

Terapia combinada com mel de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) e ácido ascórbico para úlceras venosas¹

Mariano del Sol Calderon²
Carolina Schencke Figueroa³
Jessica Salvo Arias⁴
Alejandra Hidalgo Sandoval⁵
Felipe Ocharan Torre⁶

Objetivo: avaliar o efeito clínico de tratamento tópico com mel de Ulmo associado à administração oral de ácido ascórbico em pacientes portadores de úlceras venosas. Método: estudo quantitativo descritivo longitudinal. Um total de 18 pacientes adultos, ambos os sexos, clinicamente diagnosticados com úlcera venosa em diferentes estágios e com duração de 13 meses em média, foram avaliados pelo período de um ano. A aplicação tópica diária de mel de Ulmo foi realizada de acordo com a norma técnica de tratamento avançado combinada com o consumo diário de 500 mg de ácido ascórbico. O instrumento usado para monitoramento foi a tabela de avaliação de úlceras venosas. Resultados: cicatrização completa foi observada em 100% das úlceras venosas. Não foram observados sinais de complicação tais como alergias ou infecção. Conclusão: o tratamento proposto apresentou resultados clínicos excelentes na cicatrização das úlceras venosas. Além de favorecer o debridamento, o mel não é aderente, é fácil de aplicar e remover, e é de fácil aceitação por parte dos usuários. Os resultados descritos geraram uma linha investigativa no tratamento de feridas crônicas.

Descritores: Úlcera Varicosa; Mel; Ácido Ascórbico; Terapia Combinada.

¹ Apoio financeiro da Universidad de La Frontera, Temuco, Chile, processo nº DI13-0044.

² PhD, Professor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³ Doutoranda, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Bolsista da Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁴ MSc, Professor Assistente, Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

⁵ Enfermeira, Hospital Makewe-Pelale, Temuco, Chile.

⁶ Parteiro, Hospital Makewe-Pelale, Temuco, Chile.

Correspondência:

Mariano del Sol Calderon
Universidad de La Frontera
Av. Francisco Salazar 001145
Region de La Araucania, Temuco, Chile
E-mail: mariano.delsol@ufrontera.cl

Copyright © 2015 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial (CC BY-NC).

Esta licença permite que outros distribuam, editem, adaptem e criem obras não comerciais e, apesar de suas obras novas deverem créditos a você e ser não comerciais, não precisam ser licenciadas nos mesmos termos.

Introdução

A úlcera vascular tem repercussões em diferentes áreas pois além de afetar a saúde, pioram a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores. Essas lesões evoluem lentamente por tempo indeterminado e recorrências podem se estender por meses ou anos. São predominantemente do tipo venosa, com lesão única, exsudativa, extensa, limitando as funções dos indivíduos com repercussões em nível multidimensional⁽¹⁾. Esse tipo de lesão leva o paciente a ausentar-se do trabalho, a aposentar-se precocemente, gera gastos com o tratamento prolongado, com grande impacto na qualidade de vida das pessoas acometidas. A alta prevalência de úlceras venosas tem impacto significativo nos recursos da saúde. Estima-se que o manejo de úlceras venosas utilize de 1% a 3% do orçamento anual em países com sistema de saúde desenvolvido. O gasto no Chile em 2008 foi de bilhões de pesos⁽²⁾.

Os curativos para o tratamento de feridas crônicas em meio úmido foram desenvolvidos na década de 1960 (APCAH) iniciando uma carreira vertiginosa no processo de investigação que descreve clinicamente vários tratamentos, fatores de crescimento, a aplicação de microcorrente⁽³⁾, e o uso de plasma rico em plaquetas para a cicatrização de úlceras crônicas em membros inferiores⁽⁴⁾.

