

## CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA APÓS APLICAÇÃO TÓPICA DE NEBACETIN E GINGILONE EM FERIDAS INFECTADAS. ESTUDO CLÍNICO E HISTOLÓGICO EM RATOS\*

Paulo Sérgio Perri de CARVALHO\*\*  
Gilmar Martins de OLIVEIRA\*\*\*

---

*RESUMO: O objetivo deste estudo foi analisar clínica e histologicamente a ação do Nebacetin e do Gingilone, após aplicações diárias, em feridas infectadas de ratos. Os animais foram sacrificados após 4, 10 e 17 dias pós-operatórios. As peças foram tratadas, coradas em hematoxilina e eosina, analisadas na microscopia óptica e através de observações clínicas. No grupo tratado pelo Nebacetin houve aceleração da cicatrização cutânea em comparação aos grupos do Gingilone e o Controle.*

*UNITERMOS: Cicatrização cutânea; feridas infectadas; Nebacetin; Gingilone.*

---

### INTRODUÇÃO

Nos processos cicatriciais, o tecido de granulação e a epitelização sempre motivaram estudos com a finalidade de esclarecer aspectos da neoformação tecidual, como também para verificar os efeitos de medicação sistêmica ou tópica na evolução do processo cicatricial.

Com relação às medicações tópicas, há uma série de trabalhos com o objetivo de se acelerar a cicatrização por segunda intenção e, a este respeito, alguns autores conseguiram progressos com a aplicação tópica de Glicina<sup>1</sup> e com produto que associa antibiótico e aminoácido<sup>14</sup>. Estes autores julgam que a interferência na cicatrização deve-se à infecção e a perda de proteínas para a produção de novos tecidos<sup>14</sup>.

Para suprir a interferência criada pela infecção, há indicação do uso da Neomicina<sup>6,12</sup>, muito embora outros autores empreguem associações de antibióticos (Neomicina e Bacitracina) e aminoácidos em Dermatologia<sup>7,13,15</sup>, no tratamento de úlceras de estase<sup>9,13</sup> e em feridas cirúrgicas.<sup>8,14</sup>

---

\* Trabalho subvencionado pelo CNPq.

\*\* Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – UNESP – 16015 – Araçatuba – SP.

\*\*\* Bolsista do CNPq – Bolsa de Apoio Técnico à Pesquisa – II.

Além das pesquisas clínicas, foram realizados trabalhos experimentais em feridas cutâneas onde se aplicou associação antibiótico-aminoácido<sup>4</sup>, e em feridas incisais aplicando-se gaze vaselinada e iodoformada<sup>3</sup> e gaze furacinada<sup>4</sup>.

Com o aumento da utilização de drogas naturais, a sua utilização em feridas cutâneas tem sido estudada através de irrigações de extrato hidro-alcoólico de própolis<sup>10</sup> e da aplicação tópica da associação Confrei, Mel e Própolis em comparação ao creme de Calêndula<sup>5</sup>.

Com a finalidade de esclarecer dúvidas e de se comparar ação de medicamentos tópicos em feridas cutâneas contaminadas, julgamos válida a realização do presente trabalho com observações clínicas e histológicas comparativas sobre os efeitos do Nebacetin e do Gingilone.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram utilizados 24 ratos albinos (*Rattus norvegicus, albinus* Wistar), machos, com peso entre 160/220 gramas.

Após anestesia geral com Pentobarbital sódico (Fontoura Wyeth S.A.) foi feita depilação na superfície dorsal do rato e, a seguir, foram realizadas 2 (duas) demarcações de 1 cm de diâmetro na pele dorsal, sendo uma no lado direito e uma no esquerdo. Posteriormente, através de incisão, foram removidas a pele das duas regiões demarcadas.

A ferida cirúrgica foi mantida em contato com o meio ambiente por um período de 24 horas para possibilitar a contaminação do campo. De todos os espécimes foi colhido material para cultura para comprovar a presença da infecção.

