

# Impiego di prodotti biologici nel processo di guarigione delle lesioni cutanee

Viviana Nebbioso,<sup>1</sup> Giuseppe Nebbioso,<sup>2</sup> Francesco Petrella,<sup>3</sup> Daniele Naviglio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche Università degli Studi di Napoli Federico II; <sup>2</sup>Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Centro;

<sup>3</sup>Azienda Sanitaria locale Napoli 3 Sud, Italia

## RIASSUNTO

La ricerca nel settore chimico e tecno-farmacologico ha permesso l'utilizzo di dispositivi medici a base di prodotti biologici nelle diverse fasi del processo di riparazione tissutale delle ferite acute e croniche. L'olio di neem e di iperico, l'aloe vera, gli acidi grassi essenziali vengono applicati sulla lesione solo dopo aver rimosso il tessuto non vitale e in assenza di biofilm e/o infezione. Il miele, invece, viene impiegato nella fase del debridement grazie alle sue proprietà biologiche-naturali e alla capacità di richiamare acqua dai tessuti circostanti la lesione permettendo così il distacco del tessuto non vitale dal letto di lesione (debridement autolitico). In presenza di biofilm o infezione della lesione il solo debridement indicato è quello chirurgico. Lo studio ha valutato la possibilità di utilizzare le proprietà autolitiche del miele su lesioni anche in presenza di biofilm o infezione locale, dimostrando come tale utilizzo sia possibile specie nei pazienti in cui il debridement chirurgico è controindicato.

Corrispondenza: Giuseppe Nebbioso, Azienda Sanitaria Napoli 1 Centro, Italia.  
Tel.: 3332440871  
E-mail: giuseppe.nebbioso@gmail.com

Parole chiave: miele medicale; debridement autolitico; biofilm; riparazione tissutale; lesioni cutanee.

Conflitto di interessi: gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Disponibilità di dati e materiali: tutti i dati analizzati in questo studio sono disponibili nel presente articolo.

Approvazione etica e consenso alla partecipazione: questo studio è conforme a quanto stabilito dalla dichiarazione di Helsinki del 1964, riveduta nel 2013. I pazienti coinvolti in questo studio hanno fornito il loro consenso alla partecipazione.

Consenso alla pubblicazione: nella pubblicazione non sono presenti dati sensibili quali quelli previsti dall'articolo 9 del GDPR.

Ricevuto: 30 gennaio 2023.  
Accettato: 9 marzo 2023.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2023  
Licensee PAGEPress, Italy  
Italian Journal of Wound Care 2023; 7(1):95  
doi:10.4081/ijwc.2023.95

## Introduzione

La ricerca nel settore chimico e tecno-farmacologico ha permesso l'utilizzo di dispositivi medici a base di prodotti biologici nelle diverse fasi della wound bed preparation.

Con il termine Wound Bed Preparation (WBP) si indica l'insieme delle procedure di gestione di una ferita con l'obiettivo di rimuovere gli ostacoli al processo di riparazione e accelerare i processi endogeni di guarigione. Cardine della WBP è il T.I.M.E. acronimo che comprende le procedure da applicare nella gestione terapeutica della lesione.

Prodotti di derivazione biologica possono essere utilizzati nelle diverse fasi del T.I.M.E.<sup>1</sup>

L'olio di neem e di iperico, l'aloe vera, gli acidi grassi essenziali e il miele sono utilizzati nella gestione delle Lesioni Croniche Cutanee (LCC).

Alcuni di questi prodotti, l'olio di neem e di iperico, l'aloe vera, gli acidi grassi essenziali vengono applicati sulla lesione solo dopo aver rimosso i fattori di ostacolo alla guarigione come la presenza di tessuto non vitale, la presenza di biofilm o infezione.

Il miele può essere utilizzato in presenza di tessuto non vitale grazie alla sua azione di debridement sul fondo di lesione.

L'asportazione del tessuto non vitale dal fondo di lesione (debridement) è un atto fondamentale nel processo di riparazione tissutale.

