

Tratamento da queimadura de primeiro grau com emulsão de óleo de andiroba: estudo prospectivo, comparativo e duplo-cego

Treatment of first-degree burns with andiroba oil emulsion: a prospective, comparative, double-blind study

Autores:

Elen Violeta Sousa Santos Cela¹
Márcia de Brito da Rocha¹
Chang Yung Chia²
Camille Furtado Alves³

- ¹ Médica dermatologista – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
² Médico cirurgião plástico. Staff do serviço de cirurgia plástica do Hospital do Andaraí – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
³ Acadêmica de nutrição no Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação (IBMR) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Chang Yung Chia
Av. das Américas, 3555 - bloco 1/sala 309
22631-003 - Rio de Janeiro - RJ
E-mail: changplastica@gmail.com

Data de recebimento: 04/12/2013
Data de aprovação: 17/03/2014

Trabalho realizado em clínica privada – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Introdução: no estudo-piloto, os autores constataram equivalência na eficácia e segurança da emulsão à base de óleo de andiroba e da desonida no alívio da dor e eritema causada pela depilação com luz intensa pulsada. A emulsão à base de óleo de andiroba é usada na prevenção e tratamento de radiodermatite em mulheres com câncer de mama.

Objetivo: confirmar os resultados do estudo-piloto, com 33 pacientes, e avaliar se há benefício no esquema de prevenção prévio ao procedimento.

Método: estudo prospectivo, comparativo e duplo-cego. As axilas foram preparadas uma com emulsão à base de óleo de andiroba, outra com hidratante. O tratamento pós-depilação foi com a emulsão à base de óleo de andiroba no lado com ela preparado e com desonida no outro. Cada paciente avaliou a dor seguindo a escala analógica visual, e o eritema foi avaliado pela dermatologista cegada segundo a escala de eritema modificada.

Resultados: a dor e o eritema foram menores no lado preparado com a emulsão à base de óleo de andiroba, e ao longo do tratamento, a eficácia dos dois tratamentos foi equivalente.

Conclusão: confirmou-se a eficácia e a segurança da emulsão à base de óleo de andiroba no uso clínico, e o efeito protetor da pele com o esquema de preparo prévio.

Palavras-chave: queimaduras; remoção de cabelo; glucocorticoides; umectantes.

ABSTRACT

Introduction: First-degree burns can cause intense pain and, in the medium- and long-term, sequelae. In a previous study, the authors found that an emulsion of andiroba oil and desonide—a low potency corticosteroid—were equivalent for relieving pain and improving erythema caused by intense pulsed light-based epilation. The andiroba oil emulsion is used for treating radiation dermatitis in patients with breast cancer, through local application, before and after radiotherapy.

Objective: To confirm the previous study's results and evaluate whether a pre-procedure program of preparation and prevention provides any benefit.

Methods: A prospective, comparative, double-blind study was carried out with 33 patients, who blindly used andiroba oil emulsion and a humectant in the axillae (each product was applied on one side) before the epilation procedure. Epilation was performed using intense pulsed light, with parameters according to the skin phototype of the patients. After the procedure, the andiroba oil emulsion was applied on the side that had been prepared with the emulsion itself, while the desonide was applied on the contralateral axilla. Patients assessed pain intensity according to a visual analogue scale, and a dermatologist assessed the erythema using a modified scale, at several experimental time points.

Results: Pain and erythema were less intense in the side prepared with the andiroba oil emulsion. The efficacy of both treatments proved to be equivalent.

Conclusions: The efficacy and safety of the andiroba oil-based emulsion, as well as its protective effect on the skin in the pre-treatment preparation program, were confirmed in clinical use.

Keywords: burns; hair removal; glucocorticoids; wetting agents.