Por outro lado, o interesse em terapias complementares tem aumentado nos últimos anos, o que levou à investigação de produtos tradicionalmente conhecidos como favoráveis à cicatrização de úlceras venosas. Vários artigos relatam a rapidez e eficiência na cicatrização de feridas tratadas com mel, além de seu baixo custo. Estudos têm reintroduzido o seu uso no tratamento de feridas analisando suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e cicatrizantes⁽⁵⁻⁷⁾. O mel polifloral tem demonstrado eficácia no tratamento de queimaduras, úlceras por pressão e feridas⁽⁸⁻⁹⁾. Atualmente, têm sido desenvolvidos curativos à base de mel de Manuka, proveniente da Nova Zelândia (Bio18+Manuka Honey, Medihoney® y L-Mesitran®) enquanto que o uso de extrato de mel unifloral de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) foi patenteado no Chile como bactericida e fungicida⁽¹⁰⁾.

Sabe-se que o ácido ascórbico é um fator essencial para o processo de regeneração uma vez que promove a proliferação de fibroblastos, a síntese de ADN e metabolismo mitocondrial, e estimula o desenvolvimento da membrana basal reduzindo a contração da ferida⁽¹¹⁻¹²⁾. Tem-se estudado a ação da vitamina C administrada por via oral na cicatrização de feridas em cobaias. Os

resultados mostraram que a vitamina C oral melhorou a colagenização da lesão quando os animais do grupo de controle (sob condições normais mas sem dose extra de vitamina) foram comparados⁽¹³⁾. Foi verificada a ação da vitamina C oral em feridas de ratos, mostrando que sua administração aumentou o nível de hidroxiprolina tecidual, melhorando a cicatrização e nível de resistência tecidual⁽¹⁴⁾.

Existem poucos estudos demonstrando o efeito sinérgico do mel de Ulmo associado ao ácido ascórbico. Este efeito foi verificado experimentalmente pelo nosso grupo de pesquisa em queimaduras tipo B em cobaias (*Cavia porcellus*), observando histologicamente seus efeitos regenerativos⁽¹⁵⁾. Este estudo demonstrou que o uso isolado de mel de Ulmo diminui a possibilidade da infecção, inflamação e edema, alcançando uma cicatrização mais rápida. No entanto, a formação de tecido de granulação, ativação de fibroblastos, formação de lâmina basal e queratinização foram mais rápidas e de melhor qualidade quando a terapia foi associada ao ácido ascórbico.

É necessário destacar o papel de enfermeiros responsáveis por este tratamento e que devem estar capacitados para cuidar de pacientes com feridas, o que implica o uso de um critério padrão para o tratamento e avaliação da evolução das lesões. Para atender esses critérios, desde 2000, tornou-se relevante no Chile a incorporação ministerial de uma série de diretrizes clínicas para o manejo e tratamento de feridas e úlceras⁽²⁾, para atender a necessidade de formação de instrutores especializados. Segundo o artigo N°113 do Código de Sanitário Chileno⁽¹⁶⁾ e a Norma Geral Administrativa N°19, "o manejo da atenção deve estar a cargo de um(a) enfermeiro(a) com formação e competência técnica", soma-se que essa especialização deve se dar em instituições autorizadas à fornecer tal formação, sejam estas fundações ou universidades.

Diante do problema apresentado, o objetivo principal deste estudo foi realizar uma avaliação clínica do efeito do tratamento com mel Ulmo e vitamina C administrado oralmente a pacientes com úlceras venosas.

Método

Desenho do estudo e seleção de pacientes.

Este estudo é parte do projeto DIUFRO DI13-0044, desenvolvido no Hospital Intercultural de Makewe, Padre Las Casas, Região da Araucanía, Chile entre janeiro de 2012 e dezembro de 2012. Foram incluídos no estudo 18 pacientes atendidos pelo programa de tratamento

ambulatorial trissemanal, ambos os sexos, com 64 anos de idade em média, com lesão há 13 meses em média e que foram diagnosticados clinicamente como pacientes com úlcera venosa secundária à insuficiência venosa superficial não tratada pelo médico cirurgião do hospital que prescreveu o tratamento. Os pacientes permaneceram hospitalizados por se tratar de área rural de difícil acesso. Os mesmos apresentaram as seguintes doenças crônicas: os pacientes com úlceras venosas (UV) tipo 1 apresentaram hipertensão arterial (HA). Dos pacientes com UV tipo 2: um reportou diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) e dois reportaram HA. Para aqueles com UV tipo 3: um reportou DM-2 e cinco HA. Dos pacientes com UV tipo 4: um apresentou DM-2 e dois apresentaram HA. Do total dos pacientes, três apresentaram DM-2 e doze apresentaram HA.

