



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

ANDRÉIA FREITAS DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DA *Caesalpinia
ferrea* (tul.) Martius (Jucá) EM LESÕES CUTÂNEAS DE
CAPRINOS**

**MOSSORÓ -RN
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANDRÉIA FREITAS DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DA *Caesalpinia ferrea* (tul.) Martius (Jucá) EM LESÕES CUTÂNEAS DE CAPRINOS

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Jael Soares Batista - UFERSA.

Mossoró-RN
2008

ANDRÉIA FREITAS DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DA *Caesalpinia ferrea* (tul.) Martius (Jucá) EM LESÕES CUTÂNEAS DE CAPRINOS

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

APROVADA EM: ___/___/___.

Banca Examinadora:

Dr. Jael Soares Batista

UFERSA – Mossoró (RN)

Orientador

Dr. Carlos Iberê Alves Freitas

UFERSA – Mossoró (RN)

Co-Orientador

Dr. Francisco Barros Barbosa

UERN - Mossoró (RN)

Conselheiro

**A pessoa mais importante da minha vida:
minha mãe, Maria Elisa. Obrigada pelo
incentivo!**

DEDICO

A DEUS!

**Lembra-te do teu criador nos dias da tua
mocidade, antes que venham os maus
dias, e cheguem os anos os quais dirás:
não tenho neles prazer.**

OFEREÇO

“Se no fim ficarmos decepcionados,
ou se formos traídos, ou até mesmo
quando ninguém mais parecer
reconhecer o que somos, há uma
fonte inesgotável de esforço e
estímulos positivos, que sempre e
com muito orgulho levanta nossa
bandeira pessoal, então ficamos
curados, pois os sofrimentos se
transformaram em experiência e
aprendizado e com isso, tentaremos
de novo”

AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos àqueles que diretamente e indiretamente contribuíram para esta realização:

Á DEUS, por me dar força e paciência para seguir;

Á minha MÃE, por sua coragem e determinação, e principalmente por acreditar em meu potencial;

Ao meu chefe e orientador, Prof. Dr. Jael Soares Batista, por ter me recebido mais uma vez em seu Laboratório, que tem me orientado no caminho certo e ajudado em meu crescimento tanto profissional quanto pessoal;

Ao meu Co-Orientador, Prof. Dr. Carlos Iberê Alves Freitas, pela colaboração, ensinamentos e momentos de descontração;

Ao Professor Francisco Barros Barbosa, por ter aceitado participar da banca de Mestrado.

Aos meus amigos, pela amizade, incentivo, ajuda, pela agradável convivência. Em especial, à minha irmã de coração, Érika de Souza Paiva, pela colaboração na execução desse trabalho, pela presença nos momentos mais difíceis e, principalmente, pelo amor fraterno. Amiga, essa vitória também é sua!!!

Aos colegas da turma do mestrado, em especial Paulo Moisés, Êlika, Jorge, Bruno e Ana Carla;

Ao Médico Veterinário José Maria, que conseguiu os animais para a realização deste trabalho;

Aos colegas de laboratório, Anderson Eufrásio, Yves Jivago, Sílvia Aparecida e Caio Damasceno pela valiosa ajuda na execução deste experimento;

Aos professores do programa de Pós-graduação em Ciência Animal da UFERSA;

Ao pessoal da Citoclínica, Dr. João Bosco e ao Técnico Marcos, pela disponibilidade e ensinamentos na confecção das lâminas;

Aos que contribuíram direta e indiretamente para a conclusão deste trabalho.

À todos muito obrigado!

RESUMO

OLIVEIRA, Andréia Freitas. **Avaliação da atividade cicatrizante da *Caesalpinia ferrea* (tul.) Martius (Jucá) em lesões cutâneas de caprinos.** Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, 2008.

As perdas cutâneas são freqüentes nos animais domésticos, tendo como agravantes diferentes etiologias, a extensão da ferida e os custos com o tratamento. Com o objetivo de avaliar o efeito terapêutico da pomada produzida a partir do extrato em pó de jucá (*Caesalpinia ferrea*) no tratamento de feridas cutâneas, foram utilizados 15 caprinos, nos quais realizaram-se duas falhas cutâneas de 4 cm nas regiões torácicas direita e esquerda, sendo as do hemi-tórax direito dos animais as feridas consideradas controle, as quais receberam aplicação tópica de vaselina estéril e as localizadas no hemi-tórax esquerdo receberam a aplicação tópica da pomada de jucá. O curativo foi efetuado diariamente, aplicando-se 1 ml de cada formulação preconizada no leito de cada ferida em ambos os grupos. As lesões cutâneas também foram submetidas a avaliações clínicas, histopatológicas e microbiológicas. As avaliações clínicas foram realizadas a cada três dias avaliando-se parâmetros como a hiperemia, edema, dor ao toque, hematoma, sangramento após as trocas de curativo, secreção, odor, reação dermatológica, prurido, presença e característica das crostas, coloração e aspecto do tecido de granulação e cicatricial. Observou-se nos grupos a presença de hiperemia e edema circunscritos à lesão até o 3º dia de evolução pós-cirúrgica. Para realização do exame histopatológico, as feridas foram submetidas a biópsias em tempos diferentes (7, 14 e 21 dias) e revelou infiltrado inflamatório, neoangiogênese, fibroblastos e fibras colágenas. As feridas tratadas no 21º dia apresentavam, microscopicamente, completa epitelização, enquanto que as feridas do grupo controle necessitavam de mais tempo para resolução do processo cicatricial. O exame microbiológico foi realizado no momento da produção da ferida, no qual não se observou crescimento bacteriano e no momento das biópsias, identificando-se a presença de *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp, *Providencia* sp., *Enterobacter agglomerans* e *Staphylococcus aureus*.

Palavras-chaves: caprino, cicatrização, *Caesalpinia ferrea*, ferida.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Andréia Freitas. **Evaluation of the *Caesalpinia ferrea* in the healing process of cutaneous wounds in goats.** Dissertation (Master in Animal Science) – Universidade Federal Rural do Semi-Arido, Mossoró-RN, 2008.

The cutaneous losses are frequent in domestic animals, having as aggravating different etiologies, the extension of the wound and the costs with treatment. With the objective of evaluating the therapeutic effect of the ointments of the powdered extract of the *Caesalpinia ferrea* in the treatment of cutaneous wounds, 15 goats were used, in which two cutaneous flaws of the 4 cm were produced in the right and left thoracic area, being the one of the right hemi-thorax considered the control wounds, which received topical application of the vaseline sterile and the one located in the left hemi-thorax that received topical ointment of *Caesalpinia ferrea*. The curative was made daily, applying 1 mL of each formulation at each wound bed in both groups. The cutaneous lesions were also submitted to clinical, histopathological, and the microbiological evaluations. The clinical evaluations were made every three days after the postoperative, being observed the following parameters, in the wound: hyperemia, oedema, pain to touch, bruise presence, bleeding after the changes of the bandage, secretion, smell, dermatological reaction, itch, presence and the characteristics of the crusts, coloration and the aspect of the granulation and cicatricial tissue. It were observed in the groups the presence of hyperemia and circumscribed edema to lesion until the 3rd day of pos-surgical evolution. For accomplishment of the histopathological exam, the wounds were submitted to biopsies in different and previously determined times (7, 14, 21 days) and revealed infiltrated inflammatory cells, neoangiogenesis, fibroblasts and collagens fibers. The treated wounds in 21st day presented microscopically complete epitelization, while the wounds of the group control needed of more some time for resolution of the cicatricial process. The microbiological exam was accomplished in the moment of the wounds production, when bacterial growth was not observed and in the biopsies moments, identifying the presence of *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp, *Providencia* sp., *Enterobacter agglomerans* e *Staphylococcus aureus*.

Key words: goat, cicatrization, *Caesalpinia ferrea*, wound

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fatores de crescimento envolvidos no processo cicatricial de lesões cutâneas 20
(extraído de AUKHIL, 2000).

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

- Figura 1:** Etapas do processo cicatricial de lesões cutâneas. Fonte: *Experts Reviews in Molecular Medicine* ©, 2003. Cambridge University Press. 18
- Figura 2:** Árvore (A), Flor (B), Árvore (C) e fruto (D) de *Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*. Fontes: <http://www.arvores.brasil.nom.br/florin/pferro.htm>; 30
<http://portalamazonia.locaweb.com.br/sites/ervas.htm>

CAPÍTULO I

- Figura 1.** Caprino com curativos com esparadrapo em volta de todo o perímetro da região. 43
- Figura 2.** Evolução das feridas do grupo controle. 48
- Figura 3.** Evolução das feridas do grupo tratado. 48
- Figura 4.** Valor médio (cm²) da área das feridas ao 7º dia (T₁), 14º dia (T₂) e 21º dia (T₃) de evolução pós-cirúrgica. 50
- Figura 5.** Valor médio do percentual de contração (%) da área das feridas ao 7º dia (T₁), 14º dia (T₂) e 21º dia (T₃) de evolução pós-cirúrgica. 51
- Figura 6.** Aspecto histopatológico das feridas ao 7º dia de evolução pós-cirúrgica. 55
- Figura 7.** Aspecto histopatológico das feridas ao 14º dia de evolução pós-cirúrgica. 55

Figura 8. Aspecto histopatológico das feridas ao 14° dia de evolução pós-cirúrgica. 56
HE.

Figura 9. Aspecto histopatológico das feridas ao 21° dia de evolução pós-cirúrgica. 56
HE. A- grupo controle com aumento de X;

Figura 10. Aspecto histopatológico das feridas ao 21° dia de evolução pós-cirúrgica. 57
HE. A- grupo tratado com aumento de X;

SUMÁRIO

Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Figuras	xi
1 Introdução.....	15
2 Revisão de Literatura	17
2.1. Cicatrização	17
2.2. Fitoterapia	24
2.3. <i>Caesalpinia ferrea</i>	27
3 Referências Bibliográficas	29
4. Capítulo 1: Avaliação da atividade cicatrizante da <i>Caesalpinia ferrea</i> (tul.) martius (jucá) em lesões cutâneas de caprinos	39
Resumo	39
Abstract	40
4.1 Introdução.....	40
4.2 Material e Métodos.....	41
4.2.1 Local de Experimento	41
4.2.2 Extração do pó e formulação do produto	41
4.2.3 Animais	42
4.2.4 Grupos Experimentais	42
4.2.5 Produção das feridas	42
4.2.6 Avaliação clínica da lesão	43
4.2.7 Avaliação bacteriológica	44
4.2.8 Procedimentos histológicos	44
4.2.9 Análise morfométrica	45
4.2.10 Análise Estatística	45
4.3 Resultados e Discussão.....	45

4.3.1 Aspecto Clínicos	45
4.3.2 Avaliação da Contração da Ferida	49
4.3.3 Avaliação Bacteriológica	51
4.3.4 Avaliação Histopatológica	53
4.4 Conclusão.....	58
5 Referências Bibliográficas.....	59

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a caprinocultura vem se consolidando como importante alternativa pecuária, principalmente para o pequeno produtor, que emprega mão-de-obra familiar e utiliza produtos regionais e de baixo custo (WANDER et al., 2003). Esta espécie no Nordeste desempenha um importante papel, por esta região concentrar 93,75% do rebanho nacional (FAO, 2006). Entre os fatores que têm colaborado para essa consolidação, destacam-se o preço atrativo do leite, da carne e a produção de peles (VASCONCELOS; VIEIRA, 2002).

No tocante à pele de caprinos, um significativo montante que chegam aos curtumes nordestinos, é considerado impróprio para indústria. Isto se deve principalmente a problemas ligados ao manejo, o qual tem a caatinga como principal suporte forrageiro. Além disso, o abate tardio expõe os animais por um período mais longo à vegetação espinhosa e às cercas de arame farpado. Por outro lado, problemas sanitários causados por lesões decorrentes de linfadenite caseosa, sarna demodécica, e feridas, bem como por processos arcaicos de abate, de esfolagem, conservação, armazenamento e transporte, também interferem na qualidade das peles (SIMPLÍCIO et al., 2004). Portanto maximizar a produção de peles pela qualidade representa um incremento na renda de produtores de caprinos, particularmente pequenos produtores que utilizam a exploração destes animais como subsistência familiar (WANDER et al., 2003).

Por ser a primeira barreira de proteção do organismo contra agentes externos, a pele está sujeita a constantes agressões e sua capacidade de reparação tecidual é de grande importância para a sobrevivência (MOORE; DALLEY, 2001; NOGUEIRA, 2005). Após uma agressão física, química ou biológica, ocorre uma perturbação do equilíbrio entre as células do tecido normal, por essa razão observa-se resposta tissular à injúria que é caracterizada por uma cascata de eventos celulares e humorais que se iniciam com a coagulação e compreendem a inflamação, a proliferação de fibroblastos e o remodelamento, visando o reparo tecidual e a reposição de colágeno (CARDOSO, 2002; CARVALHO, 2002; MEDEIROS et al., 2005).

Como as perdas de pele nos animais são muito freqüentes e oriundas de diferentes causas, é importante diversificar as opções de tratamento a fim de se obter condições

específicas para cada situação. Nesse sentido, o emprego de produtos medicinais de origem natural vem surgindo como alternativa e se deve principalmente à grande tendência da busca por remédios fitoterápicos, vinculadas a fatores socioeconômicos, pois os custos são menores, de manutenção das tradições culturais e a busca de um medicamento com menor efeito colateral (COELHO, 1998; SARANDY, 2007). No entanto, ainda são necessárias muitas pesquisas para atribuir a estes os seus efeitos terapêuticos.

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade, em torno de 15 a 20% do total mundial, com destaque para as plantas superiores, nas quais detém aproximadamente 24% da biodiversidade. Embora o nosso País possua a maior diversidade vegetal do mundo, com cerca de 60.000 espécies vegetais superiores catalogadas (PRANCE, 1977), apenas 8% foram estudadas para pesquisas de compostos bioativos e 1.100 espécies foram avaliadas em suas propriedades medicinais (GUERRA *et al.*, 2001).

Plantas medicinais e outros produtos naturais são recursos terapêuticos amplamente utilizados no auxílio da cicatrização de feridas cutâneas (EURIDES *et al.*, 1998). Cita-se o uso de tintura de confrei (*Symphytum officinale* L.) (CARVALHO *et al.*, 1991), a papaína (SANCHEZ NETO, 1993; NOGUEIRA *et al.*, 2005), a babosa (*Aloe vera*) associada ao própolis (DORNELLES *et al.*, 2002), o açúcar adicionado ao mel (PRATA *et al.*, 1998) a calêndula (*Calendula officinallis*) (FERNANDES, 2003; NETO *et al.*, 1996), extrato aquoso do trigo (*Triticum vulgare*) (MATERA *et al.*, 2002), óleo de girassol (*Helianthus annuus*) (MARQUES *et al.*, 2004), a arnica (*Solidago microglossa* DC) (NETO, 2001), rosa mosqueta (*Rosa aff. rubiginosa*) (MARCHINI *et al.*, 1988).