Para o tratamento (24 horas após a remoção da pele), foi padronizado o lado esquerdo como controle vaselina e, no direito, foram realizados tratamento com aplicação de Nebacetin e de Gingilone. O tratamento se repetiu a cada 24 horas durante todo período experimental.

Os animais foram observados clinicamente e, em grupo de quatro, sacrificados por inalação de éter sulfúrico decorridos 4, 10 e 17 dias pós-operatórios.

As peças foram removidas cuidadosamente, incluindo-se a pele adjacente à ferida, e fixadas em formalina a 10%; após o processamento laboratorial, as lâminas foram coradas pela hematoxilina e eosina para estudo morfológico.

## RESULTADOS CLÍNICOS

Os animais (4 animais para cada grupo) foram observados clinicamente, sendo as feridas medidas, em milímetros, decorridos 4, 10 e 17 dias pós-operatórios (Fig. 1, 2, 3 e, 4).

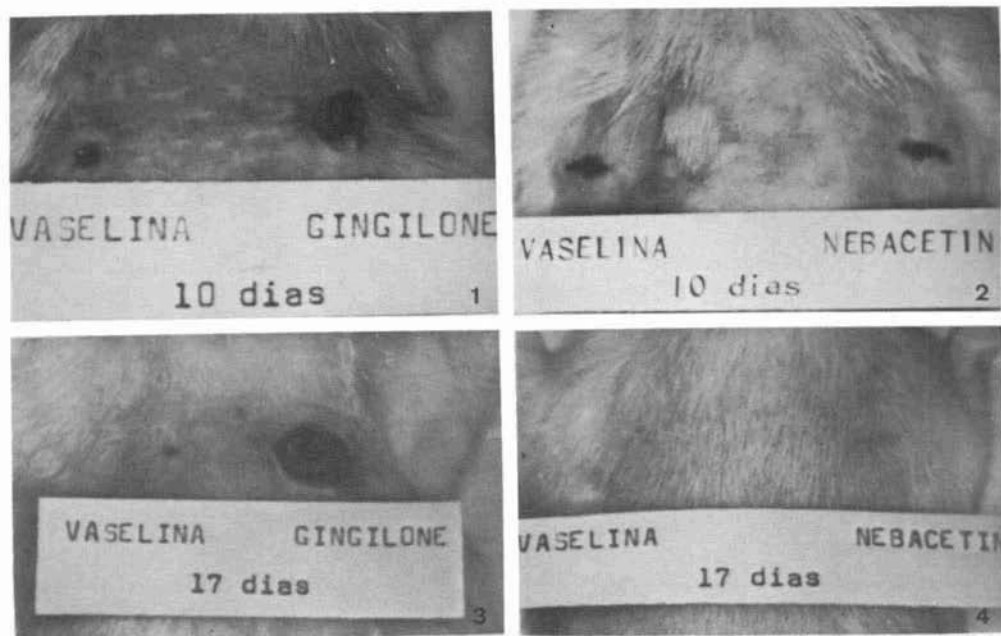


FIG. 1 - Aspecto clínico das feridas cutâneas.

FIG. 2 - Aspecto clínico das feridas cutâneas.

FIG. 3 - Aspecto clínico das feridas cutâneas.

FIG. 4 - Aspecto clínico das feridas cutâneas.

Os resultados obtidos, em média, foram os seguintes:

**TABELA 1 - Grupo - Vaseline - Gingilone**

Dias	Pós-imediato		4		10		17	
	Vasel.	Gig.	Vasel.	Ging.	Vasel.	Ging.	Vasel.	Ging.
4	10	10	9,6	9,7				
10	10	10			2,7	7,2		
17	10	10					0	2,7

Obs.: as medidas foram feitas em milímetros, medindo-se o diâmetro das feridas, e adotando-se a média aritmética dos resultados clínicos encontrados.

**TABELA 2 – Grupo – Vaselina – Nebacetin**

Dias	Pós-imediato		4		10		17	
	Vasel.	Neb.	Vasel.	Neb.	Vasel.	Neb.	Vasel.	Neb.
4	10	10	10,1	9,7				
10	10	10			2	1		
10	10						0	0

Obs.: as medidas foram feitas em milímetros, medindo-se o diâmetro das feridas, e adotando-se a média aritmética dos resultados clínicos encontrados.

