

**MANOEL FRANCISCO DA SILVA SANTOS**

**AVALIAÇÃO DO USO DO EXTRATO BRUTO DE *Jatropha gossypifolia* L.  
NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS**

**Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Interinstitucional (MINTER) em Clínica Cirúrgica entre a Universidade Federal do Paraná e a Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para a obtenção do grau acadêmico de Mestre.**

**Orientador:**

**Prof. Dr. Nicolau Gregori Czecko**

**Coordenador Acadêmico:**

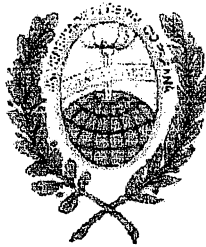
**Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos**

**Coordenador Operacional:**

**Prof. Dr. Orlando Jorge Martins Torres**

**CURITIBA - SÃO LUÍS**

**2003**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO  
MINTER UFPR - UFMA

*Ata do julgamento da 262ª dissertação de mestrado e do 341 do Curso para conclusão do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná - MINTER UFMA, referente ao aluno MANOEL FRANCISCO DA SILVA SANTOS, com o título: "AVALIAÇÃO DO USO DO EXTRATO BRUTO DE *Jatropha gossypifolia* L. NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS", tendo como orientador o Prof. Dr. Nicolau Gregori Czeckzo, realizada em 12 de março de dois mil e quatro.*

*Às dez horas e trinta minutos do dia doze de março dois mil e quatro, no Auditório do Hotel Brisamar- São Luis, teve início a prova em epígrafe, constituída a Comissão Examinadora pelos Professores: Álvaro Antonio Bandeira Ferraz Paulo Roberto Ott Fontes e Gaspar de Jesus Lopes Filho, sendo este último Presidente da Comissão. Aberta a sessão foi apresentada pelo Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos, Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação, como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Comissão convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Comissão Examinadora, obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a Comissão Examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavradura do Parecer Conjunto necessário. Os conceitos e notas atribuídos foram: Prof. Dr. Álvaro Antonio Bandeira Ferraz: conceito "A" e equivalência "9,0"; Prof. Dr. Paulo Roberto Ott Fontes: conceito "A" e equivalência "9,0"; Prof. Dr. Gaspar de Jesus Lopes Filho: conceito "A" e equivalência "9,0". Voltando a sala de sessão, o senhor Presidente da Comissão leu os conceitos do Parecer Conjunto, dando como final o conceito "A" e equivalência "9,0", e a recomendação de que a dissertação com o título já referido, possa ser publicada na forma final nos meios de divulgação científica adequados, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que vai assinada pelos componentes da Comissão Examinadora.*

*Álvaro Antonio Bandeira Ferraz*  
Prof. Dr. Álvaro Antonio Bandeira Ferraz

*Paulo Roberto Ott Fontes*  
Prof. Dr. Paulo Roberto Ott Fontes

*Gaspar de Jesus Lopes Filho*  
Prof. Dr. Gaspar de Jesus Lopes Filho

Dedico esta dissertação:

Madalena, esposa e companheira, por seu exemplo de vida e compreensão, presente inclusive nos momentos da minha ausência.

Francilena, Ana Claudia, e Anne, filhas e companheiras de todos os momentos.

Amaro (*in memoriam*) e Maria, meus pais, pela educação, formação e por me darem tanto e estarem satisfeitos pelo pouco que retornei.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Nicolau Gregori Czecko, orientador e incentivador desta dissertação, por seus valiosos ensinamentos, paciência, fraternidade, que possibilitaram a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos, coordenador geral do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pela dedicação, competência frente à coordenação do Programa e pelo incentivo e conhecimentos passados.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, um exemplo de generosidade e de grande facilidade de ensinar e transmitir conhecimentos importantes, para a realização desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Jurandir Marcondes Ribas Filho, pelos valiosos conhecimentos transmitidos.