O jucá (*Caesalpinia ferrea*) é outro exemplar bastante utilizado na medicina popular para tratamento de distúrbios da cicatrização, porém são poucos os trabalhos científicos existentes na literatura respaldando essa terapêutica. Assim, este trabalho tem por objetivo avaliar a atividade cicatrizante dessa planta em lesões cutâneas de caprinos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Cicatrização

A capacidade do corpo de substituir células lesadas ou mortas e de proceder ao reparo dos tecidos após a inflamação é crítica para sobrevivência (COTRAN et al., 2000). Esse processo de reparação pode ocorrer por dois processos distintos: a regeneração que é a substituição do tecido lesado por um tecido semelhante àquele perdido na lesão, ocorre em tecidos com grande potencial mitótico, enquanto que a cicatrização é o processo pelo qual a perda tecidual é substituída por uma cicatriz não funcional (CARVALHO, 2002; MEDEIROS et al., 2005).

A cicatrização de lesões cutâneas é um processo biológico dinâmico bem ordenado, no qual a lesão tecidual acarreta a ruptura e o conseqüente extravasamento do conteúdo de vasos sangüíneos. Este processo é didaticamente dividido nas seguintes fases: hemostasia, fase inflamatória, fase proliferativa ou de granulação e de remodelação da matriz extracelular, como ilustrado na Figura 1 (BRANSKI et al., 2005, SHIMIZU, 2005).

Logo após o tecido ser lesionado, a lesão dos vasos produz sangramento, e a resposta do organismo frente a esse evento é a hemostasia, que se traduz por vasoconstrição e formação de coágulo (FINE; MUSTOE, 2001). O coágulo é uma cobertura primária composta por fibrina que auxilia na aproximação das bordas lesadas e fornece um ambiente para as plaquetas secretarem fatores de crescimento (FCs), citocinas e elementos da matriz extracelular (MEC). Estes mediadores do processo inflamatório recrutam macrófagos e neutrófilos, os quais secretam diversos fatores específicos que orquestram as fases seguintes do processo de reparação tecidual (HOM, 1993; SANTORO; GAUDINO, 2005).

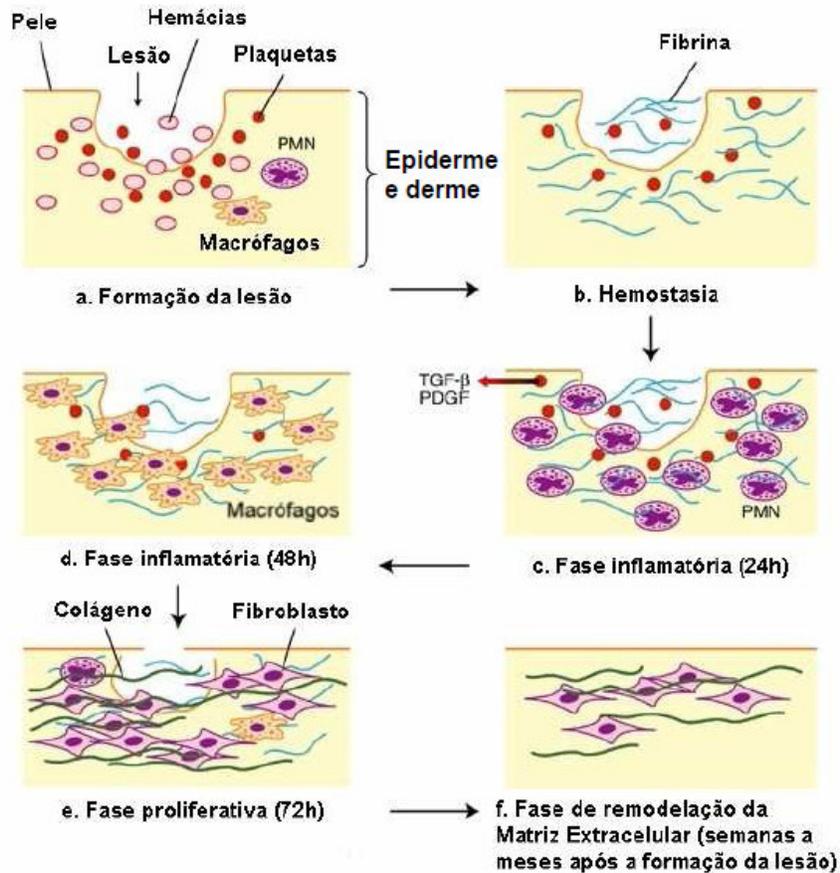


Figura 1: Etapas do processo cicatricial de lesões cutâneas. Fonte: **Experts Reviews in Molecular Medicine**, 2003. Cambridge University Press.

A inflamação atua no sentido de bloquear, diluir ou destruir o agente agressor, substituindo tecido agredido pela regeneração das células parenquimatosas nativas e pelo preenchimento de tecido fibroblástico, reconstituindo e cicatrizando o tecido lesado (MAJNO, 1992) e se traduz por migração celular intensificada através das vênulas e extravasamento de moléculas séricas, anticorpos, complemento e proteínas pelos capilares. Estes eventos são controlados pelo aumento do suprimento sanguíneo, pela vasodilatação e pelo aumento da permeabilidade capilar (CARVALHO, 2002).

Os neutrófilos aderem-se ao local da lesão poucas horas após ocorrer a injúria, através de quimiotaxia por mediadores liberados por plaquetas, células pertencentes ao sistema imune, microrganismos ou ainda devido à ativação do complemento (PARK; BARBUL, 2004; SZPADERSKA; DIPIETRO, 2005). Além de sua função fagocitária, os neutrófilos possuem ação pró-inflamatória pela liberação de citocinas que ativam fibroblastos e

queratinócitos. Caso a ferida não esteja severamente infectada, em poucos dias o número de neutrófilos diminui devido à fagocitose por macrófagos (MARTIN, 1997; WERNER; GROSE, 2003).

Depois de um ou dois dias, monócitos teciduais se infiltram no local da lesão e se diferenciam em macrófagos que participam e concluem o processo inflamatório, realizando um debridamento no local da lesão (SCHÄFFER et al., 1996). O debridamento é facilitado pela fagocitose e pela produção de enzimas como a colagenase e elastase (PARK; BARBUL, 2004; SZPADERSKA; DIPIETRO, 2005).

Os macrófagos possuem função essencial na continuidade do processo cicatricial, por secretarem fatores de crescimento (Tabela 1), promovendo não só a proliferação celular e síntese protéica, como também a produção de componentes da matriz extracelular. Estas células também estimulam a proliferação de linfócitos e liberação de citocinas em resposta a antígenos específicos (IBA et al., 2004; SZPADERSKA; DIPIETRO, 2005). As citocinas liberadas por estas células: Fator de Crescimento Derivados de Plaqueta (PGDF), Fator de Crescimento Transformante β (TGF- β), Fator de Crescimento Epidermal (EGF), Fator de Necrose Tumoral (TNF), Fatores de Crescimento de Fibroblastos (FGF), entre outras, provocam o influxo de neutrófilos, bem como a migração e proliferação de células endoteliais, fibroblastos e células indiferenciadas que começarão a repopular o sítio da lesão (RICHES, 1996; DANTAS, 2000; WERNER; GROSE, 2003). Sob ação destes fatores são mitogênicos e quimiotáticos, as células endoteliais que circundam a lesão migram até esta para formar novos vasos sanguíneos. A interleucina-4 (IL-4), citocina secretada por macrófagos, é também responsável pela formação do tecido conjuntivo (por exemplo, produção de colágeno por fibroblastos) fazendo com que fibroblastos e outras células presentes migrem através das trabéculas de fibrina presentes na lesão (MUTSAERS et al., 1997; BRANSKI et al., 2005).

Tabela 1: Fatores de crescimento envolvidos no processo cicatricial de lesões cutâneas (extraído de AUKHIL, 2000).

Fator de Crescimento	Fonte	Efeito
Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF) 1, 2 e 4	Macrófagos, células endoteliais	Proliferação dos fibroblastos e angiogênese
Fator de Crescimento Transformante- α (TGF- α)	Macrófagos e queratinócitos	Reepitelização
Fator de Crescimento Transformante β 1 e β 2 (TGF- β 1 e β 2)	Plaquetas, macrófagos	Quimiotaxia de fibroblastos e macrófagos; síntese da matriz extracelular; secreção de inibidores de protease
Fator de Crescimento Epidermal (EGF)	Plaquetas	Reepitelização
Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PGDF), isoformas AA, AB e BB.	Plaquetas, macrófagos, queratinócitos	Quimiotaxia de fibroblastos e macrófagos, proliferação de fibroblastos e síntese da matriz
Fator de Crescimento de Queratinócitos (KGF)	Fibroblastos presentes na derme	Proliferação de queratinócitos
Interleucina 1α e β	Neutrófilos	Ativa a expressão do fator de crescimento em macrófagos, queratinócitos e fibroblastos
Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α)	Neutrófilos	Ativa a expressão do fator de crescimento em macrófagos, queratinócitos e fibroblastos

Durante a fase proliferativa observam-se o surgimento do tecido de granulação, reepitelização e contração da ferida, os quais desempenham papéis importantes na cicatrização normal. O processo de proliferação de fibroblastos e a atividade sintética de colágeno são denominados de fibroplasia. A fase fibroplásica é caracterizada ainda por um aumento do número de fibroblastos, os quais iniciam a síntese e secreção de componentes da matriz extracelular, como os glicosaminoglicanos e as fibras colágenas tipo I e III, associadas à proliferação e ao crescimento interno dos capilares (angiogênese) (REGAN e BARBUL, 1994; STEED, 1997; KUMAR et al., 2005).

Com o crescimento centrípeto dos fibroblastos a partir das margens da ferida, observa-se simultaneamente a ocorrência da angiogênese. As células endoteliais no interior dos capilares intactos nas margens da ferida passam através da membrana basal da parede

vascular, mediante a secreção de colagenase e do fator ativador do plasminogênio. Em seguida, essas células migram na direção do espaço ocupado pela ferida, utilizando como substrato a matriz extracelular ali presente. Essas células migratórias diferenciam-se para formar novos tubos capilares, no que resulta a maior parte da neovascularização que ocorre na ferida, sendo secundária a diferenciação das células endoteliais migratórias (CARVALHO, 2002; CARDOSO, 2003).

O estímulo responsável pela angiogênese está relacionado à liberação de diversos fatores solúveis (peptídeos) no local da lesão. Tais fatores de crescimento têm potentes propriedades biológicas de quimioatração e mitogênese demonstradas através de sistemas experimentais *in vitro* e ensaios *in vivo* (FAZIK, 2000; LABRO, 2000).

Como consequência de angiogênese, o tecido conjuntivo (agora denominado tecido de granulação) é formado, recebendo esta denominação devido a sua aparência granular pela presença de inúmeros capilares (WERNER; GROSE, 2003).

O tecido de granulação pode ser compreendido como uma matriz friável de fibronectina, colágeno e ácido hialurônico, onde está embebida uma densa população de macrófagos e fibroblastos, associada a vasos sanguíneos neoformados (MUTSAERS et al., 1997). São vários os fatores responsáveis pela formação do tecido de granulação. Embora os fatores de crescimento desempenhem um papel crucial na migração e diferenciação das células necessárias à formação desse tecido, os macrófagos presentes na ferida e as plaquetas capturadas no trombo são, provavelmente, os principais contribuintes para o processo (CARVALHO, 2002).

Os fibroblastos infiltrados na área da lesão desempenham, nesse momento, dois papéis significativos: 1, produzir e depositar grande quantidade de elementos da MEC, principalmente fibras colágenas do tipo I e III, que aumentam a força tênsil da lesão, contribuindo para o fechamento da lesão (CARVALHO, 2002); 2, diferenciar-se em miofibroblastos, cuja função primordial é neoformação dermal e contração das margens da ferida, alinhando-se a elas e unindo-as (THOMAS et al., 1995, MOULIN et al., 2000; GOMATHI et al., 2003). Os miofibroblastos foram inicialmente identificados como um fibroblasto modificado que possuía características de uma célula muscular lisa, através de microscopia eletrônica no tecido de granulação de feridas cicatrizadas (DESMOULIÈRE; CHAONNIER; GABBIANE, 2005). A conversão de fibroblastos em miofibroblastos é

realizada por fatores de crescimento como o TGF- β 1, expressando α -actina do músculo liso e tornando-se células musculares lisas capazes de realizar grandes forças contráteis (MARTIN, 1997).

Outro evento importante nesse período é a reepitelização, iniciada pela migração de células epiteliais (queratinócitos), desde as margens da ferida (CARVALHO, 2002). Na pele íntegra, os queratinócitos estão ligados à membrana basal, porém quando ocorre a lesão cutânea, estas células se locomovem através de contração dos filamentos de actinmiosina e se inserem nos novos complexos de adesão (MARTIN, 1997).

Concomitantemente à migração, as células sofrem alterações fenotípicas específicas, como a retração dos tonofilamentos intracelulares, dissolução dos desmossomos intercelulares e formação de actina citoplasmáticos na periferia (CARVALHO, 2002; EHRLICH; DIEZ, 2003). Tais alterações liberam as células da membrana basal subjacente e das células epiteliais adjacentes, dando-lhes a capacidade de movimentar-se lateralmente.

As células migram sobre uma matriz extracelular provisória, quando a superfície da ferida está umedecida e bem oxigenada, ocorrendo a migração epitelial com maior rapidez (CARVALHO, 2002). O processo de reepitelização é estimulado pelo EGF, TGF α e pelo fator de crescimento de queratinócitos, ocorrendo logo após a ruptura da epiderme, pelo movimento dos queratinócitos da margem da lesão sobre a matriz provisória do tecido de granulação (THOMAS et al., 1995, WERNER; GROSE, 2003).

Se uma escara (crosta) está por cima da ferida, as células migratórias promovem uma dissecação entre a matriz e os restos celulares suprajacentes, mas o processo sofre certo atraso. Tão logo a reepitelização se tenha completado por toda a superfície da ferida, as células epiteliais reverterem ao seu fenótipo normal, a membrana basal é reconstituída pelo novo epitélio, e hemidesmossomos e desmossomos são reformados (CARVALHO, 2002).

A remodelação da cicatriz normalmente se inicia por volta da terceira semana após o trauma e persiste por meses ou anos. Esta fase se caracteriza por modificações no tecido conjuntivo, sobretudo da matriz extracelular, como a ação de enzimas proteolíticas que metabolizam o excesso de ligações mais estáveis entre as fibras protéicas para ganho de uma maior resistência mecânica na ferida, e por último há uma diminuição da vascularização (FINE; MUSTOE, 2001).