## RESULTADOS HISTOLÓGICOS

### 4 dias

#### *Lado Controle (Vaselina)*

O tecido epitelial mostra solução de continuidade porém com indícios de proliferação epitelial nas bordas da ferida cirúrgica (Fig. 5).

O tecido conjuntivo superficial exhibe infiltrado inflamatório agudo severo com predominância de polimorfonucleares neutrófilos, sendo que o tecido conjuntivo profundo apresenta proliferação fibroblástica e capilar com presença de inúmeros linfócitos e histiócitos.

#### *Lado Tratado (Gingilone)*

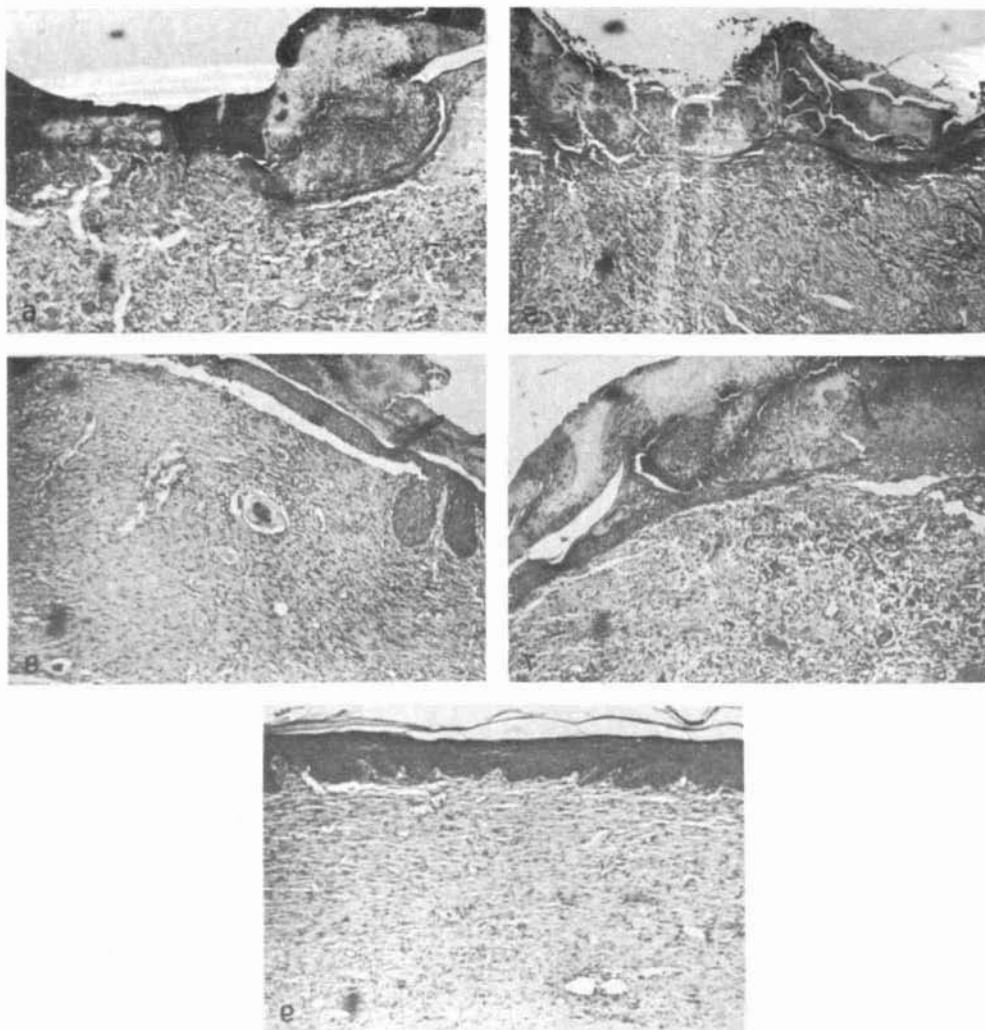
O tecido epitelial mostra uma solução de continuidade, com indícios de neoformação epitelial nas bordas da ferida (Fig. 6), mais adiantada do que no grupo controle.