Il tessuto non vitale fornisce un ottimo substrato per la crescita batterica, aumenta il rischio di infezione, prolunga la fase infiammatoria, ritarda la progressione alla fase proliferativa, ostacola la neoangiogenesi e costituisce

una barriera meccanica alla contrazione e impedisce la riepitelizzazione.<sup>2</sup>

L'asportazione del tessuto non vitale può essere effettuata attraverso diverse metodologie di debridement: chirurgico, meccanico, autolitico, enzimatico, biologico.

La scelta della tipologia del debridement è influenzata da diversi parametri: il setting assistenziale, la tipologia della lesione, lo stato della lesione, l'esperienza dell'operatore e le condizioni del paziente.

In relazione al debridement che si vuole utilizzare si possono scegliere diversi dispositivi medici: idrogel e idrocolloidi nel debridement autolitico, le collagenasi in quello enzimatico, le larve di *Lucilia Sericata* in quello biologico.

L'utilizzo del miele può essere inquadrato come un debridement "bio-autolitico" in relazione alle sue proprietà biologiche-naturali e alla capacità di richiamare acqua dai tessuti circostanti la lesione permettendo così il distacco del tessuto non vitale.

È ben noto che in presenza di biofilm o infezione della lesione il solo debridement indicato sia quello chirurgico ma, in questo studio, si è voluto valutare la capacità del miele di espletare un debridement sul fondo di lesione anche in ulcere infette tenendo conto delle proprietà antibatteriche del miele.<sup>3</sup>

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la possibilità di usare il miele nel processo di debridement della lesione anche in presenza di segni di carica batterica significativa.

## Materiali e Metodi

Sono stati arruolati 19 pazienti affetti da lesioni ulcerative cutanee di eziologia diversa: venosa, decubito e iatrogena per un totale di 25 lesioni, avendo 6 pazienti più lesioni.

Delle 25 lesioni, due lesioni erano da pressione, localizzate ai talloni mentre le due iatrogene erano localizzate alla piega del gomito e al terzo superiore di gamba in corrispondenza della cresta tibiale.

La presenza di segni clinici locali di aumento della carica batterica o di biofilm non sono stati criteri di esclusione.

Per la diagnosi di infezione locale (biofilm) sono stati valutati i seguenti segni clinici: la mancata progressione dei margini della ferita, un eccesso di essudato sieroso- corpu-

scolato e un tessuto di granulazione friabile, spesso sovrabbondante e di colore rosso brillante.

Sono state escluse lesioni a genesi ischemica per le quali si è optato per l'invio a centri di chirurgia vascolare per una possibile rivascolarizzazione.

Sono state incluse nello studio lesioni che secondo lo score di Falanga, in relazione alla presenza di tessuto di granulazione e tessuto non vitale, appartenevano alle classi D (assente), C (meno del 50%), B (tra 50 e < del 100%) (Tabella 1).

Delle 25 lesioni trattate, in base al Falanga score, 12 venivano classificare come D, 10 come C e 3 come B.

Le lesioni con segni obiettivi di infezione localizzata/biofilm erano 12.

La procedura di medicazione ha previsto la detersione della lesione e della cute perilesionale con soluzione a base di Poliesanide e Betaina, l'applicazione sul fondo di lesione di gel a base di miele medicale (Figura 1) o medicazione



Figura 1. Applicazione del miele sul fondo di lesione.



Figura 2. Medicazione in alginato e miele.

Tabella 1. Lesioni esaminate e score di Falanga.

Score	Granulazione	Tessuto non vitale	Essudato	N. ulcere
A	100%	Assente	-	-
B	50-99%	+	Parzialmente controllato	3
C	<50%	+	Non controllato	10
D	Assente	+	-	12

costituita da miele più alginato (Figura 2), protezione dei margini perilesionali con crema all'ossido di zinco al 10%, medicazione secondaria eudermica non aderente e garza sterile nelle lesioni dove è stato applicato il gel.

Il miele utilizzato nello studio è stato quello derivato dal *Leptospermum*, noto come miele di Manuka, in diverse tipologie di preparazione: gel contenete miele al 100%, gel contenente miele all'80% e 20% di cera d'api, medicazione in alginato di calcio e miele.

La medicazione è stata eseguita ogni 24 ore mentre la valutazione della lesione, secondo il Falanga score ogni 7 giorni.