A princípio, o colágeno é depositado sobre a fibronectina de maneira aleatória; dependendo da natureza e direção das tensões aplicadas ao tecido. Essas fibras de colágeno são subseqüentemente digeridas pela enzima colagenase e formadas novamente, em arranjos similares aos observados no tecido não afetado adjacente. À medida que vai ocorrendo a remodelação da cicatriz, as fibras de colágeno ficam orientadas paralelamente às forças direcionais aplicadas sobre elas, analogamente às fibras de colágeno formadoras de um tendão. Assim sendo, a cicatriz adquire força tênsil e, portanto, integridade funcional. A colagenase é produzida por vários tipos celulares na ferida: leucócitos, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais (CARVALHO, 2002), degradando, especificamente, colágeno dos tipos I, II e III presentes no tecido conjuntivo. Estas enzimas desfazem a estrutura helicoidal das fibras de colágeno, deixando-as susceptíveis à clivagem enzimática por outras metaloproteases de matriz (MMPs) e proteases (WONG et al., 2002).

A remodelação ocorre durante a fase final do processo reparatório e pode continuar durante alguns meses, observando-se síntese, depósito, contração e remodelação da matriz extracelular (MEC) neoformada. Os fibroblastos continuam a ser as “células-chave” neste processo, pois estes migram até o local da lesão de forma dependente da ativação por enzimas proteolíticas e de componentes das enzimas ativadoras de plasminogênio (PA): sistema plasmina e MMPs. As MMPs facilitam a migração dos fibroblastos através da MEC e leito da lesão (PILCHER et al., 1999; GRINNELL, 2003).

Gradativamente os feixes de fibras colágenas tornam-se mais espessos, resultando em uma configuração mais regular, que está diretamente relacionada às forças mecânicas as quais o tecido está sujeito durante a atividade normal. Em resultado ao processo de remodelação, a lesão torna-se mais resistente após o colágeno ter sofrido maturação. O tipo de colágeno secretado inicialmente, na fase proliferativa, era do tipo III que posteriormente, por degradação, é substituído por colágeno do tipo I (STEVENS; LOWE, 1996).

A cicatriz passa a apresentar a forma de uma massa fibrótica acrescida de fibras colágenas. Observa-se apoptose dos fibroblastos e das células endoteliais, e os eosinófilos aparecem nas últimas fases da reparação, possivelmente devido a fatores de crescimento. Os anexos da pele, como folículos pilosos e glândulas sudoríparas sofrem regeneração limitada; a coloração da cicatriz é pálida, pois a regeneração dos melanócitos é deficitária (DIPIETRO; BURNS, 2003).

Na tentativa de apresentar didaticamente os processos de cura e reparo como fases específicas, caracterizadas por mecanismos precisos, pode-se observar uma sobreposição significativa entre as fases do processo. Também podem ser observadas variações significativas na natureza, composição e duração das fases em diferentes feridas, dependendo do local onde se encontra o tecido, do grau de contaminação e infecção bacterianas, da irrigação sangüínea e da extensão da lesão ao tecido (CARVALHO, 2002).

2.2. Fitoterapia

Desde os tempos mais remotos, as plantas são usadas pelo homem como alimento e no tratamento de doenças (BENDAZZOLI, 2002). Neste sentido, a origem do conhecimento do homem sobre as propriedades medicinais das plantas confunde-se com sua própria história (NOVAIS et al., 2003; COWAN, 1999; CALIXTO, 2000).

Já no início do século XX, a consolidação do processo de industrialização e o aumento na produção de compostos terapêuticos sintéticos mais puros, ativos e com menos efeitos colaterais, aliados ao difícil controle de qualidade dos extratos vegetais utilizados, ocasionaram um preferência mundial pelo medicamentos terapêuticos industrializados (TOLEDO, 2002).

Nos dias de hoje, nota-se um retorno do interesse pelas plantas medicinais, devido à grande procura por terapias alternativas. Isto se deve principalmente à ineficiência de alguns produtos sintéticos, ao alto custo dos medicamentos alopáticos e à busca da população por tratamentos menos agressivos ao organismo (RIBEIRO et al., 2005).

Os medicamentos fitoterápicos são preparações farmacêuticas (extratos, tinturas, pomadas e cápsulas) de ervas medicinais, obtidas a partir de uma ou mais plantas, que podem ser utilizadas para o tratamento de várias doenças. Usualmente, as substâncias ativas responsáveis por seu efeito farmacológico são desconhecidas; Dentre as inúmeras vantagens dos fitoterápicos estão seu largo uso terapêutico, seu baixo custo e a grande disponibilidade para a população de baixa renda (CALIXTO, 2000).

Os vegetais são excelentes fontes de matéria-prima na busca de novas drogas, tendo-se em vista que a diversidade molecular dos produtos naturais é muito superior àquela derivada dos processos de síntese química. A fantástica variedade e complexidade de

metabólitos biossintetizados pelas plantas sofrem a influência dos estímulos ambientais, bastante variáveis, de natureza química, física e biológica, sobre sua composição química, sintetizando moléculas de estruturas complexas e com grande diversidade de esqueletos e grupos químicos funcionais (ALVES, 2001; RISSATO et al, 2004).

Deve-se ainda ressaltar a importância dos compostos de origem vegetal na medicina moderna, pois entre 1984 e 1994, dos medicamentos aprovados pelo Ministério da Saúde, 6% foram extraídos diretamente de espécies vegetais, 24% foram produzidos a partir de produtos derivados de vegetais e 9% foram desenvolvidos através de modelagem molecular de estruturas químicas de compostos vegetais que serviram como protótipos. Atualmente, metade dos 25 medicamentos de maior utilização no mundo foi originada de metabólitos secundários de vegetais (ALVES, 2001).

O conhecimento popular originado da cultura dos povos é considerado o ponto de partida para o conhecimento científico. A partir dele, supõe-se que foram desenvolvidos mais de 70% dos medicamentos derivados de plantas. Apesar de haver contrapontos entre o conhecimento científico e o saber popular, no que se refere às exigências da construção de um conhecimento científico aceito das plantas medicinais, a constante integração entre esses saberes contribui muito para a aquisição de novos conhecimentos, auxiliando os pesquisadores na busca da cura para diversas doenças (BITTENCOURT et al., 2002).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população do planeta de algum modo utilizam plantas medicinais como medicamentos, sendo somente 30% por indicação médica (GARCIA et al., 1996).

Uma revisão realizada por O'Hara et al (1998) mostrou que mais de um terço dos americanos faz o uso de plantas medicinais para problemas de saúde e frequentemente faltam informações, tanto para médicos como para paciente, sobre a segurança, eficácia e qualidade desses medicamentos. Portanto, é necessário os pacientes que utilizam plantas medicinais compreenderem que as ervas vegetais são drogas portadoras de substâncias bioativas benéficas, mas que também podem causar efeitos adversos; daí a importância da utilização de medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), que só aprovam os produtos perante demonstração de sua eficácia e segurança.

Apesar de os efeitos na utilização de fitoterápicos serem menos frequentes do que nas drogas sintéticas, os testes clínicos atestam que eles existem. Na verdade, há poucos dados

sobre a eficácia, segurança e qualidade de muitas plantas medicinais e a sua larga utilização não é suficiente para validá-las eticamente como medicamentos seguros e eficazes (CALIXTO, 2000). Nesse sentido, é imprescindível que o fitoterápico, para ser comercializado, esteja registrado no Ministério da Saúde (LAPA et al., 2000).

Os fitoterápicos com maior número de estudos científicos fazem parte de uma lista (Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos), reconhecida pela ANVISA, e podem obter registro sem necessidade de validar suas indicações terapêuticas e segurança de uso (BRASIL, 2004). Caso o fitoterápico não conte nesta lista, para que seja registrado, é necessário que a indústria farmacêutica comprove a segurança e eficácia do produto.

Não obstante, a questão não se resume na produção e registro de novos fármacos ativos, está também diretamente ligada às soluções de problemas mais urgentes da população, devido ao alto custo dos medicamentos farmacêuticos e pela deficiência da rede pública na assistência primária à saúde, visto que 80% da população não têm acesso aos medicamentos essenciais (RODRIGUES, 2005).

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade, em torno de 15 a 20% do total mundial, com destaque para as plantas superiores, nas quais detém aproximadamente 24% da biodiversidade (PRANCE, 1977). Contudo, apenas 8% foram estudadas para pesquisas de compostos bioativos e 1.100 espécies foram avaliadas em suas propriedades medicinais (GUERRA et al., 2001).

Dentre as substâncias naturais utilizadas no auxílio da cicatrização de feridas cutâneas destacam-se a tintura de confrei (*Symphytum officinale* L.) (CARVALHO et al., 1991), a papaína (SANCHEZ NETO, 1993; NOGUEIRA et al., 2005), a babosa (*Aloe vera*) associada ao própolis (DORNELLES et al., 2002), o açúcar adicionado ao mel (PRATA et al., 1998) a calêndula (*Calendula officinallis*) (FERNANDES, 2003; NETO et al., 1996), extrato aquoso do trigo (*Triticum vulgare*) (MATERA et al., 2002), óleo de girassol (*Helianthus annuus*) (MARQUES et al., 2004), a arnica (*Solidago microglossa* DC) (NETO, 2001), rosa mosqueta (*Rosa aff. rubiginosa*) (MARCHINI et al., 1988).

Considerando-se a velocidade em que ocorre o fenômeno de extinção das espécies vegetais, um enorme número de plantas com propriedades medicinais corre o risco de desaparecer antes mesmo de seu valor ser reconhecido, o que torna ainda mais urgente intensificar os investimentos nessa área (GARCIA et al., 1996), além de necessidade de

superar a dependência de outros países, uma vez que 84% dos fármacos no Brasil são importados e 78% da produção brasileira são feitos em multinacionais (BERMUDES, 1995).

2.3. *Caesalpinia ferrea*

Caesalpinia ferrea Martius ex Tul. var. *ferrea* é uma árvore que pertence à família Leguminosae - Caesalpininoideae (Caesalpinaceae) e que cresce em todo o Brasil (BRAGANÇA, 1996; LORENZI, 2002), largamente distribuída nas regiões Norte e Nordeste, principalmente em Pernambuco e no Ceará (ALZUGARAY, 1984), sendo conhecida como pau-ferro, jucá, ibirá-obi, imirá-itá, muirá-obi, muiré-itá (PIO CÔRREA, 1984).

Possui flores amarelas pequenas e em cachos; frutos de cor marrom escura, do tipo legume (vagem) com sementes escuras; folhas compostas; altura de 10-15 m, com tronco curto de 40 a 60 cm de diâmetro que possui manchas claras (Figura 2). A árvore é bastante ornamental, podendo ser empregada na arborização de ruas e avenidas e aproveitadas para plantios em áreas degradadas, além de fornecer lenha e madeira para construção civil (PIO CÔRREA, 1984; LORENZI, 2002). Além disso, o pau-ferro é considerado uma forrageira importante no Nordeste, tanto pela sua adaptação natural à região, como também por fornecer forragem durante a seca (NASCIMENTO et al., 2002).

Algumas das propriedades terapêuticas de *C. ferrea* têm sido descritas, e incluem tratamento de ferimentos e contusões, alívio de tosse crônica e asma (BRAGA, 1976; HASHIMOTO, 1996). Além disso, algumas pesquisas mostram que o jucá possui ação antiulcerogênica (BACCHI; SERTIE, 1994; BACCHI et al, 1995) e antiinflamatória, bem como propriedades analgésicas (THOMAS et al, 1988; CARVALHO et al., 1996). Os frutos têm sido usados também no tratamento de diabetes (BALBACH, 1972) e na prevenção do câncer (NAKAMURA et al., 2002a). Os constituintes extraídos dos extratos alcoólicos já foram avaliados in vivo quanto ao seu efeito antitumoral em processos carcinogênicos de pele, no segundo estágio (NAKAMURA et al., 2002b).

As raízes do pau-ferro são utilizadas como antipiréticas e antidiarréicas, e a decocção da madeira é anticatarral e cicatrizante (PENNA, 1964; PIO CÔRREA, 1984; LEWIS, 1987). A casca do caule é usada ainda como descongestionante, no tratamento de

enterocolite e diarreia (BALBACH, 1972), para tratamento de diabetes e contra reumatismo (BRAGANÇA, 1996; GOMES, 2003), mostrando ainda possíveis benefícios no sistema cardiovascular dos usuários (MENEZES et al., 2007). Um estudo fitoquímico preliminar do extrato hidroalcolico da casca e das folhas demonstrou a presença de flavonóides, saponinas, taninos, cumarinas, esteróides e compostos fenólicos (GONZALEZ et al., 2004).

O extrato aquoso de *C. ferrea* mostrou-se ainda eficaz no estímulo da mielopoiese frente à listeriose e tumor ascítico de Ehrlich em ratos, promovendo certa proteção contra a dose letal de *Listeria monocytogenes* e aumentando a sobrevivência dos animais respectivamente (QUEIROZ et al., 2001).

A utilização e a comercialização de extratos aquoso e alcoólico, farinhas de diversos tecidos e da vagem de *C. ferrea* desperta o interesse desta planta para estudos e aplicações na medicina popular.

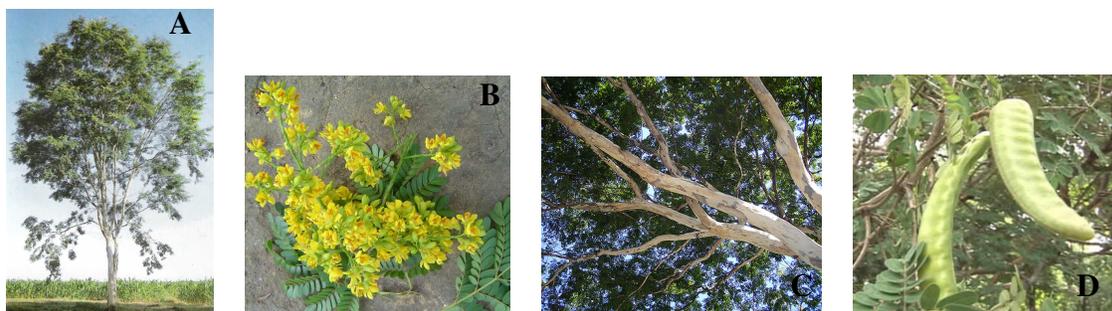


Figura 2 - Árvore, (A), Flor (B), Árvore (C) e fruto (D) de *Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*. Fontes: <http://www.arvores.brasil.nom.br/florin/pferro.htm>; <http://portalamazonia.locaweb.com.br/sites/ervas.htm>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, H. M. A Diversidade Química das Plantas como Fonte de Fitofármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n.3, 2001.

ALZUGARAY, D. **Plantas que Curam**. São Paulo: Hemus Press, 1984.

AUKHIL, I. Biology of wound healing. **Periodontology**, v. 22, p. 44-50, 2000.

BACCHI, E. M.; SERTIÉ, J. A. A. Antiulcer Action Of *Styrax Camporum* And *Caesalpinia Ferrea* In Rats. **Planta Médica**, Stuttgart, v. 60, p. 118-120, 1994.