INTRODUÇÃO

A queimadura é um dos acidentes mais comuns da sociedade moderna, tanto no nível doméstico quanto no profissional. As queimaduras de primeiro e de segundo grau superficiais são auto-limitadas e não deixam cicatrizes; a dor resultante, porém, pode ser de extrema intensidade, e, dependendo da frequência e do tipo da queimadura, como irradiação ionizante, por exemplo, pode deixar sequelas a médio ou longo prazo.^{1,2} Como a queimadura de primeiro grau não é considerada problema sério, até o presente momento não há um tratamento “ideal” ou eficaz para a dor e a reação inflamatória causada por vários tipos dessas queimaduras, como por escaldamento, exposição à luz solar, à radiação ionizante, etc.³

A emulsão à base de óleo de andiroba Tegum® (Farb Comercial Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) tem sido empregada na prevenção e tratamento de dermatite por radioterapia, sequelas cutâneas pós-quimioterapia, escaras de decúbito e na queimadura após fotodepilação. No estudo-piloto prévio dos autores com nove pacientes, a depilação com luz intensa pulsada demonstrou-se ótimo modelo experimental para tratamento de queimadura de primeiro grau.⁴ Nesse método, a queimadura resultante como efeito colateral da depilação é queimadura controlada, de acordo com o fototipo da paciente. Foi possível comparar, na mesma paciente, o efeito terapêutico do Tegum® num lado, e da desonida, corticoide de baixa potência, no outro. A comparação foi intraindividual e duplo-cega, com a paciente avaliando a atenuação da dor com os tratamentos, e um observador médico analisando a mudança do eritema. Concluiu-se que o Tegum® é eficaz e seguro, comparável ao corticoide desonida no alívio da dor e da inflamação da queimadura de primeiro grau.⁴ O presente trabalho tem o objetivo de confirmar os resultados do estudo prévio, com análise estatística de 33 pacientes, e avaliar se há benefícios no tratamento prévio ao procedimento durante sete dias com Tegum® na área a ser depilada, conforme o protocolo de prevenção e tratamento da dermatite por radioterapia.

MÉTODO

O estudo foi prospectivo, comparativo e duplo-cego, com 33 pacientes. Os critérios de inclusão foram: sexo feminino; idade entre 18 e 45 anos; fototipo I a III na classificação de Fitzpatrick;

e pele íntegra nas axilas. Os critérios de exclusão foram: dermatoses ativas; marcas cutâneas nas axilas; gestação ou lactação; histórico de reações alérgicas aos produtos testados; exposição solar intensa há menos de 15 dias; antecedentes de patologias agravadas ou desencadeadas pela radiação ultravioleta; uso de medicamentos imunossupressores, anti-histamínicos, anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides sistêmicos até duas semanas antes do procedimento; uso de vitamina A ácida e/ou seus derivados via oral ou tópica até um mês antes do procedimento; tratamento estético ou dermatológico nas axilas um mês antes da pesquisa; ser portador de imunodeficiência; antecedentes de atopia; dermatografismo; estar participando ou ter participado de outro estudo clínico encerrado há menos de sete dias antes da seleção de caso; e ser profissional envolvido ou interessado na pesquisa. Tendo atendido aos critérios e sido esclarecidas sobre a pesquisa e o procedimento, as voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi desenvolvido segundo as normas propostas pela Declaração de Helsinki de 2000.

As voluntárias foram avaliadas e orientadas a fazer preparo prévio ao procedimento. Cada voluntária usou Tegum® numa axila, três vezes ao dia, durante sete dias, e, na outra axila, hidratante de igual cor, aroma, e consistência, seguindo o mesmo esquema. Os produtos, o Tegum® e o placebo, estavam em embalagem idênticas, diferenciados apenas com a palavra “direito” e “esquerdo”, aleatoriamente. No dia do procedimento, não foi usado nenhum dos produtos nas axilas, assim como nenhum esquema analgésico ou anti-inflamatório local ou sistêmico. A depilação das axilas foi feita por dermatologista, com método corrente, com os parâmetros da luz intensa pulsada de acordo com o fototipo da paciente, e conforme recomendação do aparelho. A avaliação da dor foi feita pela paciente segundo a escala visual analógica – EVA – comparando um lado com o outro, sendo 0 sem dor, e 10 a dor máxima (Figura 1). Concomitantemente, a avaliação da inflamação foi feita por uma segunda dermatologista, analisando o grau de eritema conforme a escala cromática modificada, sendo 0 sem eritema, e 10 o máximo de eritema (Figura 2). Tanto a paciente quanto a dermatologista observadora são cegas em relação ao produto utilizado nas axilas.