Nelle ulcere a genesi venosa è stato confezionato un bendaggio compressivo multistrato, multicomponente con bende a corta estensibilità.

## Risultati

Mediante l'applicazione del miele di Manuka sul letto di lesione è stato possibile ottenere la scomparsa del tessuto non vitale in 22 lesioni (88%) (Figura 3, 4 e 5). Nelle re-



Figura 3. Lesione biofilmata.



Figura 4. Applicazione di medicazione in alginato e miele.

stanti tre lesioni (12 %) il trattamento è stato interrotto per la comparsa di bruciore non tollerato dal paziente.

## Discussione

Sostanze biologicamente attive, naturali sono sempre più utilizzate nel trattamento delle lesioni cutanee acute e croniche.

Alcuni di questi come olio di Neem e *Hypericum Perforatum* vengono utilizzati, grazie alle loro proprietà biologiche per stimolare la proliferazione cellulare una volta ottenuto il debridement della lesione.<sup>4</sup>

Le proprietà rigeneranti di questi elementi sarebbero legate ad un componente, l'iperforina, importante principio attivo promotore della guarigione delle ferite, grazie alla sua azione sui fibroblasti, sulla proliferazione e differenziazione dei cheratinociti

La fase proliferativa del processo di riparazione cellulare è preceduta da una in cui è necessario procedere al debridement della lesione per preparare il letto di lesione.<sup>5</sup>

Il debridement è un momento fondamentale del processo di riparazione tissutale e fa riferimento alla rimozione del bioburden dal letto della ferita, dai margini e dalla cute perilesionale.<sup>6</sup>

La scelta del debridement deve tener conto del setting assistenziale, del letto di lesione, della condizione della cute perilesionale, della soglia di dolore del paziente, della condizione emotiva e delle condizioni generali del paziente.<sup>7</sup>

Il debridement enzimatico è eseguito nei pazienti con ferite in cui lo sbrigliamento chirurgico non è un'opzione disponibile o è controindicato come nei pazienti che fanno uso di anticoagulanti.

Lo sbrigliamento enzimatico con collagenasi è una delle tecniche più comunemente utilizzata nella pratica clinica.

Nel debridement autolitico vengono utilizzati prodotti



Figura 5. Applicazione di prodotto costituito da 80% di miele associato a cere e oli naturali.

aventi una doppia modalità di azione: possono donare acqua alle ferite disidratate o richiamare liquidi dai tessuti circostanti.

Gli idrogel e gli idrocolloidi hanno un effetto idratante che porta al rigonfiamento del tessuto necrotico e della patina di fibrina, facilitandone il distacco.

Altri prodotti esplicano un effetto autolitico attraverso la possibilità di richiamare liquidi dal tessuto circostante grazie all'elevato contenuto di zuccheri che favorisce il bilanciamento dei liquidi (idratazione) da un'area a concentrazione maggiore ad un'area più asciutta.<sup>8</sup>

I fluidi vengono richiamati in superficie dai tessuti più profondi e questo effetto osmotico aiuta a ridurre l'edema (stato infiammatorio) permettendo contemporaneamente una rimozione efficace dei tessuti devitalizzati.

In genere questa metodologia è controindicata in presenza di carica batterica significativa capace di ritardare e/o bloccare la riparazione tissutale.

Infatti la continua presenza di microorganismi virulenti porta ad una risposta infiammatoria massiccia e persistente con l'aumento di citochine ad attività proteasica, che unito alla ridotta attività dei fattori di crescita contribuisce a danneggiare l'organismo ospite attraverso una competizione per la disponibilità di ossigeno, rilascio tossine, causa di necrosi locale.

Il debridement enzimatico, con collagenasi, o autolitico, con idrogel e idrocolloidi, è controindicato nelle lesioni con carica batterica elevata e significativa in quanto richiede un tempo più lungo rispetto al debridement chirurgico, molto più rapido.

In molte situazioni, come nei pazienti che assumono anticoagulanti o in setting assistenziali particolari, il debridement chirurgico non è proponibile per cui ci si trova in una situazione di stallo.