BACCHI, E. M.; SERTIÉ, J. A. A.; VILLA, N.; KATZ, H. Antiulcer Action and Toxicity of *Styrax Camporum* and *Caesalpinia Ferrea*. **Planta Médica**, Stuttgart, v. 61, n. 3, p. 204-207, 1995.

BALBACH, A. **As plantas curam**. São Paulo: Três, 1972, p. 302-303.

BENDEZZOLI, W.S. Fitomedicamentos: perspectivas de resgate de uma terapia histórica. **Mundo Saúde**, São Paulo, v.24, n.2, p.123-126, 2000.

BERMUDEZ, J.A.Z. **Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade**. São Paulo: Hucitec, 1995. 204 p.

BRAGA, R. **Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará**. 2 ed. São Paulo: Três, 1976. p. 45-56.

BRAGANÇA, L.A.R et al. **Plantas Medicinais Antidiabéticas**, Niterói : EDUFF, 1996. p. 172.

BRANSKI, R. C. et al. Biochemical markers associated with acute vocal fold wound healing: a rabbit model. **Journal of Voice**, v. 19, n. 2, p. 283-289, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 89, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da “Lista de registro simplificado de fitoterápicos”. Diário Oficial da União, Brasília, 18 mar. 2004.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (Phytotherapics). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, p. 179-189, 2000.

CARDOSO.C.R.B. **Influência da administração tópica dos ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6 e do não essencial ômega-9 na cicatrização de feridas cutâneas induzidas cirurgicamente**. 2003. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais.

CARVALHO, J. C. T. et al. Preliminary studies of analgesic and anti-inflammatory properties of *Caesalpinia ferrea* crude extract. **Journal of Ethnopharmacology**.v. 53, p. 175-8, 1996

CARVALHO, P. T. C. **Análise da cicatrização de lesões cutâneas através de espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos**. 2002. 72 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Escola de Engenharia de São Carlos/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos. 2002.

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. **Revista de Ciência Biomédica**, v.12, p.39-50, 1991.

COELHO, M.C.O.C. **Substitutos temporários de pele no processo cicatricial de falhas cutâneas: estudo experimental em cães (*Canis familiaris*)**, 1998. 102f. Tese (Doutorado

em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: Patologia Funcional e estrutural**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1252 p.

COWAN, M.M. Plants products as antimicrobial agents. **Clinical Microbiology Reviews**, v.12, n.4, p.564-82, 1999.

DANTAS, C. J. S. **Reparação tecidual: mecanismos celulares e musculares da inflamação**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 197-225.

DESMOULIÈRE, A.; CHAPONNIER, C.; GABBIANE, G. Tissue repair, contraction and the myofibroblast. **Wound repair and Regeneration**, v. 13, p. 7-12, 2005.

DIPIETRO, L.; BURNS, A. L. **Wound healing: methods and protocols**. New Jersey: Humana Press, 2003. p. 38-46.

DORNELES, D.; WOUK, A.F.; PONTAROLO, R.; OLIVEIRA, A.B. Efeito de *Aloe vera Linne* sobre a cicatrização de feridas de pele em coelhos. **Visão Acadêmica**, v.4, n.1, p.39-46, 2003.

EHRlich, H. P.; DIEZ, T. Role for gap junctions intercellular communications in wound repair. **Wound Repair and Regeneration**, v. 11, p. 481-489, 2003.

EURIDES, D. et al. Aspectos morfológicos, morfométricos e histológicos da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorfii*). **Veterinária Notícias**, v. 4, n. 1, p.77-82, 1998.

FAO. Banco de dados **FAOSTAT**. Disponível em: <<http://apps.fao.org>> . Acesso em: 20 de junho 2008.

FAZIK, M. J.; ZITE, J. A.; GOSLEN, J. B. Cicatrização de feridas. In: COLEMAN, W. P.; HANKE, W. **Cirurgia cosmética, princípios e técnicas**. 2. ed., Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p. 18-38.

FERNANDES, A.V. **Efeitos do uso tópico da *Calendula officinalis* na cicatrização de feridas em mucosa palatina: estudo histológico em ratos**. 2003, Dissertação (Mestrado), Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, São Paulo.

FINE, N.; MUSTOE, T.A. **Wound healing**. In: Greenfield, L.J.; Mulholland, M.W.; Oldham, K.T.; Zenelock, G.B., Lillemoe, K.D. Surgery: scientific principles and practice. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2001. p 69-85.

GARCIA, E. S. et al. **Fitoterápicos: biodiversidade, perspectivas e oportunidades tecnológicas**. 1996. Disponível em: <www.bdt.fat.org.br/publicações>. Acesso: 26 maio de 2008.

GOMES, M. **As plantas da saúde: guia de tratamentos naturais**. 3 ed. São Paulo: Paulinas, 2003. p.232.

GONZALEZ, F. G. et al. Atividade Antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* MART. In: IX Semana da Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2004, São Paulo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo : USP, 2004. v. 40. p. 79-79.

GUERRA, P. M.; NODARI, O. R. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2001. p.15

GOMATHI, K.; GOPINATH, D.; AHMED, M. R.; JAYAKUMAR, R. Quercetin incorporated collagen matrices of dermal wound healing process in rat. **Biomaterials**, v. 24, p. 2767-2772, 2003.

GRINNELL, F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. **Trends in Cell Biology**, v. 13, n. 5, p. 264-269, 2003.

HASHIMOTO, G. **Illustrated Encyclopedia of Brazilian Medicinal Plants**. Kamakura: Abokk Press, 1996. p. 171—7.

HOM, D.B. Growth factors. **Biological basis of facial plastic surgery**, Thieme Medical Publishers, New York, 1993.

IBA, Y.; SHIBATA, A.; KATO, M.; MASUKAWA, T. Possible involvement of mast cells in collagen remodeling in the late phase of cutaneous wound healing. **International Immunopharmacology**, v. 4, p. 1879-1880, 2004.

KITAMURA, A. et al. Endothelin-1 is a potent stimulator of $\alpha 2\beta 1$ integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 299, p. 555-561, 2002.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Inflamação aguda e crônica. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. (eds.) **Robbins e Cotran. Patologia – bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 49-90, 1592 p.

LABRO, M. T. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or “immuno-fairy tales”? **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 4, p. 615-650, 2000.

LAPA, A. J. et al. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (Ed). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina, 2000. p.181-196.

LEWIS, G. P. **Legumes of Bahia**. Kew: Royal Botanical Gardens, 1987. 369p.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil**. Nova Odessa: Instituto Plantarum , 2002. p. 162.

MAJNO, G. The capillary then and now: An overview of capillary pathology. **Mod. Pathol.**, v.5, n.9, 1992.

MARCHINI, F.B. et al. Efeito do óleo de rosa mosqueta na cicatrização de feridas abertas. *Revista Paulista de medicina*, São Paulo, v. 106, n. 6, p. 356, 1988.

MARTIN, P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. **Science**, v. 276, p. 74-81, 1997.

MARQUES, S.R. et al. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound in lambs. **Acta cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 91-103, 2004.

MATERA, J.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C.; ROMAN, M.L. Ensaio de avaliação de eficácia e exequibilidade de uso do creme ou gaze impregnada com *Triticum vulgare* em feridas cutâneas. **Vet News**, v.2, n.8, p.8-11, 2002.

MEDEIROS, C.A.; DANTAS FILHO, A.M.; ROCHA, K.F.B.; AZEVEDO, I.M.; MACEDO, F.Y.B. Ação do fator de crescimento de fibroblasto básico na cicatrização da aponeurose abdominal de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.18.; n.1, p.5-9, 2005.

MOULIN, V.; AUGER, F. A.; GARREL, D.; GERMAIN, L. Role of wound repair myofibroblats on re-epithelialization of human skin. **Burns**, v. 26, p. 3-12, 2000.

MUTSAERS, S. E.; BISHOP, J. E.; MSGROUTHER, G.; LAURENT, G. J. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 29, n. 1, p. 5-17, 1997.

NAKAMURA, E. S. Cancer chemopreventive effects of *Caesalpinia ferrea* and related compounds. **Cancer Letters**, v. 177, n. 2, p. 119-124, 2002.

NAKAMURA, E. S. Cancer chemopreventive effects of a Brazilian folk medicine, Juca, on in vivo two-stage skin carcinogenesis . **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, n. 1, p. 135-137, 2002.

NASCIMENTO, M. P. S. C. B. et al. Potencial Forrageiro do Pau-Ferro. In: **Boletim de Pesquisa e desenvolvimento**, 41. Teresina : EMBRAPA MEIO NORTE, 2002.

NETO, F. **Uso sistêmico da arnica (*Solidago microglossa* DC) em cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos.** 2001. 82f. Tese (Mestrado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.

NETO, J. J.; FRACASSO, J.F.; NEVES, M.C. Tratamento de úlcera varicosa e lesões da pele com *Calêndula Officinalis* L. e ou com *Stryphnodendron barbatiman* (Velloso) Martius. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v. 17, p. 181-186, 1996.

NOGUEIRA, R.M.B.; KITAMURA, E.A.; AGUIAR, O.M. Estudo clínico da reparação tecidual de feridas cutâneas de cães tratados com papaína e colagenase. **Nosso Clínico**, v.08, n.43, p.25-28, jan-fev, 2005.

NOVAIS, T. S. et al. Atividade antimicrobiana em alguns extratos de vegetais de semi-árido. brasileiro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 13, supl. 2, p. 5-7, 2003.

O'HARA, M.A. et al. A Review of 12 Commonly Used Medicinal Herbs. **Archives of Family. Medicine**, v.7, p.523-536, 1998.

PARK, J. E. P.; BARBUL, A. B. Understanding the role of immune regulation in wound healing. **The American Journal of Surgery**, v. 187, p. 115-165, 2004.

PENNA, J. F. M. **Dicionário brasileiro de plantas medicinais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Kosmos, 1964.

PILCHER, B. K.; WANG, M.; QIN, X. J.; PARKS, W. C.; SENIOR, R. M.; WELGUS, H. G. Role of matrix metalloproteinases and their inhibition in cutaneous wound healing and allergic contact hypersensitivity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 878, p.12-24, 1999.

PIO CORRÊA, M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984. p. 687.

PRANCE, G. T. Floristic inventory of the tropics: where do we stand? **Ann. Missouri Bot. Gard.**, [S.l.], v.64., p. 559-684, 1977.

PRATA, M. et al. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea. Estudo experimental em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.3, n.2, p.43-48, 1988.

QUEIROZ, M. L. et al. Evaluation. of *Caesalpinia ferrea* extract on bone marrow hematopoiesis in the murine models of listeriosis and Ehrlich ascites tumor. **Immunopharmacology & Immunotoxicology**, v. 23, n. 3, p. 367-382, 2001.

REGAN, M. C.; BARBUL, A. The cellular biology of wound healing. In: SCHALAG, G.; REDL, H. (Eds.). **Fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields**. Heidelberg: Springer, 1994. p. 3-17.

RIBEIRO, A. Q et al. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. **Rev Bras Farmacogn**, v. 15, n 1, p. 65-70, 2005.

RICHES, D. W. H. Macrophages involvement in wound repair, remodeling and fibrosis. In: CLARK, R. A. F. **The molecular and cellular biology of wound repair**. New York: Plenum, 1996. p. 95-141.

RISSATO, S. ; ALMEIDA, M. V. ; SILVA, L. C. Estudo do Óleo Essencial de *Eugenia uniflora* como Subsídio para Aplicação como Fitofármaco. **Salusvita**, v. 23, n. 2, p. 209-222, 2004.

SANCHEZ NETO, R.; BARONE,B.; TEVES, D.C.; SIMÕES, M.J.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.8, n.1, p.18-23, 1993.

SANTORO, M. M.; GAUDINO, G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. **Experimental Cell Research**, v. 304, p. 274-286. 2005.

SARANDY, M. M. **Avaliação do efeito cicatrizante do extrato de repolho (*Brassica oleracea* var. *capitata*) em ratos wistar** , 2007. 59f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

SHIMIZU, T. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the skin. **Journal of Dermatological Science**, v. 37, p. 65-73, 2005.

SIMPLÍCIO, A. A. et al. **A Caprino-ovinocultura de corte como alternativa para a geração de emprego e renda**. Sobral: Embrapa Caprinos, 2003. 44 p.

STEED, O. L. Papel dos fatores de crescimento na cicatrização das feridas. In: BARBUL, A. **Clínica Cirúrgica da América do Norte**. v. 3, Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p. 571 -582.

STEVENS, A.; LOWE, J. **Patologia**. São Paulo: Manole, 1996. 72 p.

SZPADERSKA, A. M.; DIPIETRO, L. A. Inflammation in surgical wound healing: Friend or foe? **Surgery**, v. 137, p. 571-573, 2005.

THOMAS, D. W.; O'NEILL, I. D.; HARDING, K. G.; SHEPHERD, J. P. Cutaneous wound healing: a current perspective. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, p. 442-447, 1995.

THOMAS, G. et al. Avaliação das atividades antiinflamatória, analgésica e antipirética dos extratos aquosos de *Caesalpinia ferrea*, *Plantago major*, *Polygonum acre* e *Pterodon polygaeflorus*. São Paulo: **10th Brazilian Symposium in Medicinal Plants**. São Paulo, Brasil, 1988.

TOLEDO, C. E. M 2002. **Estudos Anatômico, Químico e Biológico das Cascas e Extratos de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, Leguminosae**. 2002. 92 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP.

VASCONCELOS, V.; VIEIRA, L. S. A evolução da caprino-ovinocultura brasileira. **Revista O Berro**, n. 52, p. 77-78, set - out., 2002.

WANDER, A.E. ; SIMPLÍCIO, A.A. ; LEITE, E.R. ; LOPES, E.A. A caprino-ovinocultura como alternativa de geração de emprego e renda no Nordeste do Brasil. Sobral, 2003. 10f I Encontro Estadual de caprino-ovinocultura. Ceará. **Anais...** Abril/2003.

WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. **Physiological Reviews**, v. 83, p. 835-870, 2003.

WONG, T. T. L.; SETHI, C.; DANIELS, J. T.; LIMB, G. A.; MURPHY, G.; KHAW, P. T. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. **Survey of Ophthalmology**, v. 47, n. 3, 2002.