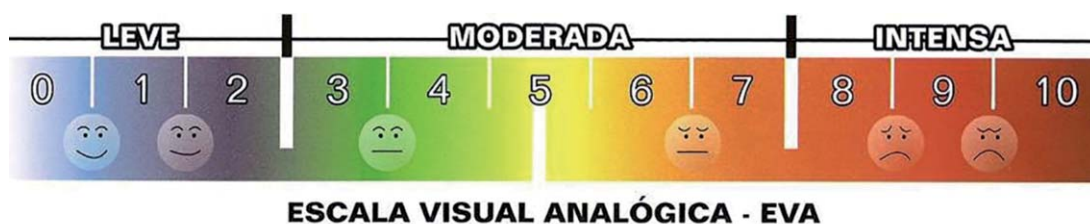


FIGURA 1: Escala visual analógica



FIGURA 2: Escala cromática para avaliação do eritema

A avaliação da dor e da inflamação foi feita nos seguintes tempos: T0 imediatamente após a depilação; T1 imediatamente após aplicação dos produtos nas axilas; T2 15 minutos após a aplicação dos produtos; T3 30 minutos após; T4 60 minutos após; e T5 sete dias após o procedimento (Quadro 1).

METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Para a análise inferencial, foi utilizado o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon para verificar se existe variação significativa nas escalas de dor e de eritema e no delta absoluto e relativo das escalas dos tratamentos com desonida e Tegum.[®] Foram aplicados testes não paramétricos, pois as escalas não apresentaram distribuição gaussiana, devido à natureza discreta dos dados e pela rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

RESULTADOS

Verificou-se se existe variação significativa na escala de dor e de eritema segundo o tratamento com desonida e Tegum.[®] A tabela 1 fornece média, desvio-padrão (DP) e mediana das escalas de dor e de eritema para cada momento avaliado segun-

do do tratamento (desonida e Tegum.[®]) e o correspondente nível descritivo (p valor) do teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. A ANOVA de Friedman foi processada para verificar se existe queda significativa nas escalas ao longo dos cinco momentos no interior de cada tratamento.

Existe queda significativa nas escalas de dor ($p < 0,0001$) e de eritema ($p < 0,0001$) em ambos os tratamentos, expressando a eficácia das medicações. O tratamento com Tegum.[®] apresentou escala de dor significativamente menor no momento **T0** ($p = 0,039$), e escala de eritema significativamente menor nos momentos **T0** ($p = 0,0001$), **T1** ($p = 0,0001$) e **T2** ($p = 0,048$) em relação ao tratamento com desonida (Gráficos 1 e 2).

Verificou-se também se existe variação significativa nos deltas absolutos e relativos das escalas de dor e de eritema entre os tratamentos com desonida e Tegum.[®] As tabelas 2 e 3 fornecem média, desvio-padrão (DP) e mediana dos deltas absolutos (em pontos) e relativos (em %) ao longo dos momentos segundo o tratamento (desonida e Tegum.[®]) e o correspondente nível descritivo (p valor) do teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. O delta absoluto, expresso em pontos, corresponde à variação entre dois momentos, por exemplo: T1 – T0. O delta absoluto negativo expressa, em pontos, a queda de T0 para T1. O delta relativo corresponde ao percentual da variação do momento T1 em relação ao T0: $(T1 - T0) / T0 \times 100$. O delta relativo negativo expressa o percentual de queda em relação a T0.

Foi analisada também a variação relativa, porque observou-se diferença significativa nas escalas de dor e de eritema em T0 (Tabela 1) entre os tratamentos, ou seja, os tratamentos partem de bases não semelhantes.