Nelle suddette situazioni è possibile utilizzare prodotti a base di miele grazie alle sue proprietà antibatteriche, antinfiammatorie e antiossidanti.<sup>9</sup>

L'utilizzo del miele per il debridement autolitico anche in presenza di carica batterica significativa è dovuta alla presenza di fattori batteriostatici e battericidi.

L'attività antibatterica dei mieli è legata a diversi elementi. Il pH del miele può limitare e inibire la crescita di microrganismi. Il grado di pH, compreso tra 3,2 e 4,5, dipende dagli acidi organici, dagli ioni inorganici, come fosfato e cloruro, dai minerali ionizzati e dalla sua fonte botanica (nettare e melata).<sup>10</sup> Un pH alcalino (compreso fra 6.2 e 7.8) favorisce la proliferazione batterica. Il pH acido, al contrario, inibisce la crescita microbica, stimola l'azione battericida dei macrofagi, riduce l'attività della proteasi, aumenta l'attività dei fibroblasti e attiva fattori di crescita come TGF- $\beta$ .<sup>11</sup>

L'attività antibatterica del miele viene ulteriormente potenziata dalla presenza di perossido di idrogeno, lisozima, acidi fenolici, metilglucosale e defensina 1.<sup>12</sup>

La formazione del perossido di idrogeno è determinata dai livelli relativi di glucosio ossidasi, enzima che ossida il glucosio in acido gluconico e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>13</sup> Il perossido di idrogeno è responsabile della produzione di radicali liberi, che causano danni ossidativi alle pareti cellulari batteriche.

L'enzima catalasi può determinare il blocco dell'attività del perossido d'idrogeno in quanto lo scinde in ossigeno e acqua. L'attività antibatterica viene comunque sostenuta grazie alla presenza del metilglucosale (MGO).

La concentrazione di metilglucosale che oscilla tra 100mg/kg) e 900mg/Kg determina la maggiore o minore attività antibatterica e immunomodulante.<sup>14</sup>

La Defensina, si lega alla membrana dei microrganismi bersaglio sotto forma di pori multimerici portando alla lisi della cellula bersaglio, inibendo, inoltre, la sintesi di RNA, DNA e proteine.<sup>15</sup>

L'attività antibatterica del miele è stata dimostrata diverse patogeni umani, tra cui *Escherichia Coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*.<sup>16</sup>

Proprio in considerazione dell'attività antibatterica del miele sono state incluse nello studio lesioni con segni clinici di biofilm e infezione locale, supportati da studi che hanno dimostrato l'inibizione della crescita batterica utilizzando dischi di miele impregnati o incorporando miele in piastre di agar.<sup>17</sup>

La tipologia del tessuto non vitale e la quantità di essudato hanno influenzato la nostra scelta nella tecnica e nei prodotti utilizzati.

Nelle lesioni con escara secca, ipoessudanti è stato applicato sulla lesione un gel contenete 100% di miele completamente idrofilo.

Nelle lesioni con fibrina e/o slough è stato utilizzato un prodotto costituito da 80% di miele associato cere e oli naturali tali da dare maggiore viscosità al prodotto.

In presenza di lesioni molto essudanti è stata utilizzata una medicazione costituita miele e fibra di alginato di calcio, capace quest'ultimo di garantire una migliore gestione dell'essudato.

In tutte le lesioni il margine e la cute perilesionale è stato protetto con crema all'ossido di zinco al 10%.

Nelle lesioni con applicazione del gel è stata poi applicata una medicazione secondaria non aderente, eudermica più garza sterile.

Nelle lesioni in cui è stata scelta il dispositivo medico monouso costituito da miele e alginato di calcio, nessuna medicazione secondaria è stata applicata.

In 22 lesioni il debridement della lesione è stato portato a termine. Nelle lesioni con segni clinici di infezione locale è stata osservata una riduzione e progressiva scomparsa degli stessi.

Questo risultato è da mettere in relazione alla capacità del miele di penetrare nel biofilm e svolgere un'azione battericida sui microorganismi presenti sul letto di lesione.<sup>18,19</sup>

Tre pazienti hanno interrotto il trattamento per la comparsa di bruciore non sopportabile.