Ao Prof. Dr. Orlando Jorge Martins Torres, Coordenador Operacional deste Mestrado, pela ajuda e dedicação na realização desta pós-graduação.

À Prof. Raimunda Ribeiro da Silva pela ajuda no preparo, interpretação e descrição das peças histológicas, além do incrível exemplo de profissionalismo.

A Universidade Federal do Paraná e Universidade Federal do Maranhão pela oportunidade de realizar minha pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Gutemberg Fernandes de Araújo, pela valiosa ajuda e apoio na realização desta pesquisa.

À Prof. Ms. Maria do Socorro Sousa Cartágenes do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, pela valiosa ajuda na realização deste trabalho.

Ao Prof. Ms. Carlos Martins Coelho Filho pela grande amizade e capacidade para ajudar na realização desta pesquisa.

À Prof. Dra. Sônia Maria de Farias Freire, pela colaboração em ceder o Laboratório de Pesquisa do Departamento para realização da fase experimental desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Roberto Sigfrido Gallegos Obea e Marcos Bispo Pinheiro Câmara, pela preparação do extrato de *Jatropha* no Departamento de Química da Universidade Federal do Maranhão.

Aos amigos e colegas Manoel Lages Castelo Branco Neto, Elias Amorim, Nelson Parada e Inaldo Garros, pelos momentos agradáveis vivenciados durante a realização dos nossos trabalhos.

A acadêmica de Farmácia Karlen Guerra, pelo exemplo de dedicação e amizade que fez parte importante deste trabalho.

A acadêmica de Enfermagem Maria José Pereira Nunes pela paciência, dedicação e valiosa ajuda na realização desta pesquisa.

Ao acadêmico de Medicina Yglésio Luciano Moyses Silva de Souza pela realização da planimetria digital.

Ao Prof. Dr. Silvio Gomes Monteiro, do Laboratório de Genética do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Maranhão, pela contribuição na análise estatística deste trabalho.

Ao amigo Getúlio Bezerra pela dedicação e paciência com os quais me ensinou o dia-a-dia do laboratório.

Ao amigo Paulo Memória pela digitalização do material fotográfico.

A CAPES pelo estímulo na realização de pesquisa científica.

Ao centro de estudos do UDI-Hospital pelo espaço cedido e material didático.

Aos colegas de pós-graduação em Clínica Cirúrgica UFPR-UFMA, pelo compartilhamento de idéias e fortalecimento de uma amizade que será eterna.

A Liga Acadêmica de Cirurgia Experimental pela oportunidade de realização de documentação científica.

A todos aqueles, que de uma forma ou de outra, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

“Existe somente uma maneira para conseguirmos a mudança em nossas vidas: A vontade permanente de enfrentar o desconhecido, todos os dias, continuamente. É quando se percebe o que parecia impossível, se torna simples diante daqueles que têm persistência e coragem.”

Nereu Jorge Araldi (2002)

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	x
<b>RESUMO</b> .....	xi
<b>ABSTRACT</b> .....	xii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 OBJETIVOS .....	4
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
2.1 CICATRIZAÇÃO DE PELE EM ANIMAIS .....	6
2.2 DESCRIÇÃO BOTÂNICA DA <i>Jatropha gossypifolia</i> L. ....	8
2.3 <i>Jatropha gossypifolia</i> L. ....	9
<b>3 MATERIAL E MÉTODO</b> .....	12
3.1 AMOSTRA .....	13
3.2 COLETA DA PLANTA .....	13
3.2.1 Obtenção do extrato bruto etanólico .....	14
3.3 GRUPO DE ESTUDO .....	16
3.4 PRÉ-OPERATÓRIO .....	16
3.5 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO .....	16
3.6 PROCEDIMENTOS OPERATÓRIOS .....	16
3.7 PÓS-OPERATÓRIO .....	19
3.8 MORTE DOS ANIMAIS .....	19
3.9 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA .....	20
3.9.1 Peso dos animais .....	20
3.9.2 Planimetria digital .....	21
3.10 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO .....	22
3.11 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA .....	23
3.11.1 Inflamação aguda .....	23
3.11.2 Inflamação crônica .....	23
3.11.3 Proliferação fibroblástica .....	24