CAPÍTULO I

Avaliação da atividade cicatrizante da *Caesalpinia ferrea* (tul.) Martius (jucá) em lesões cutâneas de caprinos

Evaluation of the *Caesalpinia ferrea* in the healing process of cutaneous wounds in goats

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento tópico de pomada do ritidoma de Jucá (*Caesalpinia ferrea* Martius) no processo cicatricial de feridas cutâneas. Quinze caprinos machos foram submetidos à remoção circular de pele de 4cm de cada lado região torácica. As feridas do lado direito receberam a referida pomada, as do lado esquerdo, vaselina. Os animais foram divididos em três grupos distintos, para avaliações clínicas, histopatológica, bacteriológica e morfométrica das feridas nos períodos de 7, 14 e 21 dias de pós-operatório (PO). Observou-se nos grupos a presença de hiperemia e edema circunscritos à lesão até o 3º dia de evolução pós-cirúrgica. Para realização do exame histopatológico, as feridas foram submetidas a biópsias em tempos diferentes (7, 14 e 21 dias) e revelou infiltrado inflamatório, neoangiogênese, fibroblastos e fibras colágenas. As feridas tratadas no 21º dia apresentavam, microscopicamente, completa epitelização, enquanto que as feridas do grupo controle necessitavam de mais tempo para resolução do processo cicatricial. O exame microbiológico foi realizado no momento da produção da ferida, no qual não se observou crescimento bacteriano e no momento das biópsias, identificando-se a presença de *Klebisiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp, *Providencia* sp., *Enterobacter agglomerans* e *Staphylococcus aureus*. A utilização tópica da pomada de *Caesalpinia ferrea* apresentou eficiência significativa no auxílio da reparação cicatricial de feridas cutâneas de caprinos.

Palavras chave: ferida, cicatrização, caprinos, *Caesalpinia ferrea*

ABSTRACT

The aim of this study to evaluate the effect of the topical treatment with ointment of Juca (*Caesalpinia ferrea* Martius) rhytidome in the cutaneous wound healing. Fifteen male goats were submitted to surgical removal of a circular fragment of skin, with 4,0 cm of diameter on the thoracic region, being one on each side. The wounds on the right side received the ointment and the wounds of the left side vaseline. The animals were divided into three groups for clinical, histopathological, bacteriological, and morphometrical evaluations of the wounds, on the 7th, 14th and 21st days after surgery. It were observed in the groups the presence of hyperemia and circumscribed edema to lesion until the 3rd day of pos-surgical evolution. For accomplishment of the histopathological exam, the wounds were submitted to biopsies in different and previously determined times (7, 14, 21 days) and revealed infiltrated inflammatory cells, neoangiogenesis, fibroblasts and collagens fibers. The treated wounds in 21st day presented microscopically complete epitelization, while the wounds of the group control needed of more some time for resolution of the cicatricial process. The microbiological exam was accomplished in the moment of the wounds production, when bacterial growth was not observed and in the biopsies moments, identifying the presence of *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp, *Providencia* sp., *Enterobacter agglomerans* e *Staphylococcus aureus*. The use of *Caesalpinia ferrea* ointments was efficient to help tissue repairment of goat cutaneous wounds.

Key words: wound, tissue repair, goats, *Caesalpinia ferrea*

1. INTRODUÇÃO

A cicatrização é um fenômeno natural de reorganização dos tecidos orgânicos que se inicia a partir da perda tecidual e no qual o tecido lesado é substituído por um tecido conjuntivo vascularizado (BRASILEIRO FILHO, 1998). É um processo dinâmico envolvendo fenômenos bioquímicos e fisiológicos que se comportem de forma harmoniosa para promover a restauração tissular (MANDELBAUM et al., 2003), que pode ser dividido em fases distintas, caracterizadas por uma população celular predominante e seguindo uma seqüência conservada de eventos que se sobrepõem no tempo e incluem inflamação, proliferação e remodelação tecidual. (CLARK, 1996).

No tratamento de feridas, tem-se intensificado a pesquisa de produtos naturais para auxiliar a cicatrização. Cita-se o uso da papaína (SANCHEZ NETO,1993; NOGUEIRA et al., 2005), barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* martius) (EURIDES et al, 1996), o açúcar adicionado ao mel (PRATA et al.,1998), a babosa (*Aloe vera*) associada ao própolis (DORNELLES et al., 2002), tintura de confrei (*Symphytum officinale* L.) (CARVALHO et al.,1991), a calêndula (*Calendula officinallis*) (FERNANDES, 2003; NETO et al., 1996), extrato aquoso do trigo (*Triticum vulgare*) (MATERA et al., 2002), óleo de girassol (*Helianthus annuus*) (MARQUES et al., 2004), a arnica (*Solidago microglossa* DC) (NETO, 2001), rosa mosqueta (*Rosa aff. rubiginosa*) (MARCHINI et al., 1988).

O jucá (*Caesalpinia ferrea* Martius ex Tul var. *ferrea*) é uma árvore leguminosa nativa do Brasil, amplamente distribuída principalmente no Norte e Nordeste (BRAGANÇA, 1996; LORENZI, 2002). Tem sido relatado seu uso na medicina popular para o tratamento de afecções bronco-pulmonares, diabetes, reumatismo, câncer, distúrbios gastrintestinais, diarreia, inflamação e dor (BALBACH, 1972; BRAGANÇA, 1996; HASHIMOTO, 1996; NAKAMURA et al., 2002; FRASSON, BITTENCOURT, HEINZMANN, 2003; GOMES, 2003).

O presente estudo tem por objetivo avaliar a cicatrização de feridas cutâneas abertas em caprinos, tratados com uso tópico de pomada de *Caesalpinia ferrea* mediante análise macro, microscópica e bacteriológica do processo cicatricial até o 21º dia de pós-operatório.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Local do Experimento

O experimento foi desenvolvido no Hospital Veterinário do Departamento de Ciências Animais (DCAn), da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), localizado em Mossoró, Rio Grande do Norte.

2.2. Extração do pó e formulação do produto

Foi colhido o ritidoma da *Caesalpinia ferrea*, acondicionado em sacos plásticos e transportado até o laboratório de Patologia da UFERSA. O material foi identificado e catalogado no Herbário da UFERSA. As cascas foram colocadas para secar à temperatura ambiente por duas semanas. Em seguida, colocadas em estufa de secagem para retirada da umidade sob temperatura

de 45 a 50°C, por 24 horas. Posteriormente, submetidas ao processo de moagem em moinho, no Laboratório de Nutrição Animal da UFERSA. O pó obtido foi adicionado a vaselina estéril na proporção de 1:2 m/m e acondicionado para estocagem e posterior utilização.

2.3. Animais

Utilizaram-se 15 caprinos, adultos, machos, sem raça definida, considerados sadio após exame clínico. Os animais, no dia da chegada, foram submetidos a exame clínico, avaliação hematológica e parasitológica de fezes, recebendo antiparasitário quando positivos ao exame parasitológico.

Todos os animais passaram um período de adaptação de 15 dias às condições experimentais, permanecendo em apriscos, sendo submetidos a condições de manejo idênticas, alimentados com água à vontade, feno de capim tifton e ainda suplementados com ração comercial na quantidade de 1,5% de peso do animal por dia, durante o tempo determinado para a conclusão do experimento.

2.4. Grupos Experimentais

Em cada caprino, produziram-se duas feridas cutâneas na região torácica, uma em cada região lateral, divididas de acordo com o tipo de tratamento. As lesões laterais direitas do hemitórax de todos os animais formarão o grupo tratado (pó em vaselina) e as laterais esquerdas, o grupo controle (vaselina estéril).

Os animais foram divididos em três grupos distintos, compostos por 05 animais denominados GI, GII e GIII, que eram, respectivamente, o grupo 7 dias, grupo 14 dias e grupo 21 dias, de acordo com o período para avaliação das feridas.

2.5. Produção das feridas

Para o procedimento cirúrgico, os animais foram submetidos à pré-medicação com sulfato de atropina e cloridrato de xilazina, na dose de 0,02 mg/Kg e 0,1 mg/Kg, respectivamente, por via intra-venosa. Para efetuar a manipulação cirúrgica, realizou-se um bloqueio infiltrativo em “L” duplo, utilizando cloridrato de lidocaína sem vasoconstrictor, na dose de 7 mg/Kg, diluído em solução fisiológica na proporção de 1:1 (v/v).

As lesões cutâneas foram produzidas após a tricotomia das regiões torácicas direita e esquerda e antissepsia com álcool etílico 70% e gluconato de clorhexidina a 2%. Após demarcação da área com moldes de papel de 4cm de diâmetro, a pele foi incidida com lâmina de bisturi e divulsionada da tela subcutânea com tesoura romba e pinça de dissecação, até a ressecção total. A hemostasia foi realizada por compressão digital e, quando necessária, pela utilização de pinças hemostáticas.

Cada falha recebeu o tratamento de acordo com a metodologia estabelecida, sendo a área cruenta totalmente preenchida com 1 ml de cada produto (vaselina e pomada feita com a planta). As feridas foram recobertas com compressa de gaze e atadura de crepom (Figura 1). A troca de curativos e aplicação dos produtos foram feitas diariamente até o 21º dia.

2.6. Avaliação clínica da lesão

Avaliaram-se as feridas após 24 horas e a cada 3 dias pós-operatório, observando-se na ferida e na área circunscrita os seguintes parâmetros: hiperemia, edema, dor ao toque, hematoma, sangramento após as trocas de curativo, secreção, odor, reação dermatológica, prurido, presença e característica das crostas, coloração e aspecto do tecido de granulação e cicatricial. Todas as feridas foram avaliadas, fotografadas e medidos seus diâmetros maior e menor, empregando-se paquímetro, no momento da produção da falha cutânea e no 7º, 14º e 21º dias pós-operatório precedendo as biópsias.



Figura 1. Caprino usando curativos com esparadrapo em volta de todo o perímetro da região.

2.7. Avaliação bacteriológica

Colheram-se amostras através de “swabs” esterilizados, na área da lesão, no momento da produção da falha cutânea e no 7°, 14° e 21° dias de tratamento. As amostras foram semeadas em meio líquido de BHI (Brain Heart Infusion) e meio sólido Agar Mueller-Hinton e incubadas por 24 horas. Posteriormente, efetuou-se a leitura, anotando-se os aspectos de crescimento das colônias. A classificação foi realizada de acordo com as características morfológicas e morfotintórias à técnica de Gram e observadas a microscopia de luz.

Para classificação de enterobactérias, utilizou-se as provas bioquímicas de Citrato, Lisina descarboxilase, Ágar Triples Ferro e açúcar (TSI), Vermelho de Metila (VM), Voges Proskauer (VP), Produção de Endol, Urease e Motilidade. Os estafilococos foram classificados através de provas bioquímicas tais como: Fermentação e Oxidação da Glicose, Fermentação da Maltose, Dnase, Fermentação do manitol, além da observação da produção de pigmentos da colônia, coagulase, presença e o tipo de hemólise em Ágar-sangue, seguindo-se metodologia recomendada por Carter (1988).

Considerou-se a cultura positiva quando houve o crescimento de microrganismos consistente em pelo menos duas estrias em cada amostra. A presença de secreção na ferida determinou a coleta imediata do material para realização de cultura e identificação do microrganismo.

2.8. Procedimentos histológicos

Realizou-se biópsias das feridas aos 7°, 14° e 21° dias após a produção da lesão. As condutas de pré-medicação e antissepsia foram semelhantes às utilizadas no momento da produção da lesão. Em seguida, fez-se um bloqueio anestésico na área ao redor da ferida, com 5 cm de distância, utilizando-se cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (MASSONE, 2008). Retirou-se fragmentos de pele através de incisão abrangendo pele íntegra e área cruenta, que foram fixados em formalina a 10%. Posteriormente, foram incluídos em parafina, para obtenção de cortes de 5µm de espessura e corados pelo método de hematoxilina-eosina (LUNA, 1968). Observaram-se as lâminas em microscopia de luz para a verificação da reparação tecidual, considerando-se presença de fibrina, tecido de granulação, células mononucleares, polimorfonucleares, colágeno e reepitelização

2.9. Análise morfométrica

Para a obtenção da área das feridas, foram realizadas medições dos diâmetros maior e menor de suas bordas no momento da biópsia ao 7º, 14º e 21º dias. A partir, desses elementos, utilizou-se a equação formulada por Prata et al. (1988): $A = \pi \cdot R \cdot r$, onde A representa a área (cm²); “R”, o raio maior e “r”, o raio menor.

O grau de contração expresso em percentual, foi mensurado pela equação proposta por Ramsey et al. (1995), onde W_o = área inicial da ferida e W_i = área da ferida no dia da biópsia: $100 \times (W_o - W_i) / W_o = \% \text{ de contração}$.

2.10. Análise Estatística

Os resultados de área e contração das feridas serão expressos em média \pm desvio padrão, submetidos à análise de variância e ao teste de Tukey, considerando-se significativo os valores comparados ao nível de 5% de significância.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Aspectos Clínicos

As feridas apresentaram, no pós-operatório imediato, área cruenta aumentada de tamanho às custas da elasticidade da pele circunvizinha à lesão. A consistência física da pele é garantida pela derme que contém densa malha de fibras de colágeno e elastina; devido às linhas de força e das fibras elásticas é provável que, após a incisão, ocorra aumento da área (BOROJEVIC E SERRICELLA, 1999). Tal achado vem associado a uma contração primária do tecido retirado, diferentemente da contração secundária encontrada na cicatrização (MONTEIRO, 2003).

A evolução clínica das feridas foi acompanhada através de nove avaliações, iniciando-se 24 horas após a cirurgia e seguindo-se a cada três dias. Todas as feridas cicatrizaram por segunda intenção, havendo a substituição do tecido injuriado por outro semelhante, porém não idêntico (ZANINI, 1990; SHETTY E BERTOLAMI, 1992), caracterizada pela formação de tecido de granulação e contração da ferida (COELHO, 1998).

Observou-se, após 24 horas, que as feridas do grupo controle apresentavam áreas

hiperêmicas, com regiões de intensa vascularização, lesão profunda e não nivelada com as bordas, visualizando-se a tela subcutânea.. Áreas esbranquiçadas foram decorrentes da impregnação da vaselina esterilizada utilizada como controle. As bordas das feridas apresentaram-se bem definidas geometricamente, entretanto a presença de edema e áreas com crostas puderam ser visualizadas na região de suas margens.

Nas feridas tratadas, observou-se hiperemia, em torno de 50% das feridas e discreto edema ao redor da falha cutânea. Como a área cruenta estava recoberta e aderida ao produto, não foi possível uma melhor avaliação.

A resposta inicial a um trauma qualquer é a inflamação, que é um pré-requisito da inflamação. Logo após o trauma, com a destruição celular, ocorre a liberação da histamina, que promove inicialmente o aumento da permeabilidade vascular, sendo coadjuvada, em menor quantidade, pela serotonina. O aumento na permeabilidade vascular não acontece apenas pela vasodilatação, mas também devido ao afastamento das células endoteliais, permitindo o acúmulo de plasma no local da ferida, caracterizando um exsudato inflamatório e conseqüentemente, o edema (MONDOLIN; BEVILACQUA, 1992; SANCHEZ NETO et. al., 1993).

Reações de desconforto, tipo dor ao toque, foi verificada apenas no grupo controle, durante as manobras de trocas de curativos até o 3º dia de pós-cirúrgico. O mesmo não foi observado no grupo tratado, devido possivelmente, à proteção mecânica das feridas exercida pela pomada do jucá, pois esta formou uma película rígida, delgada e aderida a todo o leito da lesão.