O tecido conjuntivo exhibe um infiltrado inflamatório agudo moderado com predominância de polimorfonucleares neutrófilos, e o tecido conjuntivo profundo exhibe proliferação fibroblástica e capilar intensa.

#### *Lado Tratado (Nebacetin)*

O tecido epitelial mostra-se com solução de continuidade e com início de proliferação epitelial nas bordas da ferida (Fig. 7).

O tecido conjuntivo adjacente exhibe infiltrado inflamatório agudo moderado com predominância em polimorfonucleares neutrófilos.



- FIG. 5 - Vaselina - 4 dias - Início de proliferação epitelial nas bordas da ferida - H.E. 100 X  
 FIG. 5 - Gingilone - 4 dias - Início de proliferação epitelial nas bordas da ferida, mais acentuada que no grupo controle. H.E. 85 X  
 FIG. 7 - Nebacetin - 4 dias - Início de proliferação epitelial, mais adiantada que os outros grupos. H.E. 90 X  
 FIG. 8 - Vaselina - 10 dias - Tecido epitelial recobrendo totalmente a ferida. H.E. 70 X  
 FIG. 9 - Vaselina - 10 dias - Tecido conjuntivo profundo exibindo grande deposição de fibras colágenas. H.E. 80 X

A faixa de tecido necrótico é menos espessa na camada superficial com relação aos outros grupos.

O tecido conjuntivo profundo exhibe neoformações fibroblástica e capilar intensa.

## 10 dias

### *Lado Controle (Vaselina)*

Em alguns espécimes, o tecido epitelial recobre totalmente a ferida cirúrgica, sendo que em um espécime apenas a definição da camada basal não era evidente (Fig. 8), porém em alguns casos havia ainda solução de continuidade na camada epitelial.

O tecido conjuntivo superficial nos espécimes que apresentavam maior atraso, exibiu proliferação capilar intensa com presença de fibroblastos com raras células inflamatórias, sendo que o tecido conjuntivo profundo exibiu grande deposição de fibras colágenas com os fibroblastos apresentando uma maior organização (Fig. 9).

### *Lado Tratado (Gingilone)*

O tecido epitelial apresenta solução de continuidade, com proliferação epitelial desenvolvendo-se abaixo da crosta.

O tecido conjuntivo superficial exibe camada de tecido necrótico apenas na área em que não ocorre a epitelização (Fig. 10), sendo que as neoformações fibroblástica e capilar em todo o restante de sua extensão é intenso, exibindo alguns linfócitos e histiócitos.

O tecido conjuntivo profundo está com menor quantidade de células e maior quantidade de fibras colágenas, demonstrando maturação.

### *Lado Tratado (Nebacetin)*

Em todos os espécimes a epitelização apresenta-se completa, o tecido conjuntivo adjacente exibe grande quantidade de fibroblastos porém com distribuição paralela à superfície do epitélio (Fig. 11) e nas regiões profundas observa-se grande deposição de fibras colágenas.