3.11.4 Colagenização .....	24
3.11.5 Epitelização.....	25
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
4.1 ATO OPERATÓRIO E EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIO .....	27
4.2 PESO DOS ANIMAIS .....	27
4.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA .....	27
4.3.1 Exame da ferida cutânea .....	27
4.3.2 Evolução da área da ferida .....	31
4.4 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA.....	31
4.4.1 Reação inflamatória aguda .....	31
4.4.2 Reação inflamatória crônica.....	35
4.4.3 Proliferação fibroblástica.....	36
4.4.4 Colagenização .....	40
4.4.5 Reepitelização .....	43
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
5.1 MODELO EXPERIMENTAL.....	46
5.2 ESCOLHA DO FITOTERÁPICO .....	47
5.3 AMOSTRA .....	47
5.4 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA .....	48
5.4.1 Peso.....	48
5.4.2 Avaliação da área da ferida .....	49
5.5 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA.....	49
5.6 DA CONTINUAÇÃO NA LINHA DE PESQUISA.....	51
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>62</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – <i>Jatropha gossypifolia</i> L.....	14
FIGURA 2 – EXTRATO BRUTO DE <i>Jatropha gossypifolia</i> L.....	15
FIGURA 3 – PUNCH METÁLICO .....	17
FIGURA 4 – DEMARCAÇÃO DA PELE COM PUNCH METÁLICO NA REGIÃO DORSAL DO RATO .....	18
FIGURA 5 – EXPOSIÇÃO DA FÂSCIA MUSCULAR DORSAL DO RATO APÓS EXÉRESE DA PELE E TELA SUBCUTÂNEA.....	18
FIGURA 6 – DIAGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS E SUBGRUPOS .....	20
FIGURA 7 – BALANÇA DIGITAL UTILIZADA PARA PESAGEM DOS ANIMAIS .....	21
FIGURA 8 – PAQUÍMETRO DIGITAL .....	22
FIGURA 9 – FOTOS DE ANIMAIS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO AS LESÕES CUTÂNEAS NO 7º (A), 14º (B), 21º (C) DIA DE OBSERVAÇÃO P.O.....	29
FIGURA 10 – FOTOS DE ANIMAIS DO GRUPO <i>Jatropha</i> MOSTRANDO AS LESÕES CUTÂNEAS NO 7º (A), 14º (B), 21º (C) DIA DE OBSERVAÇÃO P.O. ....	30
FIGURA 11 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO VASCULAR CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA .....	33
FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO <i>JATROPHA</i> MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO VASCULAR CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA .....	34
FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA .....	38

FIGURA 14 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO <i>Jatropha</i> MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA .....	39
FIGURA 15 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO A COLAGENIZAÇÃO CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO T.M. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA .....	41
FIGURA 16 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO <i>Jatropha</i> MOSTRANDO A COLAGENIZAÇÃO CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO T.M. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA .....	42
FIGURA 17 – FOTOMICROGRAFIA DA PELE DE RATOS DO GRUPO <i>Jatropha</i> MOSTRANDO A REEPITELIZAÇÃO CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA, COLORAÇÃO TM NAS FOTOS DO 7º, 14º E 21º DIA .....	44