Observou-se que o tratamento com Tegum.[®] apresentou queda absoluta (em pontos) na escala de dor significativamente menor do que o tratamento com desonida nos momentos **T2** ($p = 0,001$), **T3** ($p = 0,020$) e **T5** ($p = 0,039$) em relação a T0. Por

QUADRO 1: Tempos de avaliação da dor e da inflamação

T0	Imediatamente após depilação
T1	Imediatamente após aplicação dos produtos
T2	15 minutos após aplicação dos produtos
T3	30 minutos após aplicação dos produtos
T4	60 minutos após aplicação dos produtos
T5	7 dias após aplicação dos produtos

TABELA 1: Avaliação da dor e do eritema ao longo dos momentos segundo o tratamento DP: Desvio-padrão; NSA: não se aplica; a Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon; b ANOVA de Friedman no interior de cada tratamento

EVA	momento	Desonida			Tegum			p valor ^a		
		média	±	DP	mediana	média	±		DP	mediana
Escala de Dor	T0	5,30	±	2,48	5	4,58	±	2,44	4	0,039
	T1	1,79	±	1,75	2	1,30	±	1,88	0	0,23
	T2	0,61	±	1,27	0	0,82	±	1,36	0	0,49
	T3	0,45	±	1,23	0	0,39	±	0,75	0	0,90
	T4	0,18	±	0,64	0	0,09	±	0,29	0	0,66
	T5	0,00	±	0,00	0	0,00	±	0,00	0	NSA
	p valor b				< 0,0001					< 0,0001
Escala de Eritema	T0	3,97	±	1,49	4	3,09	±	1,33	3	0,0001
	T1	3,18	±	1,76	3	2,33	±	1,43	2	0,0001
	T2	1,79	±	1,49	1	1,39	±	1,50	1	0,048
	T3	0,97	±	1,29	1	0,82	±	1,18	0	0,46
	T4	0,58	±	1,12	0	0,45	±	1,06	0	0,50
	T5	0,00	±	0,00	0	0,00	±	0,00	0	NSA
	p valor b				< 0,0001					< 0,0001

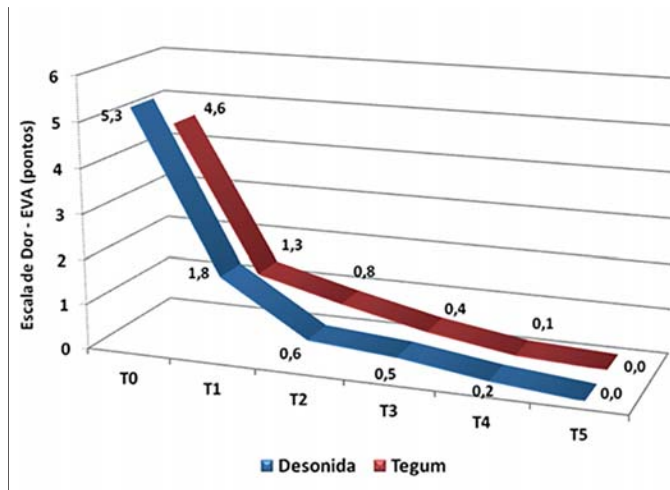


GRÁFICO 1: Escala comparativa dos valores médios do comportamento da dor imediatamente após e ao longo do tratamento

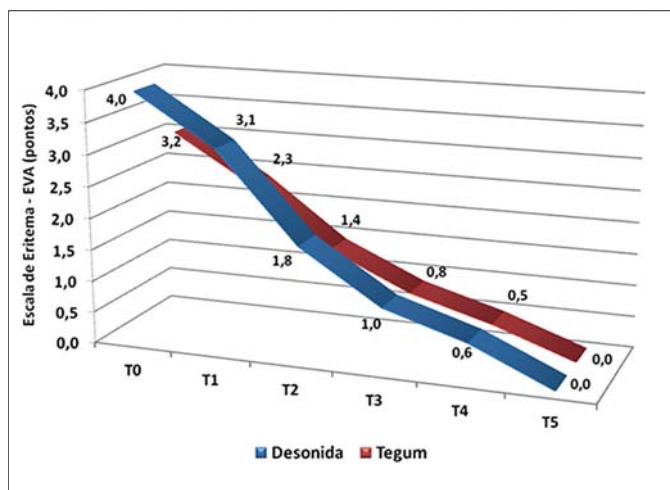


GRÁFICO 2: Escala comparativa dos valores médios do comportamento de eritema imediatamente após e ao longo do tratamento

outro lado, não foi verificada diferença significativa, no nível de 5%, na queda relativa (em %) em todos os momentos entre os dois tratamentos.