È noto come l'uso di prodotti delle api per la produzione di cosmetici e medicinali può comportare il verificarsi di reazioni allergiche. L'allergia al miele è molto rara ma a volte provoca una reazione di ipersensibilità IgE-mediata.<sup>20</sup>

## Conclusioni

Le caratteristiche organiche-biologiche del miele ne permettono l'utilizzo nelle diverse fasi del T.I.M.E.

Nello studio proposto si è valutata la sua efficacia nella preparazione del letto di lesione anche in casi con segni clinici locali di biofilm ed aumento significativo della carica batterica.

Non è stato obiettivo dello studio valutare l'efficacia del miele nella fase proliferativa ma in letteratura sono pubblicati molti studi che supportano l'efficacia del miele nella gestione delle ferite legati al miglioramento della granulazione e riepitelizzazione considerando l'attività antinfiammatorie e antiossidanti.<sup>21</sup>

L'uso del miele è, dunque, una terapia topica a basso costo con un importante potenziale di guarigione delle lesioni croniche cutanee in relazione alla sua attività di debridement, antinfiammatoria e immunostimolante.

## Referenze

- Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-52
- Baharestani M. The clinical relevance of debridement. In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds). *The clinical relevance of debridement*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 1999.
- Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds). *The clinical relevance of debridement*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 1999.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11:S1-28.
- Sibbald RG, Elliott JA, Persaud-Jaimangal R, et al. Wound Bed Preparation 2021. *Adv Skin Wound Care* 2021;34:183-95.
- Strohal R, Dissemond J, Jordan O'Brien J, et al. EWMA Document: debridement. *J Wound Care* 2013;22:S1-5.
- Beitz JM. Wound debridement: treatment options and care considerations. *Nurs Clin North Am* 2005;40:233-49.
- Chaiken N. Pressure ulceration and the use of Active Leptospermum honey for debridement and healing. *Ostomy Wound Management* 2010;56:12-14.
- Abuda Z, Zerdan I, Kalalo I, et al. The antibacterial activity of Moroccan bee bread and bee pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. *Ris J Microbiol* 2011;6:376-38
- Pita-Calvo C, Vázquez M. Differences between honeydew and blossom honeys: A review *Trends Food Sci Technol* 2017;59:79-87.
- Gethin G. Understanding the significance of surface pH in chronic wounds. *WOUNDS UK* 2007;3. Available from: <https://www.wounds-uk.com/journals/issue/11/article-details/the-significance-of-surface-ph-in-chronic-wounds-1>
- Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Opinioni contemporanee sul meccanismo dell'azione antimicrobica del miele. *Postep Fitoter* 2017;4:290-7.
- Bang LM, Bunting C, Molan PC. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *J Altern Complement Med* 2003;9:267-73.
- Mavric E, Wittmann S, Barth G, Henle T. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Mol Nutr Foods Res* 2008;52:483-9.
- Minden-Birkenmaier BA, Bowlin GL. Modelli a base di miele nella guarigione delle ferite e nell'ingegneria tissutale. *Bioingegneria* 2018;5:46
- Visavadia BG, Honeysett J, Danford MH. Medicazione al miele di Manuka: un trattamento efficace per le infezioni croniche delle ferite. *Br J Maxillofac Surg* 2006;44:38-41.
- Karayil S, Deshpande SD, Koppikar GV. Effect of honey on multidrug resistant organisms and its synergistic action with three common antibiotics. *J Postgrad Med* 1998;44:93-6.
- Merckoll P, Jonassen TØ, Vad ME, et al. Bacteria, biofilm and honey: a study of the effects of honey on 'planktonic' and biofilm-embedded chronic wound bacteria. *Scand J Infect Dis* 2009;41:341-7.
- Maddocks S, Lopez M, Rowlands R, Cooper R. Manuka honey inhibits the development of *Streptococcus pyogenes* biofilms and causes reduced expression of two fibronectin binding proteins. *Microbiology (Reading, England)* 2012;158:781-90.
- Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Allergenne oddziannlywanie miodu na organizm człowieka. [Effetti allergici del miele sul corpo umano.] *Pasieka* 2011;6.
- Tomblin V, Ferguson LR, Han DY, et al. Potential pathway of anti-inflammatory effect by New Zealand honeys. *Int J Gen Med* 2014;7:149-58.