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – RATOS DOS GRUPOS CONTROLE E <i>Jatropha</i> , SEGUNDO A ÁREA DAS FERIDAS (mm <sup>2</sup> ) OBSERVADOS NO 7º, 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	31
TABELA 2 – INTENSIDADE DA INFLAMAÇÃO AGUDA COM AVALIAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO VASCULAR OBSERVADOS NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO <i>JATROPHA</i> NO 7º, 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	32
TABELA 3 – INTENSIDADE DA INFLAMAÇÃO AGUDA COM AVALIAÇÃO DE POLIMORFONUCLEARES OBSERVADOS NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO <i>JATROPHA</i> NO 7º, 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	35
TABELA 4 – INTENSIDADE DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA COM AVALIAÇÃO DOS MONONUCLEARES OBSERVADOS NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO <i>JATROPHA</i> NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	36
TABELA 5 – INTENSIDADE DA PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO <i>Jatropha</i> NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	37
TABELA 6 – INTENSIDADE DA COLAGENIZAÇÃO OBSERVADA NA REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO <i>Jatropha</i> NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	40
TABELA 7 – INTENSIDADE DA REEPITELIZAÇÃO OBSERVADA NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO <i>Jatropha</i> NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO .....	43

# AVALIAÇÃO DO USO DO EXTRATO BRUTO DE *Jatropha gossypifolia* L. NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS

## RESUMO

**Introdução:** Este estudo experimental, realizado no Laboratório de Pesquisa do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão. **Objetivo:** Avaliar comparativamente os aspectos morfológicos do processo cicatricial de feridas cutâneas abertas de ratos, com e sem uso de extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. **Material e Método:** Foram utilizados 60 ratos da linhagem Wistar, distribuídos em 2 grupos de 30 animais cada, assim denominados grupo controle e grupo *Jatropha*. Os ratos de cada grupo foram divididos em 3 subgrupos de 10 animais cada e avaliados no 7º, 14º e 21º dia de pós-operatório. Os ratos do grupo *Jatropha* receberam aplicação sobre a ferida diariamente do extrato de *Jatropha gossypifolia* L. Os ratos do grupo controle não receberam nenhum tipo de tratamento na ferida cutânea. Os parâmetros avaliados foram, aspectos macroscópicos da ferida cutânea, observou-se à evolução do aspecto da ferida e medida da área da lesão por planigrafia digital. A análise histológica em laminas coradas pela Hematoxilina – Eosina e Tricômico de Massou. Utilizou-se parâmetros de avaliação da proliferação vascular, polimorfonucleares, mononucleares, proliferação fibroblástica, colagenização e reepitelização, recebendo a seguinte classificação como ausente, discreta, moderada e acentuada. **Resultados:** A avaliação macroscópica, não houve diferenças significante na cicatrização das feridas cutâneas, entre o grupo controle e *Jatropha*. Na avaliação microscópica houve diferença significativa no 21º dia pós-operatório em relação à proliferação vascular, que se mostrou mais acentuada no grupo *Jatropha* em relação ao grupo controle. **Conclusão:** As feridas cutâneas abertas em ratos tratados com extrato bruto de *Jatropha* em relação as que não receberam nenhum tratamento não houve resultado significativo em relação aos aspectos de avaliação macroscópica e microscópica entre os grupos.

Palavras – Chaves: *Jatropha gossypifolia* L. - Cicatrização de feridas – Ratos - Pele