Observou-se que o tratamento com Tegum® apresentou queda absoluta (em pontos) na escala de eritema significativamente menor do que o tratamento com desonida nos momentos **T2** ($p = 0,008$), **T3** ($p = 0,0001$), **T4** ($p = 0,0001$) e **T5** ($p = 0,0001$) em relação a T0. Por outro lado, não foi verificada diferença significativa, no nível de 5%, na queda relativa (em %) em todos os momentos entre os dois tratamentos.

Inicialmente o tratamento com Tegum® parte de um nível significativamente menor na EVA de dor e de eritema, em torno de 1 ponto, porém, apresenta queda significativamente menor, em torno de 1 ponto, em relação ao tratamento com desonida, expressando uma “compensação”. Sendo assim, o Tegum® apresentou percentual de queda semelhante ao de desonida, atingindo níveis semelhantes na EVA a partir do momento T1 para dor e T3 para eritema. Apresentou-se tendência de diferença significativa quando o nível descritivo (p valor) obtido ficou entre 0,05 e 0,10.

DISCUSSÃO

Aparentemente, confirmou-se a eficácia equivalente do Tegum® em relação à desonida tanto no alívio da dor como do eritema no tratamento da queimadura de primeiro grau. O lado preparado previamente e tratado com Tegum® teve dor menos intensa e menos eritema imediatamente após a queimadura do que o lado preparado com o placebo e tratado com desonida. Isso pode indicar que o Tegum® causa efeito protetor com o preparo prévio de sete dias antes do procedimento, conforme o protocolo de preparo da pele para radioterapia nas pacientes portadoras de câncer mamário.

A queimadura do primeiro grau é descrita como limitada à epiderme; as lesões, entretanto, podem não ser aparentes, atingindo camadas mais profundas, e provocar sequelas permanentes. Após a agressão térmica, a área de queimadura apresenta zona de necrose central, zona de estase periférica, circundada por área de hiperemia.⁵ Na queimadura solar, os raios ultravioleta causam danos irreversíveis à ADN celular, e cronicamente levam a envelhecimento precoce e neoplasias.⁶ De forma aguda, causam reação inflamatória com liberação de citocinas, radicais livres, ativação de mastócitos, que perpetuam a dor e a hiperalgesia.⁷ A queimadura por Laser pode ser classificada em três tipos: fototermal, fotomecânica e fotoquímica, sendo a térmica a mais importante.¹ A radiação causa produção de radicais livres que levam a “estresse oxidativo” e danos à ADN celular.^{1,2}

Comuns a todos os tipos de queimadura superficial são a quebra da barreira de proteção e homeostase do estrato córneo, a produção de radicais livres e o processo inflamatório, que intensificam a dor e podem perpetuar a lesão tecidual. O tratamento ideal seria a reposição tópica dos lipídeos intercelulares (colesterol, ácidos graxos livres e ceramida) da barreira córnea para a rápida regeneração e controle da perda hídrica, uso de anti-inflamatórios e antioxidantes para atenuar a lesão tecidual e a dor, e, a analgesia.⁸ Vários produtos e substâncias foram testados para o tratamento de queimaduras superficiais. Na revisão feita por Han e Maibach,⁶ de prevenção e tratamento de queimadura solar, o d-alfa tocoferol tópico diminuiu o edema, o eritema e a sensibilidade cutânea induzida por radiação ultravioleta em camundongos sem pelo.⁶ Esse estudo concluiu que não há estudos clínicos que comprovem definitivamente que corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides, anti-histamínicos e antioxidantes sejam eficazes no tratamento da queimadura solar aguda, e que o tratamento mais lógico seria com emolientes e controle da dor, provocando o alívio sintomático.⁶ A vaselina oclui e impede a evaporação cutânea; Xu e Xiao,⁹ entretanto, observaram que a vaselina pode “sufocar” e macerar o tecido. No estudo de cicatrização de ferida de queimadura em ratos, comparando três tipos de tratamento com o controle sem tratamento, o grupo tratado com vaselina apresentou contração menor do que o de controle sem tratamento.¹⁰ O corticosteroide é o mais potente anti-inflamatório; sua ação atrófica atinge a epiderme e a derme, e o efeito na diminuição da produção da matriz extracelular, principalmente nos hialuronans, é quase imediato.^{11,12} O resfriamento imediato da ferida de queimadura pode aliviar a dor, mas não previne a hiperalgesia secundária.⁷