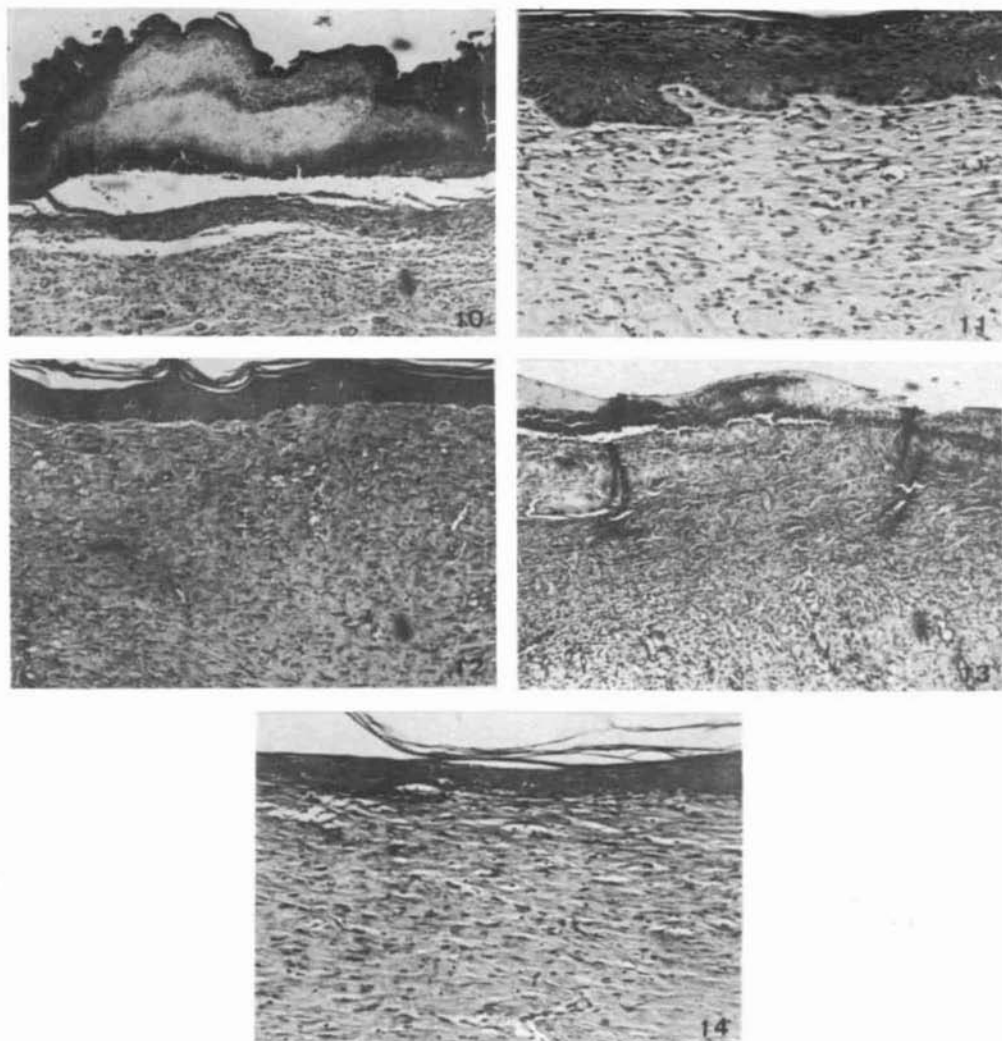
## 17 dias

### *Lado Controle (Vaselina)*

O tecido epitelial mostra características definidas recobrando totalmente a ferida em todos os espécimes, com raras células inflamatórias tanto no tecido conjuntivo superficial como profundo (Fig. 12), havendo uma maior organização dos fibroblastos dispondo-se paralelamente à superfície com evidência de grande deposição de fibras colágenas.

### *Lado Tratado (Gingilone)*

O tecido epitelial apresenta solução de continuidade embora a proliferação epitelial continue o seu desenvolvimento sob a camada da crosta da ferida (Fig. 13).



- FIG. 10 - Gingilone - 10 dias - Tecido conjuntivo superficial exibindo camada de tecido necrótico na área sem epiteliação. H.E. 90 X
- FIG. 11 - Nebacetin - 10 dias - Disposição paralela dos fibroblastos no tecido conjuntivo superficial e neoformação epitelial. H.E. 250 X
- FIG. 12 - Vaselina - 17 dias - Tecido epitelial recobrendo totalmente a ferida. H.E. 120 X
- FIG. 13 - Gingilone - 17 dias - Tecido epitelial com solução de continuidade. H.E. 90 X
- FIG. 14 - Nebacetin - 17 dias - Organização e maturidade tecidual do tecido conjuntivo profundo. H.E. 250 X

O tecido conjuntivo superficial, principalmente o encontrado sob o tecido necrótico, apresenta-se desorganizado com grande número de fibroblastos e capilares neoformados.