O Diagrama de Avaliação estabelecido pela Diretriz Clínica de manejo integrado avançado de úlcera venosa⁽²⁾ foi usado para classificar os seguintes parâmetros: aspecto da úlcera, extensão, profundidade, quantidade de exsudato, necrose ou esfacelo, tecido de granulação, edema, dor e pele ao redor. As possibilidades de úlceras em complexidade crescente são: úlcera Tipo 1 (10-15 pontos), Tipo 2 (16-21 pontos) Tipo 3 (22-27 pontos) e Tipo 4 (28-40 pontos).

O formulário de consentimento informado foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Serviço de Saúde de Araucanía, Sul do Chile, (Protocolo Nº 1121). O tratamento foi iniciado após consentimento dos pacientes. Cada paciente incluído no programa passou por anamnese e exame clínico que evidenciou a principal localização dessas úlceras que incluiu as regiões ântero lateral interna e supramaleolar da perna. A extensão da úlcera naqueles pacientes com UV tipo 4 era de borda circular. De todos pacientes admitidos com úlcera venosa, 61% tinha infecção localizada.

A análise melissopalínológica do mel de Ulmo que foi selecionado para esse estudo apresentou 91% de pureza, determinado como mel unifloral de Ulmo de acordo com a norma chilena NCh 2981.Of 2005.

Uma vez que o paciente era selecionado, o protocolo era aplicado de acordo com as normas técnicas do tratamento de feridas do Ministério de Saúde do Chile. Um registro digital da úlcera foi obtido no começo do tratamento e, quando necessário, implementado controle adequado de infecção bacteriana. O tratamento consistiu de aplicação tópica do mel de Ulmo e consumo oral diário de 500 mg de ácido ascórbico. Todos os pacientes apresentaram função renal adequada. O protocolo de tratamento incluiu também manejo do edema por elastocompressão simples

e posição venosa, hidratação oral diária de dois litros de água e hidratação da pele com creme dermatológico neutro sem álcool. Após a cicatrização das lesões e finalização do tratamento se realizou um controle do paciente no sexto mês em regime ambulatorial. Os principais critérios para avaliar a ferida incluíram: presença de edema e eritema da pele adjacente, presença de tecido de granulação, e necrose ou esfacelo, aplicando a tabela de avaliação de úlceras venosas a cada três semanas.

Durante o tratamento cada paciente recebeu "Educação no autocuidado e medidas de prevenção de recorrências." As sessões de tratamento foram realizadas diariamente até a cicatrização completa das úlceras. Essas ações foram realizadas por enfermeira especialista no manejo integral de pacientes com feridas.

A apresentação e análise dos resultados se baseou em estatística descritiva, médias e percentagens, registros em planilha Excel e apresentação em tabela de contingência.

Resultados

As úlceras venosas de todos os pacientes incluídos no estudo alcançaram cicatrização completa. Nenhuma complicação tais como alergia, aumento da lesão ou infecção, foi observada nos pacientes tratados com o protocolo proposto. Os pacientes internados com infecção localizada reportaram média 5 de dor subjetiva de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) sem relação direta com a aplicação de mel; a dor cedeu juntamente com o processo infeccioso.

Cinco pacientes apresentaram recidiva de úlcera após o período do seguimento com um tempo médio de aparecimento da úlcera após seis meses. A causa principal foi a não aderência às medidas de prevenção de recorrências após alta hospitalar. O tempo de cicatrização, segundo a classificação de úlcera venosa é indicada na Tabela 1. Todas as lesões formaram ilhotas e epitelização que levou à cicatrização.