TABELA 2: Delta absoluto e relativo da escala de dor ao longo dos momentos segundo os tratamentos DP: Desvio-padrão; NSA: não se aplica. a Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon

Delta		Desonida			Tegum			p valor ^a
		média	± DP	mediana	média	± DP	mediana	
Absoluto (pontos)	T1 - To	-3,52	± 2,12	-3	-3,27	± 2,14	-3	0,38
	T2 - To	-4,70	± 2,49	-5	-3,76	± 2,44	-4	0,001
	T3 - To	-4,85	± 2,60	-5	-4,18	± 2,47	-4	0,020
	T4 - To	-5,12	± 2,53	-5	-4,48	± 2,40	-4	0,059
	T5 - To	-5,30	± 2,48	-5	-4,58	± 2,44	-4	0,039
Relativo (%)	T1 - To	-67,1	± 29,8	-66,7	-75,7	± 31,4	-100	0,074
	T2 - To	-88,4	± 24,5	-100	-81,2	± 34,9	-100	0,41
	T3 - To	-90,8	± 25,6	-100	-89,2	± 25,3	-100	0,68
	T4 - To	-96,6	± 12,2	-100	-97,7	± 9,1	-100	0,91
	T5 - To	-100,0	± 0,0	-100	-100,0	± 0,0	-100	NSA

TABELA 3: Delta absoluto e relativo da escala de eritema ao longo dos momentos segundo os tratamentos DP: Desvio-padrão; NSA: não se aplica. ^aTeste dos postos sinalizados de Wilcoxon

Delta		Desonida			Tegum			p valor ^a
		média	± DP	mediana	média	± DP	mediana	
Absoluto (pontos)	T1 - To	-0,79	± 0,78	-1	-0,76	± 0,66	-1	1
	T2 - To	-2,18	± 1,10	-2	-1,70	± 1,02	-2	0,008
	T3 - To	-3,00	± 1,12	-3	-2,27	± 0,98	-2	0,0001
	T4 - To	-3,39	± 1,12	-3	-2,64	± 1,17	-3	0,0001
	T5 - To	-3,97	± 1,49	-4	-3,09	± 1,33	-3	0,0001
Relativo (%)	T1 - To	-22,5	± 24,9	-25	-28,5	± 36,8	-33,3	0,10
	T2 - To	-57,8	± 26,7	-50	-63,4	± 34,6	-66,7	0,25
	T3 - To	-79,5	± 23,0	-75	-80,2	± 25,1	-100	0,84
	T4 - To	-89,4	± 18,8	-100	-90,1	± 21,7	-100	0,86
	T5 - To	-100,0	± 0,0	-100	-100,0	± 0,0	-100	NSA

Dependendo da composição, a emulsão pode oferecer muito mais do que “alívio sintomático” ou hidratação na queimadura de primeiro grau ou em outras patologias com distúrbio da barreira epidérmica e inflamatória. A reposição tópica dos três componentes de lipídeos intercelulares da camada córnea (ácidos graxos livres, colesterol e ceramida) acelera a regeneração da barreira epidérmica.⁸ Misturas de lipídeos têm demonstrado eficácia nas dermatites alérgicas, de contato, e atópica.^{13,14} Ácidos graxos aumentam a imunidade inata.¹⁵ O ácido oleico acelera a cicatrização, recompõe a barreira epidérmica, é bactericida contra *Stafilococcus aureus* Meticilino resistente, além de deter ação anti-inflamatória.¹⁶⁻¹⁹ Num estudo o ácido oleico aumentou a sobrevivência de retalho cutâneo em ratos.²⁰ O óleo de melaleuca alternifolia é anti-inflamatório, tem potente ação antibiótica contra bactérias (MRSA entre elas), fungos e vírus.²¹⁻²⁴ O óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) acelera a cicatrização na excisão, incisão e no espaço morto, possui potente ação anti-inflamatória e anti-alérgica, e pode prevenir a hiperalgesia induzida por histamina.²⁵⁻²⁷ A vitamina A estimula a proliferação de fibroblastos e a produção