O tecido conjuntivo profundo exibe deposição de fibras colágenas.

### *Lado Tratado (Nebacetin)*

O tecido epitelial mostra-se definido e o tecido conjuntivo superficial com grande quantidade de fibras colágenas dispostas paralelamente, demonstrando em toda extensão da área reparada organização e maturidade tecidual (Fig. 14).

## DISCUSSÃO

Muito embora NEIDLE *et alii*<sup>11</sup> tenham afirmado que os agentes tópicos são indicados basicamente para o tratamento de infecções fúngicas superficiais do tegumento, de membranas das mucosas ou administração local de antibióticos para infecções oftálmicas, eles são largamente utilizados para o tratamento de feridas cutâneas infectadas visando combater os microorganismos e acelerar sua cicatrização.

Desta maneira, com o objetivo de analisar clinicamente a evolução do processo cicatricial e, histologicamente, a reação inflamatória provocada pelos medicamentos, realizou-se a comparação entre o Nebacetin e o Gingilone.

Os resultados obtidos demonstraram uma concordância entre os resultados clínicos e os histológicos.

Nos resultados histológicos foi possível observar desde os tempos pós-operatórios iniciais que o grupo tratado pelo Nebacetin apresentou neoformação tecidual, desde a fase de proliferação fibroblástica e capilar até a fase de epitelização, mais organizada em comparação aos grupos-controle e do Gingilone.

CARVALHO & OKAMOTO<sup>2</sup>, após aplicação tópica da associação antibiótico-aminoácidos, e CARVALHO *et alii*<sup>5</sup> observaram aceleração do reparo da ferida à semelhança dos resultados obtidos no presente trabalho.

Porém, no grupo tratado com o Gingilone houve um atraso significativo na cicatrização da ferida cutânea mesmo em comparação ao grupo-controle, o que leva à dedução de sua ação irritante aos tecidos em reparação.

Este fato pode estar ligado à própria composição dos medicamentos testados pois o Nebacetin apresenta associação da neomicina à bacitracina e o Gingilone da neomicina à hidrocortisona.

A associação neomicina-bacitracina é bastante útil, pois, enquanto o espectro do primeiro antibiótico abrange microorganismos grampositivos e negativos, o segundo atua principalmente sobre os grampositivos e ocorre ação sinérgica entre a bacitracina e a neomicina<sup>12</sup>.

Os estádios mais avançados da neoformação tecidual, com formação mais precoce de fibras colágenas no grupo do Nebacetin, podem ser atribuídos a um maior efeito antimicrobiano do medicamento<sup>12</sup>.

Assim, os resultados deste trabalho são compatíveis com os dados fornecidos por trabalhos experimentais realizados por outros investigadores<sup>2,5</sup>, em que se utilizaram outros tipos de medicamentos tópicos.

As observações clínicas vêm se somar aos resultados histológicos demonstrando que o Nebacetin foi superior ao Gingilone e à Vaselina, que serviu como controle, e confirmar o atraso provocado pelo Gingilone em comparação à própria Vaselina.



Dentro das condições experimentais deste trabalho, não foi possível concluir se houve a sensibilização ou reação alérgica dos medicamentos empregados, como NEIDLE *et alii*<sup>11</sup> afirmam.

Porém é necessário que simultaneamente à aplicação tópica de medicamentos antimicrobianos seja realizada antibioticoterapia sistêmica, evitando-se a criação de resistência bacteriana devido aos agentes tópicos não apresentarem concentrações inibitórias na sede da infecção<sup>11</sup>.

## CONCLUSÕES

- 1) Em comparação ao grupo-controle, houve aceleração da cicatrização cutânea no grupo tratado pelo Nebacetin.
- 2) O grupo tratado pelo Gingilone mostrou atraso na cicatrização em comparação ao grupo controle.
- 3) Do ponto de vista histológico, o Gingilone mostrou-se mais irritante em comparação ao grupo controle.
- 4) O Nebacetin acelerou a neoformação tecidual em comparação aos grupos da Vaselina e do Gingilone.