## EVALUATION OF THE USE OF RAW EXTRACT OF *Jatropha gossypifolia* L. IN THE HEALING OF FLESH WOUNDS IN RATS

### ABSTRACT

**Background:** This experimental study was carried on at the Research Laboratory of Physiology and Pharmacology belonging to the Department of Biology and Health Center of the Federal University of Maranhão, Brazil. **Aim:** Its objective was to evaluate comparatively the morphological aspects of the healing process that occurs in skin wounds open in rats either utilizing or not raw extract of *Jatropha gossypifolia* L. **Material and Methods:** Sixty rats belonging to the Wistar ancestry were divided into two groups of thirty animals each. One of such groups was denominated Control group and the other was called *Jatropha* group. The rats belonging to each group were divided into three under-groups of thirty animals each and evaluated on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day after surgery. The rats belonging to the *Jatropha gossypifolia* L. group received daily applications of *Jatropha gossypifolia* L. The rats belonging to the control group did not receive any kind of treatment for the skin wound. The parameters evaluated included the macroscopic aspects of the skin wounds, the wound evolution and measurements of the lesion area through digital Planigraphy. The biologic study was made by the examination of glass laminas dyed by Hematoxilin, Eosin and Tricromium of Masson. The parameters used for evaluation were vascular, polymorph nuclear, mononuclear cells and fibroblastic proliferation, besides the formation of collagen and epithelium. According to the parameters utilized in the study, the following classification was attributed to the results: absent, discreet, moderate and accentuated. **Results:** The macroscopic analysis demonstrated no difference between the control and the *Jatropha* groups in relation to cicatrisation. On the other band, the microscopic analysis showed a significant difference related to vascular proliferation occuring in the 21<sup>st</sup> post-operative day, wich demonstrated to be more accentuated in the *Jatropha* than in the control group. **Conclusion:** It was concluded that the treatment of skin wounds open in rats treated with raw extract of *Jatropha gossypifolia* L. when compared to those that received no treatment showed no significant differences concerning macroscopic and microscopic aspects among the studied groups.

Key words: *Jatropha gossypifolia* L., Wound cicatrisation (healing), Rats, Skin



## 1 INTRODUÇÃO

O histórico da descoberta de fármacos originários de plantas data de vários séculos, Shen-Nung (2838-2698 a.C.), importante monarca e considerado o pai da tradicional medicina chinesa, descobriu o uso do curativo de muitas plantas e escreveu o Pen Tsan (O Herbário), um tratado onde menciona o uso de plantas como: papola cânhamo, cinamomo e mandrágora. Pedamaos Dioscórides (40 a 90 a.D.), médico grego, natural de Anazarba na Cilícia, escreveu um livro chamado Matéria Médica. Onde relatou o uso de mais de 600 plantas, muitas que já não mais existem (LIMA, 1994).

O maior nome da literatura médica até século XV, entretanto foi Cláudio Galeno (130 a 201 a.D.), o principal escritor médico da antiguidade. Estudou profundamente as plantas medicinais, escrevendo vários livros sobre farmácia e farmacologia clínica. Galeno estudou os trabalhos de Dioscórides, introduzindo um sistema completo de plantas medicinais, bem como criou tinturas de plantas como o ópio, muitas delas ainda hoje são denominadas em sua homenagem como preparações galênicas (LIMA, 1994).

Até meados do século XIX, os animais e as plantas eram as únicas fontes de matéria orgânica de que o homem dispunha. Em 1828, quando Friedrich Wohler produziu a síntese da uréia a partir de uma substância inorgânica, o cianato de amônia. Esse fato foi fundamental para a criação dos chamados medicamentos sintéticos, cuja ascensão teve início há pouco mais de cem anos: em 1883, Ludwig Knorr produziu a antipirina, o primeiro medicamento antipirético eficaz a substituir a quinina, alcalóide caro e de difícil obtenção, extraído da quina árvore nativa do Peru. Seguiram-se, pouco depois, a antifebrina (acetanilida) e, na virada do século, a aspirina, certamente um dos mais difundidos medicamentos, prescrito em casos específicos pelos médicos, mas também utilizado como uma espécie de remédio universal pelo homem da rua (MORS, 1983). Outro fato que contribuiu para o desenvolvimento dos fármacos sintéticos foi à descoberta dos antibióticos a partir da década de trinta, fazendo aumentar o interesse por pesquisas neste campo.

A cicatrização constitui um fenômeno biológico complexo e essencial para manter a integridade do organismo, mas que ainda não está totalmente esclarecido. As reações bioquímicas e celulares ainda merecem uma compreensão maior, para:

que se possa avaliar plenamente o processo de cicatrização, quer na ferida limpa, contaminada ou infectada.