Tabela 1 – O tempo médio de cura (dias) para cada tipo de úlcera venosa (UV) com tratamento à base de mel de Ulmo de uso tópico e administração oral de ácido ascórbico. Hospital Intercultural de Makewe, Padre Las Casas, Região da Araucanía, Chile, 2012

Classificação UV	n	Média (dias)	DP
Tipo 1	2	20	0.89
Tipo 2	3	24	0.77
Tipo 3	8	45	1.1
Tipo 4	5	60	0.96

As Figuras 1 e 2 apresentam imagens do tratamento feito à base de mel de Ulmo e ácido ascórbico de uma paciente com úlcera venosa (UV) tipo 3. A lesão tinha aproximadamente 1 ano. Vinte dias após o tratamento, esfacelo diminuiu 50%. No final do tratamento, após um mês da alta do paciente, 100% da área estava reepitalizada, sem edema adjacente. As figuras 3 e 4 apresentam imagens do tratamento

à base de mel de Ulmo e vitamina C de um paciente com úlcera venosa (UV) tipo 3. Ao final do tratamento, com alta hospitalar de um mês, apresentou área 100% reepitalizada. Todos os pacientes tratados apresentaram um mecanismo de cicatrização por segunda intenção, com cicatrização de acordo com protocolo estabelecido, não sendo necessário recorrer à enxertos dermoepidérmicos.

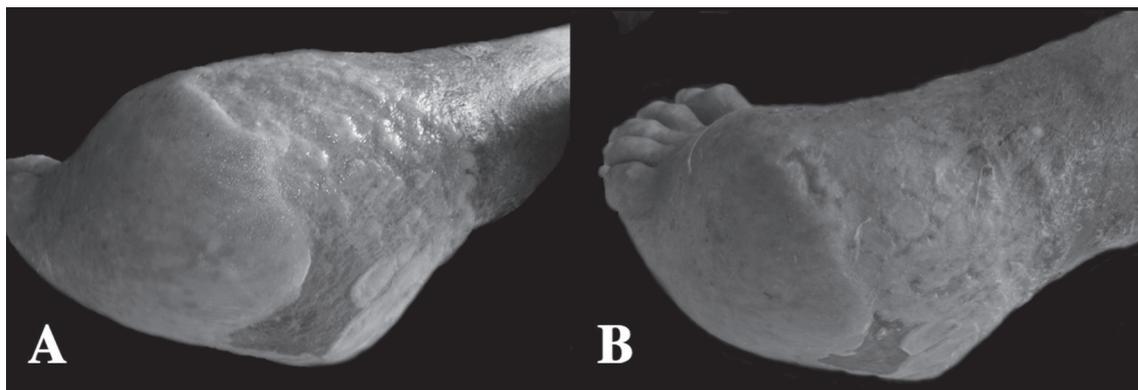


Figura 1 - Tratamento com mel de Ulmo e ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 em paciente do sexo feminino. A. Ferida inicial apresentava esfacelo maior que 75%, tecido de granulação menor que 25%, e edema adjacente (++) . B. Ferida depois de 20 dias de tratamento, esfacelo menor que 50%, tecido de granulação de 50%, edema adjacente (+), e pontes de granulação e epitelização.



Figura 2 - Fase final do tratamento com mel de Ulmo e ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 em paciente do sexo feminino. Lesão completamente reepitalizada sem formação de edema adjacente.