---

CARVALHO, P. S. P. & OLIVEIRA, G. M. – Cutaneous cicatrization after topic application of Nebacetin and Gingilone on infected wound of skin. Clinical and histological study in rats. *Rev. Odont. UNESP, São Paulo, 19: 75-84, 1990.*

*ABSTRACT: It was performed a study to examine the cutaneous cicatrization of infected wound of skin after daily topic application of Nebacetin and Gingilone. Following clinical observations the animals were sacrificed after 4, 10 and 17 post-operative days. The pieces were treated, analyzed, in an optical microscope. The topic application of Nebacetin showed to be more efficient in the epithelial reparation comparatively to the Gingilone and control group.*

*KEY-WORDS: Cutaneous cicatrization; infected wound; Nebacetin; Gingilone.*

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRONNER, H. & FARGEL, H. – Local therapy with aminoacetic acid. *Munch med. Wschr, 93: 602, 1951.*
2. CARVALHO, A. C. P. & OKAMOTO, T. – Cicatrização cutânea após aplicação tópica da associação antibióticos-aminoácidos. Estudo clínico e histológico em ratos. *Ars Cvrandi Odont, 4: 27-33, 1977.*
3. CARVALHO, A. C. P.; OKAMOTO, T.; CALLESTINI, E. A.; SANCHES, M. G.; CARVALHO, P. S. P. – Reactions of subcutaneous connective tissue and incised soulds to strips of petrolatum or iodoform gauzes. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba, 7: 145-51.*

4. CARVALHO, A. C. P.; OKAMOTO, T.; CALLESTINI, E. A.; SANCHES, M. G.; SAAD-NETO, M. – Reação do tecido conjuntivo subcutâneo e de feridas incisais em contacto com gaze furacinada. Estudo histológico. *Rev. bras. Pesq. Méd. Biol*, 12: 17-23, 1979.
5. CARVALHO, L. P. – Dermatite por contacto por medicamentos. *Folha méd.* (Brasil), 51: 427, 1965.
6. CARVALHO, P. S. P.; TAGLIAVINI, D. G.; TAGLIAVINI, R. L. – Cicatrização cutânea após aplicação tópica de creme de Calêndula e da associação de Confrei, Própolis e Mel em feridas infectadas. Estudo clínico e histológico em ratos. (Em publicação – 1989).
7. DORMANNS, H. H. – Local treatment of skin diseases and septic wounds with a new preparation of antibiotics and amino acids. *Zf Allgemeinmed*, 48: 80, 1972.
8. JANSCH, H. & AHRENS, L. – The clinical applications of Cicatrex in surgery. *Zf Allgemeinmed*, 50: 501, 1974.
9. LESLIE, G. – Combined antibiotic and amino acid therapy in the treatment of atasis ulcers. *Scot med. J.*, 6: 85, 1961.
10. MAGRO-FILHO, O. – *Reparação de alvéolo dental e de ferida cutânea após irrigação com solução de Própolis. Estudo histológico em ratos.* Araçatuba, Fac. Odont. Araçatuba – UNESP, 1988. (Dissertação Mestrado)
11. NEIDLE, E. A.; KROEGER, D. C.; YAGIELA, J. A. – *Farmacologia e terapêutica para dentistas* – Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983.
12. RAPHAEL, A. Emprego tópico dos antibióticos em dermatologia, *In: LACAZ, C. A. – Antibióticos.* São Paulo, Editorial Prociencx, 1965.
13. ROSENKRÄNZER, R. – Dermatological agent amino acids for external application. *Arzt. Prax*, 24: 253, 1972.
14. STOCKHAUSEN, G. & FELBIER, R. – Local treatment of external lesions with amino acids and antibiotics. *Medsche Mschr Stuttg*, 26: 225, 1972.
15. WOLF, S. – Cicatrex, a new preparation for local wound treatment. *Therapiewoche*, 22: 2.832, 1972.

Recebido para publicação em 08.09.1989