Para avaliar a secreção, utilizaram-se os seguintes parâmetros: quantidade (leve, moderada e intensa), coloração (amarelada, verde, marrom) e aspecto (seroso, mucoso, purulento, mucopurulento e serosanguinolento). Nas feridas do grupo controle, observou-se a presença de um exsudato brilhoso, de aspecto seroso, transparente, variando de leve a moderada. É provável que este resultado esteja relacionado ao produto utilizado e não à infecção bacteriana. Já nas feridas do grupo tratado não se verificou a presença de secreção, possivelmente devido à formação da película, que deve ter criado uma proteção física, impedindo a penetração e multiplicação de microrganismo do meio externo no leito da ferida, assim como a perda de água e calor do tecido de granulação (MONTEIRO, 2003). Essa formação da película pode ser explicada pela riqueza de taninos (GONZALEZ et al., 2004) Os taninos precipitam as proteínas dos tecidos lesados, formando um revestimento protetor que favorece a sua reparação (NETO et

al., 1996), diminuindo a permeabilidade e exsudação da ferida (BROWN; DATTNER, 1998; BEDI ; SHENEFELT, 2002).

Nas feridas agudas, a presença de exsudato na incisão é normal durante as primeiras 48 a 72 horas. Após esse período, a exsudação é sinal de prejuízo à cicatrização (BATES- JENSEN, 1998). Quando persiste o exsudato, ocorre desagregação da crosta favorecendo o desenvolvimento de germes entre ela e o tecido de granulação (OLIVEIRA, 1992).

Quanto à formação de crosta, observou-se que estava ausente com 24 horas, sendo que no grupo controle até o terceiro dia havia a ausência provavelmente devido ao constante trauma produzido pela aderência e retirada do curativo. Verificou-se a sua presença em 100% das feridas do grupo controle no 9º dia. Observou-se ainda, que esta ocupava todo o leito nos primeiros dias, com redução do tamanho a partir do 12º dia, apresentando coloração vermelha. No grupo tratado, não foi verificada a formação da crosta devido à película que o produto formou. Resultados semelhantes foram encontrados por Monteiro (2003) e Andrade (2006), tratando caprinos, observaram a presença de crosta em 100% das feridas do grupo controle em tona do 9º dia e 7º dia, respectivamente.

Uma ferida ao sofrer agressão é isolada do meio ambiente após ser preenchida por coágulos, fibrinas e exsudato (EURIDES, 1996). A desidratação do plasma extravasado e da camada de sangue na superfície resulta na formação de crosta que veda efetivamente a lesão, funcionando como uma barreira física, protegendo-a de contaminação, servindo também como bandagem natural à homeostase (FITCH; SWAIM, 1995). A crosta espessa e ressecada é relativamente impermeável ao oxigênio, podendo interferir no processo de reepitelização, já que favorece o crescimento bacteriano concomitante à epitelização (STRACHAN, 1996), além da migração do epitélio que se desenvolve abaixo dela, de modo que as células epidérmicas precisem secretar enzimas proteolíticas a fim de dissolver a base da estrutura da crosta e prosseguir a epitelização (POPE, 1993).

A vaselina e a pomada de *Caesalpinia ferrea* mostraram ser de fácil manuseio, porém a vaselina facilitou a aderência entre a superfície da ferida e o curativo. Tal aderência constituiu uma desvantagem, principalmente no grupo controle, no qual se verificou sangramento após a retirada do mesmo. Monteiro (2003) e Andrade (2006) utilizando pomada feita a partir de lanolina, também verificaram que esta provocava adesão do curativo ao leito da ferida. A

aderência do curativo ao leito da ferida pode retardar o processo cicatricial por causar lesão ao epitélio durante a sua retirada.

A evolução das feridas pode ser observada nas figuras 2 e 3.

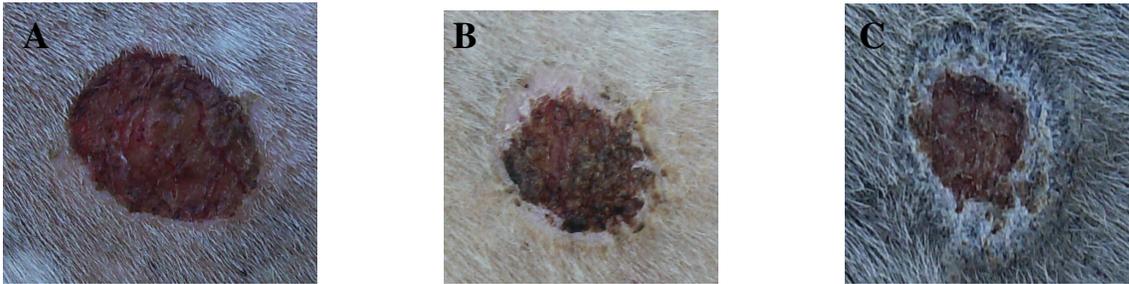


Figura 2. Evolução das feridas do grupo controle. A- Visualização da ferida ao 7º dia de evolução pós-cirúrgica, observando-se crosta rugosa e aderida recobrindo toda a área cruenta. B- Visualização da ferida ao 14º dia de evolução pós-cirúrgica, observando-se crosta rugosa, tecido de granulação e tecido cicatricial recobrindo a área cruenta.. C- Visualização da ferida ao 21º dia de evolução pós-cirúrgica, observando-se crosta, tecido cicatricial e área de tracionamento da ferida.

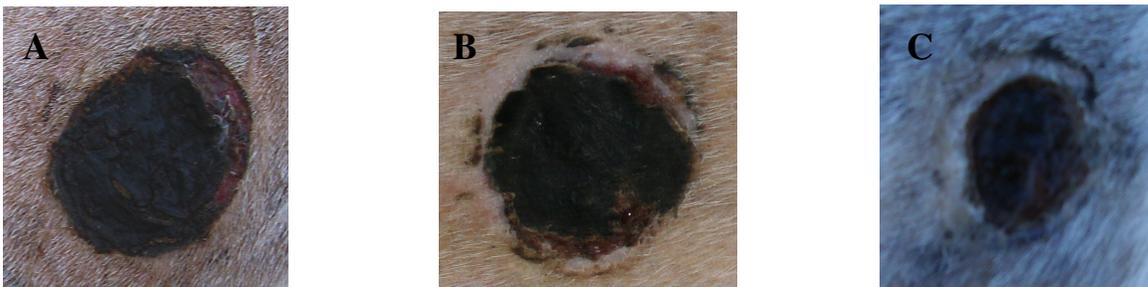


Figura 3. Evolução das feridas do grupo . A- Visualização da ferida ao 7º dia de evolução pós-cirúrgica, observando-se. a película formada pelo jucá e crosta rugosa recobrindo toda área cruenta B- Visualização da ferida ao 14º dia de evolução pós-cirúrgica, observando-se a película formada pelo jucá e tecido cicatricial C- Visualização da ferida ao 21º dia de evolução pós-cirúrgica, observando-se. ainda a presença da película e tecido cicatricial.

3.2. Avaliação da Contração da Ferida

Na avaliação da contração da ferida, observou-se que nenhuma ferida apresentou área maior que a inicial ao 7º e 14º dias de pós-operatório. A diminuição da área cruenta ocorreu devido ao mecanismo de contração e ao movimento centrípeto dos limites da ferida em direção ao centro, com o intuito de diminuir a área a ser recoberta pelo epitélio em proliferação, caracterizando a cicatrização por segunda intenção (PEACOCK; COHEN, 1990; MADDEN; AREM, 1991). De acordo Mcgrath e Simon (1983), a contração do tecido de granulação está associada à ação mediadora das prostaglandinas. Ainda segundo esses autores, a ferida apresenta três fases. Na primeira fase, denominada de pré-exponencial, que dura em média dois dias, há um aumento da área da ferida, devido a retração das margens cutâneas. Após este período, a área começa a diminuir rapidamente e depois mais lentamente, constituindo a segunda fase chamada exponencial. A última fase, que é a pós-exponencial finaliza a contração e, assim a cicatrização da ferida. Os mecanismos de contração ainda são objetos de controvérsia, mas a teoria mais aceita atualmente é que são os miofibroblastos os responsáveis pela contração da ferida. Este tipo especializado de célula é formado por fibroblastos que sofreram alterações fenotípicas e passaram a produzir as proteínas contráteis actina e miosina, constituindo a maior população de células encontrada no tecido de granulação maduro (RUDOLPH, 1992.). Segundo Ramsey et al.(1995), a contração das feridas é favorecida na pele mais frouxa e móvel, como a do tronco, e que as lesões de pele total aumentam o percentual de contração.

Ao 7º dia de avaliação, observou-se que as medidas da ferida, nos seus diâmetro maior e menor, mostraram que a área encontrada apresentava médias de $12,15 \pm 1,20 \text{ cm}^2$ e $14,08 \pm 1,29 \text{ cm}^2$, para os grupos controle e tratado, respectivamente. Verificou-se que o percentual de contração foi muito menor no grupo tratado com média de 7,51% para este grupo e de 28,85% para o controle.

Ao 14º dia, a área de lesão, no grupo controle, teve valor médio de $3,6 \pm 0,89 \text{ cm}^2$. No grupo do jucá, a área média foi de $9,67 \pm 0,87 \text{ cm}^2$. Em relação ao grau de contração, verificou-se que o controle manteve maior percentual em relação ao grupo tratado, 76,97% e 35, 44%, respectivamente. Esses resultados diferem daqueles encontrados por Monteiro (2003) e Andrade

(2006), que tratando caprinos, encontraram um percentual máximo de contração do grupo tratado maior que o do grupo controle, em torno de 80,78% e 90%, respectivamente. Bem como diferem dos resultados de Estevão et al (2007), que tratando ratos com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*), encontraram o percentual de contração no 14º dia pós-cirúrgico de 95,42% para o grupo tratado.

Verificou-se uma maior contração entre o 7º e 14º dia. Para vários autores, isto se justifica pelo fato desse período corresponder à fase de fibroplasia da cicatrização, com presença dos fibroblastos e miofibroblastos.

No 21º dia de experimento, observou-se que as feridas dos dois grupos ainda necessitavam de mais tempo para a resolução do processo cicatricial, porém as do grupo controle apresentavam valor médio da área em torno de $1,51 \pm 0,24 \text{ cm}^2$ e percentual de contração em torno de 90,25%, enquanto que as feridas do grupo tratado apresentavam valores de $5,1 \pm 1,42 \text{ cm}^2$ e 67,17%, respectivamente, para área e contração. (Figuras 4 e 5).

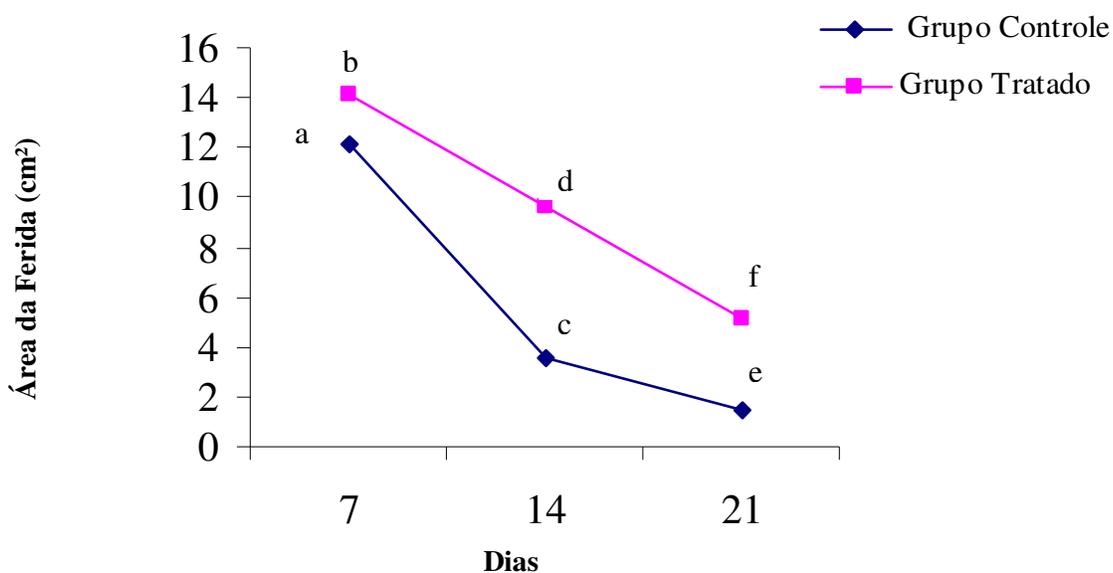


Figura 4. Valor médio (cm²) da área das feridas ao 7º dia (T₁), 14º dia (T₂) e 21º dia (T₃) de evolução pós-cirúrgica. Letras diferentes, houve diferença significativa ao nível de $p > 0,05$.

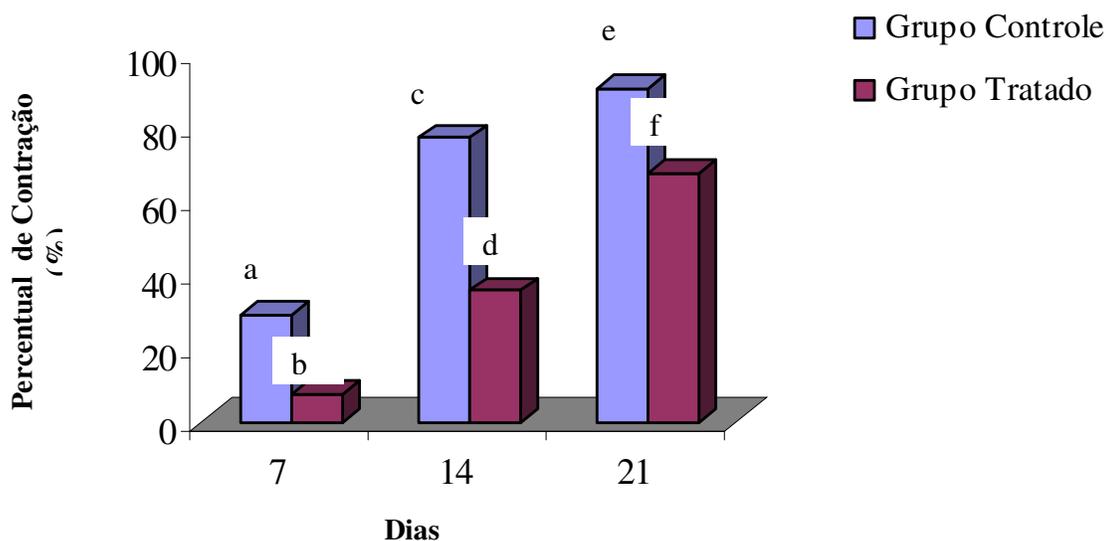


Figura 5. Valor médio do percentual de contração (%) da área das feridas ao 7º dia (T₁), 14º dia (T₂) e 21º dia (T₃) de evolução pós-cirúrgica. Letras diferentes, houve diferença significativa ao nível de $p > 0,05$.