de colágenos, é antioxidante, além de proteção contra raios ultravioleta e seu efeito carcinogênico.²⁸⁻³⁰ Tocoferol tem efeito protetor contra lesão de DNA induzida por radiação ultravioleta, diminui a reação inflamatória e é um potente antioxidante.^{28,31-32}

A integridade e a homeostase da epiderme é importante para a cicatrização ou a regeneração cutânea. Evidências indicam que na comunicação entre epiderme e derme, os queratinócitos podem modular o comportamento das células da derme.³³ A emulsão com a combinação desses elementos e seus efeitos pode restabelecer rapidamente a homeostase epidérmica, diminuindo a inflamação, o estresse oxidativo e, conseqüentemente, a lesão e a dor.

CONCLUSÃO

O Tegum[®] apresentou, no geral, eficácia equivalente à desonida no alívio da dor e do eritema após a queimadura superficial induzida por depilação com luz intensa pulsada, confirmando os resultados do estudo-piloto. O lado da axila com preparo prévio durante sete dias com Tegum[®] apresentou menos eritema e menos dor imediatamente após a queimadura. Essa

evidência pode indicar um efeito protetor do Tegum® na pele. Esse esquema de preparo é utilizado no protocolo de radioterapia e de quimioterapia de pacientes com câncer, e sua relevância foi confirmada neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Mackanos MA, Helms M, Kalish F, Conraq CH. Image-guided genomic analysis tissue response laser-induced thermal stress. *J Biomed Opt*. 2011; 16(5):058001.
- Museux N, Perez L, Autrique L, Agay D. Skin burns after laser exposure: histological analysis and predictive simulation. *Burns*. 2012;38(5):658-67.
- Proksch E, Jensen JM, Crichton-Smith A, Fowler A, Clitherow J. Rational treatment of patients with first-degree burns. *Hautarzt*. 2007;58(7):604-10.
- Cela EVSS, Rocha MB, Gomes TM, Chia CY, Alves CF. Avaliação clínica da eficácia do óleo de andiroba na queimadura pós-depilação com luz intensa pulsada: estudo prospectivo, comparativo e duplo-cego. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012; 4(3):248-51.
- Serra MCVF, Bravo BSF, Castro MCR. Alterações por dano térmico – calor. In: Ramos e Silva M, Castro MCR. Fundamentos de dermatologia. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. P. 555-79.
- Han A, Maibach HI. Management of acute sunburn. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(1):39-47.
- Werner UM, Lassen B, Pedersen JL, Kehlet H. Local cooling does not prevent hyperalgesia following burn injury in humans. *Pain* 2002; 98(3):297-303.
- Proksch E, Jensen JM. Skin as an organ of protection. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 2012. p. 486-98.
- Xu RX, Xiao M. The mechanism of burn regenerative therapy and wound healing. *The Chinese Journal of Burns Wounds and Surface Ulcers*. 2003; 4:262-71.
- Djerrou Z, Maameri Z, Hamdi-Pacha Y, Serakta M, Riachi F, Djaalab H, et al. Effect of virgin fatty oil of *Pistacia lentiscus* on experimental burn wound's healing in rabbits. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2010;7(3):258-63.
- Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006; 15(6):406-20.
- Gebhardt C, Averbeck M, Diedenhofen N, Willenberg A, Anderegg U, Sleeman JP, N et al. Dermal hyaluronan is rapidly reduced by topical treatment with glucocorticoids. *J Invest Dermatol*. 2010;130(1):141-9.
- Bereardesca E, Barbarechi M, Veraldi S, Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001; 45(5):280-5.
- Butnariu M, Giuch CV. The use of some nanoemulsions based on aqueous própolis and lycopene extract in the skin's protective mechanisms against UVA radiation. *J Nanobiotechnology*. 2011; 9:3.
- Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(4):985-94.
- 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*. 2004; 12(2):235-43.
- Chen CH, Wang Y, Nakatsuji T, Liu YT, Zouboulis C, Gallo R, et al. An innate bactericidal oleic acid effective against skin infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a therapy concordant with evolutionary medicine. *J Microbiol Biotechnol* 2011; 21(4):391-99.
- Huang CM, Chen CH, Pornpattananangkul D, Zhang L, Chan M, Hsieh MF, et al. Eradication of drug resistant *Staphylococcus aureus* by liposomal oleic acids. *Biomaterials*. 2011; 32(1):214-21.
- Hsu OK, Gabr E, Steward E, Chen H, Kobayashi MR, Calvert JW, et al. Pharmacologic enhancement of rat skin flap survival with topical oleic acid. *Plast Reconstr Surg*. 2003;113(7):2048-54.
- Brady A, Loughlin R, Gilpin D, Kearney P, Tunney M. In vitro activity of tea-tree oil against clinical skin isolates of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococci* growing planktonically and as biofilms. *J Med Microbiol*. 2006; 55(Part 10):1375-80.
- Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):50-62.
- van de Sande WW, Fahal AH, Riley TV, Verbrugh H, van Belkum A. In vitro susceptibility of *Madurella mycetomatis*, prime agent of Madura foot, to tea tree oil and artemisinin. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):553-5.
- Penido C, Conte FP, Chagas MS, Rodrigues CA, Pereira JF, Henriques MG. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapas guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. *Inflamm Res*. 2006; 55(11):457-64.
- Penido C, Costa KA, Pennaforte RJ, Costa MF, Pereira JF, Siani AC, et al. Anti-allergic effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapas guianensis* Aublet on allergen-induced vascular permeability and hiperalgesia. *Inflamm Res*. 2005; 54(7):295-303.
- Nayak BS, Kanhai J, Milne DM, Pinto Pereira L, Swanston WH. Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* L. Leaf for its wound healing activity using three wound models. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:419612.
- Hansen LA, Sigman CC, Andreola F, Ross SA, Kelloff GJ, De Luca LM. Retinoids in chemoprevention and differentiation therapy. *Carcinogenesis*. 2000; 21(7):1271-9.
- Antille C, Tran C, Sorg O, Carraux P, Didierjean L, Saurat JH. Vitamin A exerts a photoprotective action in skin by absorbing ultraviolet B radiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(5):1163-7.
- Maia Campos PM, Gianeti MD, Kanashiro A, Lucisano-Valim YM, Gaspar LR. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of an association of bioflavonoids with liposoluble vitamins. *Photochem Photobiol*. 2006; 82(3):683-88.
- Yoshida E, Watanabe T, Takata J, Yamazaki A, Karube Y, Kobayashi S. Topical application of a novel, hydrophilic gamma-tocopherol derivative reduces photo-inflammation in mice skin. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(7):1633-40.
- Kamei Y, Otsuka Y, Abe K. Comparison of the inhibitory effects of vitamin E analogues on melanogenesis in mouse B16 melanoma cells. *Cytotechnology*. 2009; 59(3):183-90.
- Bellemare J, Roberge CJ, Bergeron D, Lopez-Vallé CA, Roy M, Moulin VJ. Epidermis promotes dermal fibrosis: role in the pathogenesis of hypertrophic scars. *J Pathol*. 2005; 206(1):1-8.
- Kamei Y, Otsuka Y, Abe K. Comparison of the inhibitory effects of vitamin E analogues on melanogenesis in mouse B16 melanoma cells. *Cytotechnol* 2009; 59(3):183-90.
- Bellemare J, Roberge CJ, Bergeron D, Lopez-Vallé CA, Roy M, Moulin V. Epidermis promotes dermal fibrosis: role in the pathogenesis of hypertrophic scars. *J Pathol* 2005;206(1): 1-8.