing: the role of cytokine and anticytokine therapy in the repair response. *J Burn Care Rehabil* 25(2):149-60.
23. Bennet, JV; Brachman, PS 1998. *Hospital Infections*. Ed. Lippincott-Raven, Boston, 778 pp.
24. Engelhardt E, Toksoy A, Goebeler M, Debus S, Brocker EB & Gillitzer R 1998. Chemokines IL-8, GROalpha, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Am J Pathol* 153(6):1849-1860.
25. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M & Blumenberg M 2001. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 116(5):633-640.
26. Friedel D & Levine GM 1992. Effect of short-chain fatty acids on cellular function and structure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 16(1):1-4.
27. Grimble RF & Tappia PS 1998. Modulation of pro-inflammatory cytokine biology by unsaturated fatty acids. *Z Ernährungswiss* 37(1):57-65.
28. Hampton MB, Kettle AJ & Winterbourn CC 1998. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 92(9):3007-3017.
29. Hamú, ZC; Pinto, MM & Chagas, LAF 1999. 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. *Revista Brasileira de Medicina*, 56(1):5-12.
30. Hartlapp I, Abe R, Saeed RW, Peng T, Voelter W, Bucala R & Metz CN 2001. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo. *FASEB J* 15(12):2215-2224.
31. Hatanaka, E, Leonardo MP, Martins EF, Liberti EA, Farsky SHP, Curi R, Pithon-Curi TC 2006. Evidências do efeito pró-inflamatório dos ácidos oleico e linoleico no processo de cicatrização em ratos, p.70-72. II Simpósio sobre ácidos graxos e saúde, São Paulo.
32. Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD, Procter CD Jr, Sathyanarayana, Pollock JS, Brock TL & McNeil PL 2001. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. *J Surg Res* 96(2):173-182.
33. Hughes DA & Pinder AC 1997. N-3 polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes and inhibit antigen-presentation in vitro. *Clin Exp Immunol* 110(3):516-523.
34. Jolly CA, Jiang YH, Chapkin RS & McMurray DN 1997. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J Nutr* 127(1):37-43.
35. Kissmeyer-Nielsen P, Mortensen FV, Laurberg S & Hessov I 1995. Transmural trophic effect of short chain fatty acid infusions on atrophic, defunctioned rat colon. *Dis Colon Rectum* 38(9):946-951.
36. Knighton DR, Silver IA & Hunt TK 1981. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 90(2): 262-270.
37. Kumaratilake LM, Ferrante A, Robinson BS, Jaeger T & Poulos A 1997. Enhancement of neutrophil-mediated killing of *Plasmodium falciparum* asexual blood forms by fatty acids: importance of fatty acid structure. *Infect Immun* 65(10):4152-4157.
38. Lopes LR, Laurindo FR, Mancini-Filho J, Curi R & Sannomiya P 1999. NADPH-oxidase activity and lipid peroxidation in neutrophils from rats fed fat-rich diets. *Cell Biochem Funct* 17(1):57-64.
39. May CL & Calder PC 1993. Unsaturated fatty acids inhibit lymphocyte protein kinase C activity. *Biochem Soc Trans* 21(4):377S
40. Michalik, L.; Desvergne, B.; Tan, N.S.; Basu-Modak, S.; Escher, P.; Rieusset, J.; Peters, J. M.; Kaya, G.; Gonzalez, F. J.; Zakany, J.; Metzger, D.; Chambon, P.; Duboule D.; Wahli, W. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) a and PPARb mutant mice. *Cell Biology* 154(4):799-814, 2001.
41. Mollinedo F, Borregaard N & Boxer LA 1999. Novel trends in neutrophil structure, function and development. *Immunol Today* 20(12):535-537.
42. Montesano R & Orci L 1998. Transforming growth factor b stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Acad Sci* 85(13): 4894-4897
43. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL & DiPietro LA 1998. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 152(6): 1445-1452.
44. O'Shea M, Bassaganya-Riera J & Mohede IC 2004. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 79(6):1199S-1206S.
45. Park JE & Barbul A 2004. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg* 187(5):11-16.
46. Pieper B & Caliri MH 2003. Nontraditional wound care: A review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 30(4):175-83.
47. Purasiri P, Mckechnie A, Heys SD & Eremin O 1997. Modulation in vitro of human natural cytotoxicity, lymphocyte proliferativeresponse to mitogens and cytokine production by essential fatty acids. *Immunology* 92(2):166-172.
48. Robinson LE & Field CJ 1998. Dietary long-chain (n-3) fatty acids facilitate immune cell activation in sedentary, but not exercise-trained rats. *J Nutr* 128(3): 498-504.
49. Marques, R. 2001. *Cirurgia: Instrumental e Fundamentos Técnicos*. Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 478 pp.
50. Rolandelli RH, Buckmire MA & Bernstein KA 1997. Intravenous butyrate and healing of colonic anastomoses in the rat. *Dis Colon Rectum* 40(1):67-70.
51. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG & Rombeau JL 1986. Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery* 100(2):198-204.
52. Soldati L, Lombardi C, Adamo D, Terranegra A, Bianchin C, Bianchi G & Vezzoli G 2002. Arachidonic acid increases intracellular calcium in erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 293(3):974-8.
53. Soyland E, Nenseter MS, Braathen L, Drevon CA 1993. Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids inhibit proliferation of human T-lymphocytes in vitro. *Eur J Clin Invest* 23(2):112-121.
54. Tan ST, Michalik L, Desvergne B & Wahli W 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor-b as a target for wound healing drugs. *Expert Opin Ther Targets* 8(1):39-48.
55. Tan, N S, Michalik L, Noy N, Yasmin R, Pacot C, Heim M, Flühmann B, Desvergne B & Wahli W 2001. Critical roles of PPARb/d in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev* 15(24): 3263-3277.
56. Todd R, Donoff BR, Chiang T, Chou MY, Elovic A, Gallagher GT & Wong DT 1991. The eosinophil as a cellular source of transforming growth factor alpha in healing cutaneous wounds. *Am J Pathol* 138(6): 1307-1313.
57. Tsang WM, Weyman C & Smith AD 1977. Effect of fatty acid mixtures on phytohaemagglutinin-stimulated lymphocytes of different species. *Biochem Soc Trans* 177(5):153-154.
58. Veiga-Junior VF & Pinto AC 2002. O gênero *Copaifera* L. *Quim. Nova* 25:273-286.
59. Verlengia R, Gorjao R, Kanunfre CC, Bordin S, de Lima TM, Newsholme P & Curi R 2003. Genes Regulated by Arachidonic and Oleic Acid in Raji Cells. *Lipids* 38(11):1157-1165.
60. Werner S & Grose R 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83(3):835-870.
61. Whahli W 2002. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med WKLY* 132(7-8): 83-91.
62. Ziboh VA, Miller CC & Cho Y 2000. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr* 71(1):361S-65S.

*Endereço para correspondência*

Elaine Hatanaka  
e-mail: ehata@usp.br  
Depto. de Fisiologia e Biofísica/Inst. de Ciências Biomédicas/USP  
Avenida Lineu Prestes, 1524 – São Paulo, SP, 05508-900  
Fone: (0xx11)3091-7245 – fax (0xx11)3091-7285