3.3. Avaliação Bacteriológica

Nas avaliações realizadas no tempo zero, não houve crescimento microbiano nas lesões experimentais, certificando que estas foram realizadas em condições assépticas. As bactérias isoladas nos demais momentos foram agrupadas de acordo com o dia de avaliação. No 7º dia, observou-se crescimento de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, em ambos os grupos.

No 14º dia, observou-se crescimento de *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp e *Providencia* sp., em ambos os grupos. Quanto à presença de *Staphylococcus aureus*, esta foi encontrada apenas no grupo controle.

No 28º dia, observou-se crescimento de *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp e *Providencia* sp., além de *Enterobacter agglomerans* em ambos os grupos. Quanto à presença de *Staphylococcus aureus*, esta foi novamente encontrada apenas no grupo controle.

Considerando os resultados obtidos, é possível que o crescimento bacteriano tenha sido originado da microbiota cutânea do caprino, das fezes e do ambiente, já que todo o procedimento de coleta foi realizado sem permitir contaminação. Além disso, durante a realização do experimento, todos os animais foram mantidos com um curativo externo ao redor do tórax. De acordo com Pereira e Arias (2002), o curativo funciona como uma barreira física que impede a contaminação das feridas, protegendo-as, podendo ser considerado um aliado importante no tratamento de feridas abertas.

No grupo tratado, observou-se que a partir da segunda semana de tratamento já não houve crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus*, o que pode indicar uma possível atividade antimicrobiana da *Caesalpinia ferrea*. Traverso et al. (2003) citam que o *Staphylococcus aureus* é normalmente encontrada na pele e mucosas de animais. Irke (1996) e Souza Filho (1997) relatam ainda que o *Staphylococcus aureus*, por pertencer à microbiota da pele, pode migrar para o leito da ferida tornando a mesma contaminada ou infectada. Pode-se presumir, entretanto, que não houve infecção das feridas avaliadas, já que as mesmas não apresentaram sinais sugestivos como secreção, presença de pus e de odor fétido, bem como não houve retardo no processo cicatricial, pois bactérias presentes nos tecidos infectados liberam toxinas, enzimas proteolíticas e detritos metabólitos celulares que liberam mediadores da inflamação, causando além da inflamação em si, prurido e destruição da matriz celular, permitindo deste modo que a infecção se espalhe e prolongando a fase inflamatória da ferida (KIRK et al., 1985; ANDRADE, 2006).

A possível atividade antimicrobiana da *Caesalpinia ferrea* pode estar relacionada à presença de taninos na sua composição fitoquímica. Djipa et al (2002) testaram extrato aquoso e acetônico da casca do *Syzygium jambos*, os quais demonstraram ter atividade antimicrobiana principalmente contra os Gram-positivos; e depois de eliminar o tanino do extrato, através de coluna de poliamida, a fração resultante foi inativa frente às bactérias testadas.

Existem três hipóteses quanto ao mecanismo de ação dos taninos sobre as bactérias e fungos: inibição de enzimas dos microrganismos e/ou ligação com o substrato dessas enzimas; através da ação sobre a membrana celular, modificando seu metabolismo ou, ainda, pela complexação dos taninos com íons metálicos, diminuindo a disponibilidade desses íons, que são essenciais ao metabolismo dos microrganismos (LOQUERCIO et al., 2005).

Constatou-se a presença de bactérias Gram-negativas de *Klebsiella* sp, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Proteus* sp e *Providencia* sp. e *Enterobacter agglomerans*. Esses microrganismos fazem parte da microflora normal do intestino e, conseqüentemente, por contaminação daí resultante podem estar no solo, na água, no lixo, no esgoto, etc. (GUERREIRO et al., 1984). Estão relacionadas com surtos de toxi-infecção alimentar em humanos, podendo ser encontrados em águas contaminadas com fezes humanas (CARTER, 1988). Pode-se pressupor que a contaminação por estas bactérias se deu no momento em que estes animais se deitaram em contato direto com o piso.

3.4. Avaliação Histopatológica

No sétimo de tratamento, a avaliação histopatológica dos fragmentos de ambos os grupos revelou a intensa presença de crostas sobre uma área de tecido de granulação intensamente infiltrado por células inflamatórias, além da formação de capilares (figura 6). Esse processo é caracterizado como inflamação aguda, considerada uma reação fisiológica que indica o início do processo cicatricial (SPENCE; YOUNG, 1997). Ocorre aumento da permeabilidade capilar e conseqüente migração dos polimorfonucleares para a ferida que, juntamente com o acúmulo de plasma, constituem o exsudato inflamatório (AUERSVALD, 2001). Os polimorfonucleares predominam na fase inicial do processo inflamatório e por terem vida curta são repostos constantemente na área inflamatória. Os macrófagos, células predominantes nesse processo, são responsáveis pela fagocitose para remoção de corpos estranhos tecidos necróticos e desvitalizados (MODOLIN E BEVILACQUA, 1985; STRACHAN, 1996). Sem inflamação não ocorre reparação (MARCHINI et al., 1998).

O tecido de granulação caracteriza a fase seguinte da cicatrização, a fibroplasia e corresponde ao primeiro produto de crescimento fibroblástico e endotelial (OLIVEIRA, 1992), sendo essencial ao processo cicatricial por carrear novos fatores para o interior da ferida (STEED, 1997) e servir de arcabouço para os fibroblastos (MODOLIN, 1992).

Avaliando-se as feridas ao 14º dia (figuras 7 e 8), foi possível observar no grupo controle a presença de tecido de granulação fibrovascular, de focos inflamatórios, além de hiperplasia do

epitélio. Já no grupo tratado, constatou-se a presença de extensas criptas epidérmicas, crosta delgada, com pouco infiltrado e tecido de granulação mais organizado quando comparado ao controle. Estes achados coincidem com os de Andrade (2006). O revestimento epitelial tem importante papel no processo de cicatrização por apresentar células com finalidade proliferativa e reparadora (MEDEIROS, 1992).

Ao 21º dia (figuras 9 e 10), evidenciou-se que as feridas do grupo controle apresentavam um processo de epitelização, com áreas de hiperplasia da epiderme, além de grande quantidade de vasos neoformados de pequeno e médio calibres. Pôde-se observar ainda, quantidade moderada de fibroblastos e fibras colágenas. Isso denota que, evolutivamente, essas feridas ainda necessitavam concluir o processo de epitelização. Achados semelhantes foram encontrados por Marques (2004).

Nas feridas tratadas, foi possível constatar completo processo de reepitelização, com tecido conjuntivo apresentando grande quantidade de fibroblastos ativos, de fibras colágenas melhor organizadas e pequena quantidade de vasos sanguíneos. Segundo MODOLIN (1992) e CÂNDIDO (2001), esta fase é chamada de maturação e caracteriza-se pela deposição, agrupamento e remodelação do colágeno, bem como pela regressão endotelial.

Vale ressaltar que apesar de estatisticamente as feridas do grupo experimental apresentarem processo cicatricial inferior ao do grupo controle, evidenciado por menor grau de contração, fica claro na avaliação histopatológica que as feridas tratadas tiveram resolução da cicatrização. Isso provavelmente ocorreu devido a formação da película pela pomada do jucá, que dificultou a avaliação clínica e a mensuração dos parâmetros morfométricos, mas propiciou um ambiente favorável ao processo cicatricial. Optou-se por sua manutenção nas lesões, já que esta formou uma espécie de curativo natural, conferindo uma proteção à presença de microrganismos e miíases, bem como uma barreira de proteção contra outros traumas, o que constitui uma vantagem, já que os caprinos são criados, em sua grande maioria, em regime extensivo, estando sujeitos à vegetação espinhosa da caatinga.

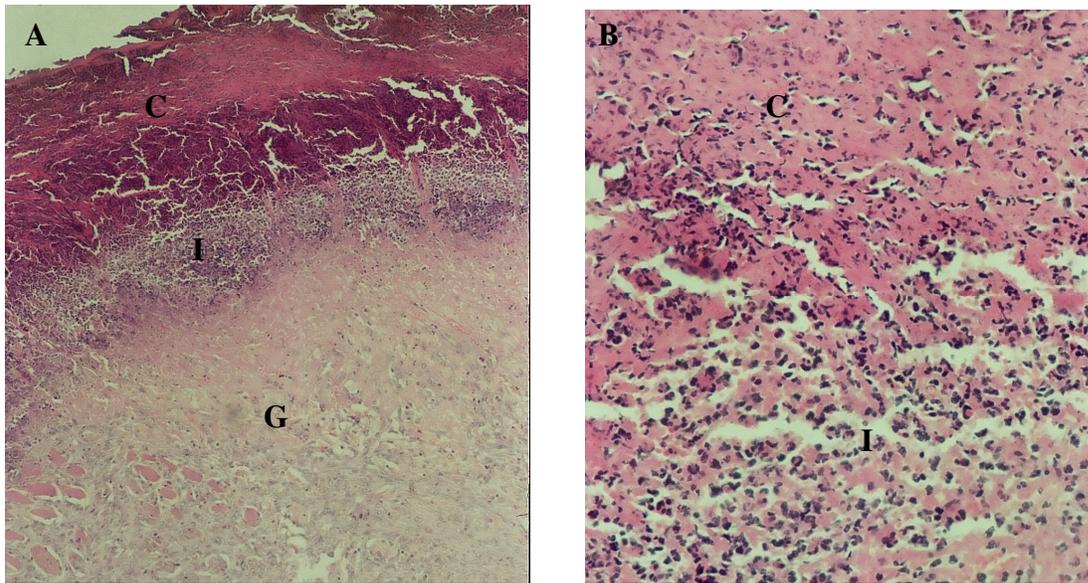


Figura 6. Aspecto histopatológico das feridas ao 7º dia de evolução pós-cirúrgica dos grupos controle e tratado. HE. A- aumento de 20 X; B- grupo tratado com aumento de 40 X; C, crosta; I, infiltrado inflamatório; G, tecido de granulação.

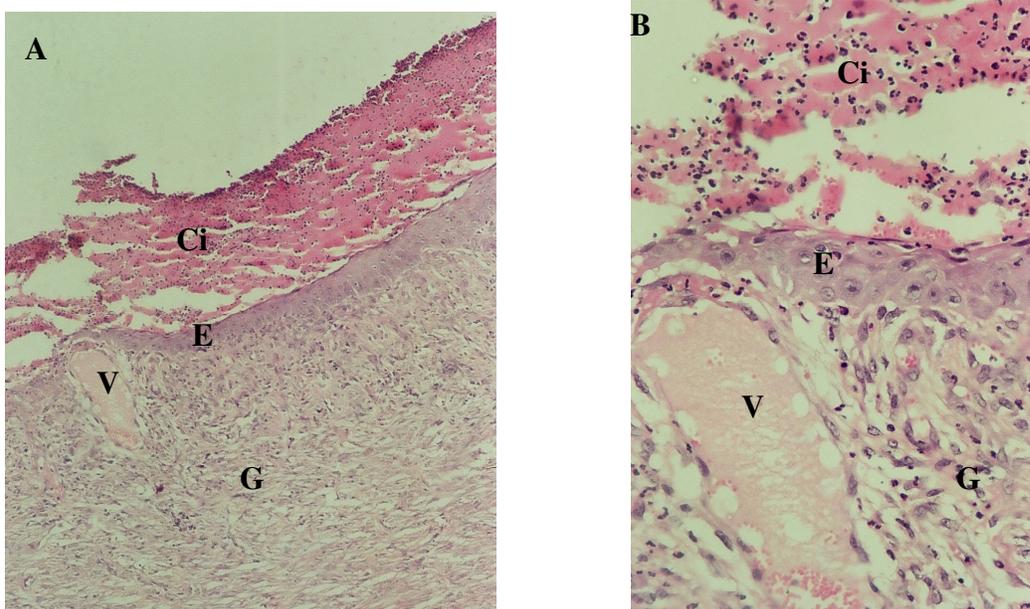


Figura 7. Aspecto histopatológico das feridas ao 14º dia de evolução pós-cirúrgica do grupo controle. HE. A- com aumento de 10 X; B- com aumento de 40 X; Ci, crosta com infiltrado; E, Epitélio em formação; G, tecido de granulação; V, vaso neoformado

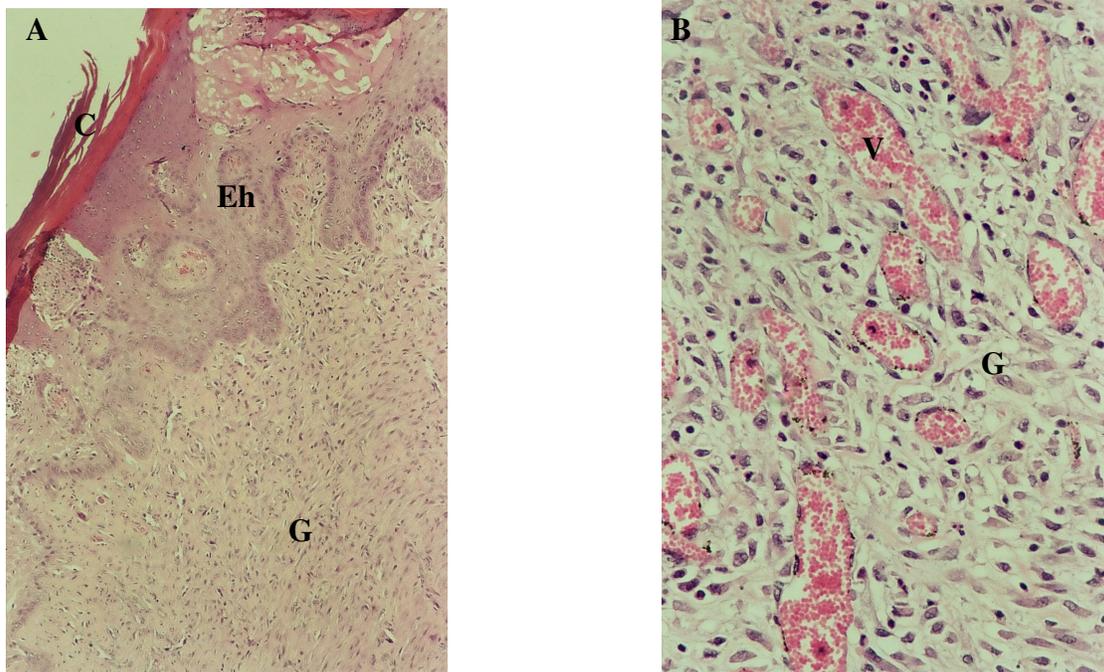


Figura 8 . Aspecto histopatológico das feridas ao 14º dia de evolução pós-cirúrgica do grupo tratado. HE. A- com aumento de 20X; B- com aumento de 40 X; C, crosta; Eh, Epitélio hiperplásico; G, tecido de granulação; V, vaso neoformado