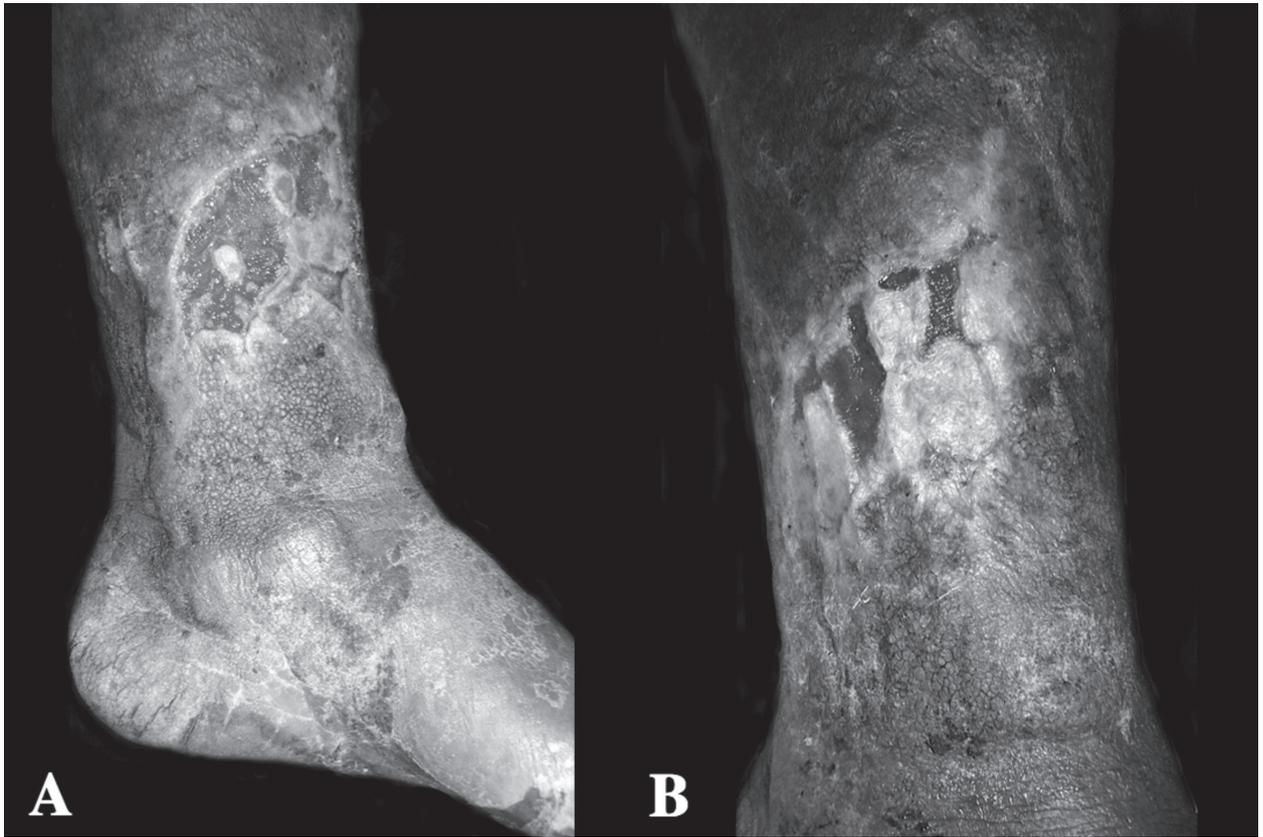


Figura 3 - Tratamento com mel de Ulmo e ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 em paciente do sexo masculino. A. Ferida inicial apresentou processo infeccioso com exsudado moderado, tecido adjacente à úlcera edematoso e inflamado. B. Terceira semana de tratamento, úlcera com amplas pontes de epitelização, tecido granular sem infecção, pele adjacente com diminuição do processo inflamatório.



Figura 4 - Fase final do tratamento com mel de Ulmo e ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 em um paciente do sexo masculino. Lesão 100% reepitelizada

Discussão

As úlceras venosas são uma condição comum que representam um desafio terapêutico, uma vez que provocam incapacidade e conseqüente diminuição da qualidade de vida. Além disso, incidem no consumo de recursos fornecidos pelo sistema de saúde. O problema mencionado acima leva à busca de soluções em terapias que tenham um custo-benefício eficiente. Nossa experiência mostrou que o tratamento com mel de Ulmo e vitamina C oral estimula a formação de tecido de granulação e a proliferação de tecidos adjacentes à úlcera, reduzindo a formação de edema com diminuição no nível de bactérias no local. Desta forma, conseguiu-se rápida cicatrização de boa qualidade, sendo também eficaz no cuidado da pele adjacente.

Os tratamentos de úlceras venosas devem ter bom debridamento da ferida de modo a permitir a formação de tecido de granulação e conseqüente epitelização. Existem vários métodos de debridamento incluindo autolítico, químico, mecânico e cirúrgico. Neste estudo, o uso de mel de Ulmo mostrou excelente resultados no debridamento autolítico de úlceras venosas. A ação do mel favorecendo debridamento possivelmente se deve à ativação de proteases e metaloproteinasas, que podem ser ativadas por processos de oxidação juntamente com a inibição de serina, auxiliando desta forma no debridamento de feridas⁽¹⁷⁾.

Não foram observados sinais de infecção nos pacientes estudados. Outros tratamentos como por exemplo auto-enxerto, apresentam uma taxa de infecção que chega à 3%⁽¹⁸⁾. Para alcançar esta ação antibacteriana são importantes osmolaridade, acidez e a presença de fitoquímicos. Além disso, a enzima glicose oxidase presente no mel é ativada catalisando uma lenta geração de H₂O₂, inibindo o crescimento bacteriano. Esta capacidade varia nos diferentes tipos de mel. Os principais açúcares dos diferentes tipos de mel em geral são frutose e glicose, com 20% de umidade, proteínas, vitaminas e enzimas; com trinta e cinco minerais, lipídios e flavonoides além de outros elementos, entre os quais germicida e inibina que atuam como antibióticos naturais⁽¹⁹⁾. O mel proveniente da árvore Manuka (*Leptospermum spp.*) seria o mais efetivo se comparado com o tratamento com Hidrogel, que demonstrou excelente efeito antibacteriano⁽²⁰⁾. No entanto, estudos comparando o mel de Manuka e o mel de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) demonstraram que o último tem melhor efeito antibacteriano para espécies como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas*

aeruginosa⁽²¹⁾. Dentro deste grupo de pacientes tratados foram incluídos diabéticos, hipertensos e pacientes com feridas infectadas, condições que não constituíram motivo de exclusão ou implicação na cicatrização de feridas tratadas, uma vez que estas enfermidades foram controladas e estabilizadas clinicamente.

Não foram encontradas evidências indicando qual é a melhor opção para o tratamento tópico de úlceras venosas. A maioria dos autores concordam sobre os benefícios do mel na cicatrização de feridas, apresentando evidências estatísticas de sua superioridade em termos de tempo de cicatrização, quando comparado a outros produtos⁽²²⁾. Estudos sugerem que a alternativa ideal é uma cobertura simples, de baixo custo, não aderente e de boa aceitação pelos pacientes⁽²³⁾, propriedades atendidas pelo tratamento proposto à base de mel de Ulmo e vitamina C. A capacidade antioxidante do mel de abelha foi verificado, além de ativar a linha monocítica com conseqüente liberação de citocinas, fator tumoral alfa e interleucinas⁽²⁴⁾. Se os benefícios do ácido ascórbico, como seu alto poder antiinflamatório, estimulação direta da síntese das fibras de colágenos e aumento em quatro vezes da proliferação de fibroblastos⁽²⁵⁾, forem somados à essas qualidades do mel, podemos inferir que estamos potencializando o tratamento à base de mel com o consumo diário dessa vitamina.

Conclusão

O tratamento proposto atendeu à finalidade clínica esperada segundo os objetivos previstos e de acordo com literatura consultada. Esta terapia evidenciou excelentes resultados na cicatrização completa de feridas de pacientes portadores de úlceras venosas em todos os seus tipos, com uma média de 37 dias de recuperação; período pequeno se comparado ao tempo documentado para tratamentos convencionais. O mel de Ulmo combinado com ácido ascórbico pode ser considerado uma substância ideal para o tratamento de feridas crônicas como úlceras venosas, já que o mel apresenta propriedades antibacterianas, favorece debridamento, não é aderente, é fácil de aplicar e remover, e bem aceito pelos pacientes por ser indolor e neutralizante de odores.

É importante destacar que a obtenção de uma cicatrização mais rápida e adequada das úlceras venosas foi favorecida pela aplicação de um protocolo de técnica de tratamento, com monitoramento de posição de repouso venoso, controle de edema por elastocompressão e hidratação da pele adjacente à úlcera, que como um todo

integram parte do manejo do cuidado de enfermagem realizado por enfermeira especialista no tratamento de feridas, além de plano educacional de autocuidado baseado na prevenção de recorrências, o que tornou possível o sucesso do tratamento dessas lesões. Finalmente, os resultados clínicos descritos geraram uma linha de investigação histológica no tratamento de feridas crônicas com uma terapia alternativa de mel de Ulmo combinada com ácido ascórbico.