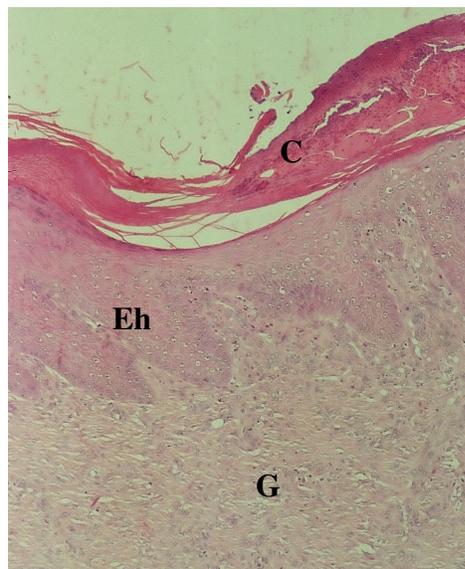


Figura 9 . Aspecto histopatológico das feridas ao 21º dia de evolução pós-cirúrgica do grupo controle. HE, com aumento de 10 X; C, crosta; Eh, Epitélio hiperplásico; G, tecido de granulação;

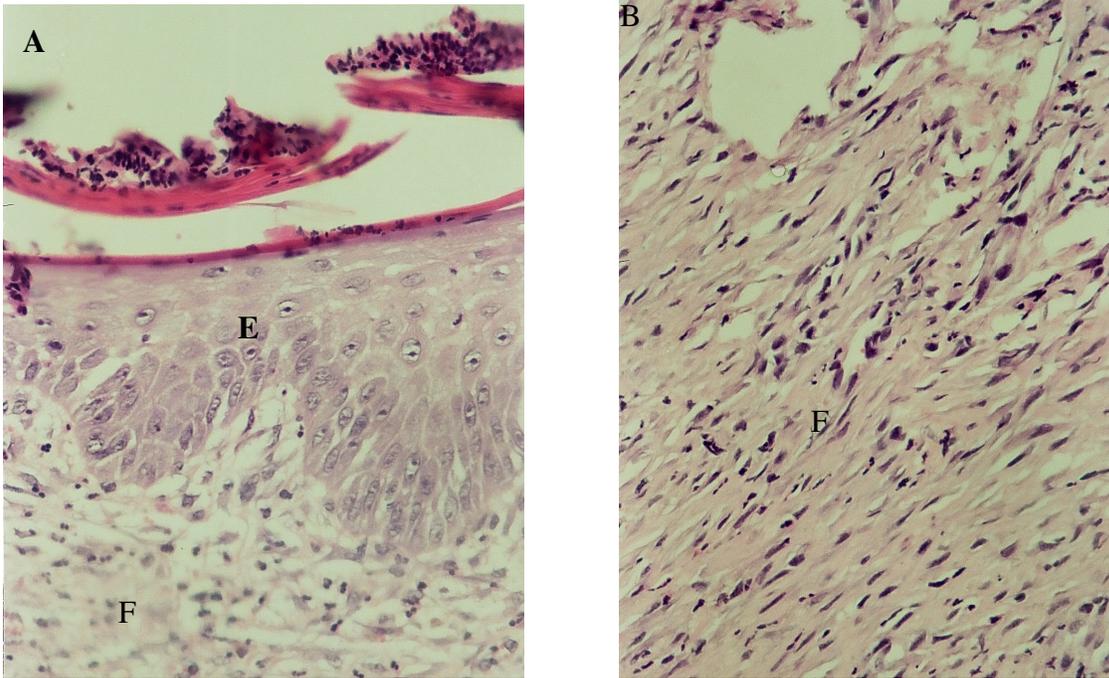


Figura 10. Aspecto histopatológico das feridas ao 21º dia de evolução pós-cirúrgica do grupo tratado. HE. A- aumento de 20X; B- com aumento de 40X; E, Epitélio; F, fibras colágenas;

4. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que o uso tópico da pomada de *Caesalpinia ferrea* apresenta efeito significativo na cicatrização da pele de caprinos. No entanto, é importante que se amplie o estudo experimental em animais com diferentes dosagens e formulações, além do isolamento do componente ou componentes da planta, responsáveis pela influência positiva no processo de reparação de tecidos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, L. S. S. **Avaliação terapêutica das pomadas do polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. e do extrato de *Jacaratia corumbensis* O. Kuntze em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em caprinos (*Capra hircus* L.) Aspectos clínicos, bacteriológicos e histopatológicos**, 2006. 76f. Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) – Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Recife.

AUERSVALD, A. **Estudo comparativo dos efeitos induzidos pela aplicação do laser de CO2 e do laser de Erbium: Yttrium Aluminum Garnet, em pele de ratos**. 2001. [Dissertação – Mestrado] Curitiba: Instituto de Pesquisas Médicas, Faculdade Evangélica do Paraná; 2001.

BALBACH, A. **As plantas curam**. São Paulo: Três, 1972, p. 302-303.

BATES-JENSEN, B. M. Management of exsudate and infection. In: SUSSMAN, C; BATES-JENSEN, B.M. , Ed. **Wound care: a collaborative practice manual for physical therapists and nurses**. Gaithersburg: Aspen Publishers; 1998. p.159-77.

BEDI, M.K.; SHENEFELT, P.D. Herbal therapy in dermatology. **Archives of Dermatology**, Chicago, v.138, n.2, p.2332-242, 2002.

BOROJEVIC, R.; SERRICELLA, P. Próteses vivas de pele humana. **Biociência, Ciência & Desenvolvimento**, ano II, n. 7, p. 16-18, 1999.

BRAGANÇA, L.A.R et al. **Plantas Mediciniais Antidiabéticas**, Niterói : EDUFF, 1996. p. 172.

BRASILEIRO FILHO, G. **Patologia Geral**. 2 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1998. p. 62-65.

BROWN, D.J.; DATTNER, A.M. Phytotherapeutic approaches to common dermatologic conditions. **Archives of Dermatology**, Chicago, v.134, n.11, p.1401-1404, 1998.

CÂNDIDO, L. M. Nova abordagem no tratamento de feridas. São Paulo: Senac, 2001. Disponível em: < [http:// www.feridologo.com.br/acontecelivro.htm](http://www.feridologo.com.br/acontecelivro.htm)>. Acesso em: 25 de junho de 2008.

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. **Revista de Ciência Biomédica**, v.12, p.39-50, 1991.

CARTER, G. R. **Enterobacteriaceae**. In: _____. Fundamentos da bacteriologia e micologia veterinária. São Paulo: Roca, 1988. cap. 17, p. 145-154.

CLARK, R. A. F. Wound repair: overview and general considerations. In: CLARK, R. A. F. editor. **The molecular and cellular biology of wound repair**. New York: Plenum Press; 1996. p. 3-50.

COELHO, M.C.O.C. **Substitutos temporários de pele no processo cicatricial de falhas cutâneas: estudo experimental em cães (*Canis familiaris*)**, 1998. 102f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

DJIPA, C. D. et al. Antimicrobial activity of barks extract of *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, n. 1-2, p. 307-313, 2000.

DORNELES, D.; WOUK, A.F.; PONTAROLO, R.; OLIVEIRA, A.B. Efeito de *Aloe vera* Linne sobre a cicatrização de feridas de pele em coelhos. **Visão Acadêmica**, v.4, n.1, p.39-46, 2003.

ESTEVÃO, L. R. M. et al. **Avaliação da contração de feridas cutâneas em ratos (*rattus norvegicus albinus*) tratados com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*)**. In: Jornada de

Ensino, Pesquisa e Extensão, VII, 2007, Recife: **Anais...** Recife, 2007, www.adtevento.com.br/jepex/cdrom/resumos/R0751-1.pdf.

EURIDES, D et al. Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com solução de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Martius). **Rev Fac Zootec Vet Agro**, v.2/3, n.1, p.30-40. 1995/1996

EURIDES, D. et al. Aspectos morfológicos, morfométricos e histológicos da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorfii*). **Veterinária Notícias**, v. 4, n. 1, p.77-82, 1998.

FERNANDES, A.V. **Efeitos do uso tópico da *Calendula officinalis* na cicatrização de feridas em mucosa palatina: estudo histológico em ratos**. 2003, Dissertação (Mestrado), Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, São Paulo.

FITCH, R.; SWAIM, S. The role of epithelialization in wound healing. **Comp. Cont. Edu.**, v. 17, n. 2, p. 167- 177, 1995.

FRASSON, A. P. Z.; BITTENCOURT, C. F.; HEINZMANN, B. M. Caracterização físico-química e biológica do caule de *Caesalpinia ferrea* Mart. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 13, n.1, p.35-39, 2003.

GOMES, M. **As plantas da saúde: guia de tratamentos naturais**. 3 ed. São Paulo: Paulinas, 2003. p.232.

GONZALEZ, F. G. et al. Atividade Antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* Mart. In: IX Semana da Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2004, São Paulo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo : USP, 2004. v. 40. p. 79-79.

GUERREIRO, M. G. et al. **Bacteriologia especial:** com interesse em saúde animal e saúde pública. Porto Alegre: Sulina, 1984. 492 p.

HASHIMOTO, G. **Illustrated Encyclopedia of Brazilian Medicinal Plants.** Kamakura: Abokk Press, 1996. p. 171—7.

IHRKE, P.J. **Bacterial skin disease in the dog:** A guide to canine pyoderma. Leverkusen: Bayer AG, 1996. 97 p.

KIRK, R. W et al. **Dermatologia dos pequenos animais.** 3. ed. São Paulo: Manole, 1985. 935p.

LOQUERCIO, A. P. et al. Atividade antimicrobiana de extrato hidro-alcoólico das folhas de Jambolão (*Zyzygium cumini*) L. Skells. **Ciência Rural**, v. 35, n.2, p. 317-76, 2005.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil.** Nova Odessa: Instituto Plantarum , 2002. p. 162.

LUNA, L.G. **Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology.** 3 ed. New York: Mc Grav Hill, 1968. 238p.

MADDEN, J., AREM, A. A cicatrização das feridas. Aspectos biológicos e clínicos. In: SABISTON, D. **Tratado de cirurgia.** 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 156-168.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P. ; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 78, n.5, p.525-542, set./out. 2003.

MATERA, J.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C.; ROMAN, M.L. Ensaio de avaliação de eficácia e exequibilidade de uso do creme ou gaze impregnada com *Triticum vulgare* em feridas cutâneas. **Vet News**, v.2, n.8, p.8-11, 2002.

MARCHINI, F.B. et al. Efeito do óleo de rosa mosqueta na cicatrização de feridas abertas. **Revista Paulista de medicina**, São Paulo, v. 106, n. 6, p. 356, 1988.

MARQUES, S.R. et al. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound in lambs. **Acta cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 91-103, 2004.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

McGRATH, M. H.; SIMON, R. F. Wound geometry and the kinetics of wound contraction. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 72, n. 1, p. 66 – 72, 1983.

MONDOLIN, M. Enxertos de pele. In: RAIA, A.; ZERBINI, E. **Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Neto**. 4 ed. São Paulo: SARVIER, 1992. p. 153 – 7.

MODOLIN, M; BEVILACQUA, R. G. Cicatrização das feridas. Síntese das aquisições recentes. **Rev Bras Clin Terap**, v.14, p.208-13, 1985

MONDOLIN, M.; BEVILACQUA, R. Cicatrização de feridas. In: RAIA, A.; ZERBINI, E. **Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Neto**. 4 ed. São Paulo: SARVIER, 1992. p. 133 – 8.

MONTEIRO, V. L. C.. **Reparação tecidual de feridas cutâneas de caprinos tratadas com polissacarídeo de cajueiro *Anacardium occidentale* L. Estudo clínico, bacteriológico e histopatológico**, 2003. 50f. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) – Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Recife.

NAKAMURA, E. S. Cancer chemopreventive effects of *Caesalpinia ferrea* and related compounds. **Cancer Letters**, v. 177, n. 2, p. 119-124, 2002.

NETO, F. **Uso sistêmico da arnica (solidago microglossa DC) em cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos.** 2001. 82f. Tese (Mestrado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.

NETO, J. J. et al. Tratamento de úlcera varicosa e lesões da pele com *Calêndula Officinalis* L. e ou com *Stryphnodendron barbatiman* (Velloso) Martius. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v. 17, p. 181-186, 1996.

NOGUEIRA, R.M.B.; KITAMURA, E.A.; AGUIAR, O.M. Estudo clínico da reparação tecidual de feridas cutâneas de cães tratados com papaína e colagenase. **Nosso Clínico**, v.08, n.43, p.25-28, jan-fev, 2005.

OLIVEIRA, H. P. Traumatismos nos animais domésticos. **Cad Téc Esc Vet**, v.1, n.7, p.1-57. 1992.

PEACOCK, E.E. COHEN, I. K. Wound healing. In: McCARTHY, J. G.; MAY JR., J. W.; LITTLER, J. W. **Plastic surgery**. Philadelphia: WB Saunders, v. 1, 1990. p. 167.

PEREIRA, A. M; ARIAS, M. V. B. Manejo de feridas em cães e gatos - Revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. n38, p. 33-42, 2002.

POPE, E.R. Skin Healing. In: BOJRAB, M.J. **Disease Mechanisms in Small Animal Surgery**. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.151-55

PRATA, M. et al. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea. Estudo experimental em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.3, n.2, p.43-48, 1988.

RAMSEY, D. T. et al. Effects of three occlusive dressing materials on healing of fullthickness skin wounds in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n.7, p. 941-949, 1995.

RUDOLPH, R.; VAN DER BERG, J.; EHRLICH, H. P. Wound contraction and scar contracture. In: COHEN, K.; DIEGELMANN, R.F.; LINDBLAD, W.J. **Wound healing, biochemical and clinical aspects**. Philadelphia: WB Saunders, p. 96, 1992.

SANCHES NETO, R. et al. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.8, n.1, p.18-23, 1993.

SHETTY, V.; BERTOLAMI, C. The physiology of wound healing. In: PETERSON, et al. **Oral and Maxilar Surgery**. Philadelphia: Lippincot Company, cap. 1, p.3 – 18, 1992.

SOUZA FILHO, Z. A. et al. Estudo comparativo do ágar com a solução salina isotônica no tratamento de feridas infectadas, em cobaias. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 12, n. 3, p. 169-173, 1997

SPENCE, R. J.; WONG, L. Aprimoramento da cicatrização das feridas em aloenxerto de pele humana. **Clínica Cirúrgica da América do Norte**, Rio de Janeiro: Interlivros, v. 3, p. 727-741, 1997.

STEED, D. L. Papel dos fatores de crescimento na cicatrização das feridas. **Clínica Cirúrgica da América do Norte**, Rio de Janeiro, RJ, v. 3, p. 571-582, 1997.

STRACHAN, D. Topical therapy of wounds. **Aust. Vet. Pract.**, v. 25, n.1, 1996.

TRAVERSO, S. D. et al. Mastite com lesões sistêmicas por *Staphylococcus aureus* sbsp, aureus em coelhos. **Ciência Rural**, v. 33, n. 2, 2003.

ZANINI, S. A. **Cirurgia e traumatologia buço-maxilo-facial**. Rio de Janeiro: Revinter. cap.1, p.1-6, 1990.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)