Referências

1. Malaquias SG, Bachion MM, Sant'Ana SMSC, Dallarmi CCB, Junior RDSL, Ferreira PS. Pessoas com úlceras vasculogénicas em atendimento ambulatorial de enfermagem: estudo das variáveis clínicas e sociodemográficas. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(2):302-10.
2. Fundación e Instituto Nacional de heridas. Manejo integral avanzado de la úlcera venosa. Santiago, Chile; 2011.
3. Korelo RIG, Valderramas S, Ternoski B, Medeiros DS, Andres LF, Adolph SMM. La aplicación de microcorriente como tratamiento en las úlceras venosas: un estudio piloto. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012;20(4):753-60.
4. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-de-Cubas L. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(6):597-604.
5. Dunford CE, Hanano R. Acceptability to patients of a honey dressing for non healing venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2004;13(5):1-5.
6. Gethin G, Cauman S. Manuka honey vs. Hydrogel-a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2008;18:466-74.
7. Ghaderi R, Afshar M, Akhbarie H, Golalipour MJ, Ghaderi R, Afshar M. Comparison of the efficacy of Honey and Animal Oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *Int J Morphol*. 2010;28(1):193-8.
8. Aykut M, Eroglu S, Karacaoglan N, Akan M, Akoz T, Yildirim S. Use of honey as an adjunct in the healing of split-thickness skin graft donors site. *Dermatol Surg*. 2003; 29(2):168-72.
9. Estrada H, Gamboa M, Chaves C, Arias M. Evaluación de la actividad antimicrobiana de la miel de abeja contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus niger*. *Evaluación de su carga microbiológica*. *Arch Latin Nutr*. 2005;55(2):167-71.
10. Montenegro G, Ortega X, inventores. Usos del extracto de miel unifloral de ulmo como bactericida y fungicida. Patente: WO/2011/057421. 19-05-2011.
11. Rasik A, Shucla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int J Exp Pathol*. 2000;81(4):257-63.
12. Boyce ST, Supp AP, Swope VB, Warden GD. Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane in vitro, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):565-72.
13. Krámer GM, Fillios LC, Bowler EC. Ascorbic acid treatment on early collagen production and wound healing in the guinea pig. *J Periodontol*. 1979;50(4):189-92.
14. Kamer E, Recai HU, Gunogan O, Diniz G, Ortac R, Olukman M. Effect of ascorbic acid on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Wounds*. 2010; 22(2):27-31.
15. Schencke C, Salvo J, Veuthey C, Hidalgo A, del Sol M. Cicatrización en quemaduras tipo AB-B utilizando miel de ulmo asociada a vitamina C oral. *Int J Morphol*. 2011;29(1):69-75.
16. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Código Sanitario. D.F.L. Nº725/67. Santiago: Diario Oficial; 1968.
17. Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care*. 1999; 8(8):415-8.
18. Cambolor-Santervás L, Meana-Infesta A, Llanesa-Coto JM, Vaquero-Lorenzo F, Gómez-Llames S, López-García D, et al. Tratamiento de úlceras vasculares crónicas con equivalentes cutáneos obtenidos mediante ingeniería tisular. *Angiología*. 2003;55(1):21-33.
19. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *J Appl Microbiol*. 2002;93(5):857-63.
20. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hidrogel-a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2009;18(3):466-74.
21. Sherlock O, Dolan A, Athman R, Power A, Gethin G, Cowman S, et al. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Alternat Med*. 2010;10(1):47.

22. Morris C. The use of honey in wound care and the Mesitran product range. *Wounds UK*. 2008;4(3):84-7.
23. Borges EL, Caliri MHL, Haas VJ. Systematic review of topic treatment for venous ulcers. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007;15(6):1163-70.
24. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*. 2003;21(5):242-7.
25. Burke K. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(3):149-55.