A utilização de substâncias tópicas, para melhorar o processo de cicatrização tem sido largamente estudado. Os antigos babilônicos, egípcios e tantos outros povos no passado, faziam uso de minerais e plantas medicinais. No papiro de Edwin Smith encontram-se descritos tratamentos dos feridos de guerra com a aplicação de uma combinação de mel e unguentos sobre as feridas.

O modo como a cicatrização de uma ferida ocorre, sempre representa um transtorno para o médico e o paciente, principalmente a cicatrização de feridas por segunda intenção. Várias substâncias têm sido utilizadas na tentativa de abreviar o tempo de cicatrização. Estudos realizados em animais de experimentação mostram que o açúcar é capaz de diminuir o tempo das fases iniciais do processo de reparo tecidual (BIONDO-SIMÕES; ADUR; MARQUES; LIMA; ROSÁRIO, 1993).

A papaína a 2% apresentou resultados eficazes na fase de granulação do reparo tecidual em feridas cutâneas abertas em ratos (SANCHEZ NETO, 1993). A colagenase em estudos experimentais age acelerando o processo de cicatrização, avaliado por cortes histológicos de feridas (TEVES; SIMÕES; MARTINS; MARCHINI, 1989). Em queimaduras cutâneas profundas provocadas em cobaias, o uso de curativos de hidrocolóides mostrou ser eficaz na eliminação precoce de escaras, diminuição da intensidade e duração da reação inflamatória aguda e crônica, diminuição da fibrose, restauração da arquitetura histológica e na regeneração epitelial, tanto qualitativamente quanto quantitativamente (PEREIRA; BARONE; CARDOSO; GOLDENBERG; NIGRO; NOVO, 1993).

O óleo de *rosa mosqueta* mostrou ser eficaz no tratamento de feridas abertas em animais de laboratório, agilizando o processo de cicatrização (MARCHINI; MARTINS; TEVES; SIMÕES, 1988). Já o óleo de *copaíba* não apresentou resultados satisfatórios no processo de cicatrização, causando um atraso no processo de contração da ferida, com intenso tecido de granulação (BRITO, 1996).

São muitos os fatores que vem colaborando no desenvolvimento de práticas de saúde que incluíam plantas medicinais, principalmente econômicos e sociais, inclusive recebendo incentivo da própria Organização Mundial de Saúde. Entretanto, ainda hoje persiste um certo ar de mistério quando utilizamos estas plantas,

principalmente em virtude das suas relações com a mitologia e o desconhecimento da fração ativa no efeito desejado.

No estado do Maranhão, que faz parte da Hiléia Amazônica, existe a espécie *Jatropha gossypifolia* L. pertence à família *Euphorbiaceae* uma das maiores dicotiledôneas. Esta família compreende 290 gêneros e aproximadamente 7.500 espécies, distribuídos em todo o mundo, principalmente nas regiões tropicais. A espécie local é denominada popularmente de pião roxo, possui folhas e frutos com propriedades medicinais, com grande uso na medicina popular como agente anti-inflamatório de aplicação local contra inflamação dos olhos, anti-hipertensivo, reumatismo, na hidropsia. Além disso, segundo a crença popular, é usada em cultos religiosos contra os maus espíritos e como planta de jardim, a proteger a casa contra inveja e mau-olhado.

Não encontrou-se na literatura consultada, nenhum trabalho experimental do uso tópico do extrato bruto da espécie *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de lesões de pele. Deste modo, objetivou-se um estudo em animal de experimentação, para avaliar o uso tópico desta substância na cicatrização de feridas cutâneas em ratos.

## 1.1 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são avaliar comparativamente os aspectos morfológicos do processo cicatricial de feridas cutâneas em ratos, com e sem o uso tópico de extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. estudando-se:

1. aspectos macroscópicos da ferida cutânea no sétimo, décimo quarto e vigésimo primeiro dia do pós-operatório;
2. avaliação da área da ferida cutânea pela planigrafia digital, nos dias de avaliação pós-operatória;
3. avaliação microscópica pós-operatória das fases de cicatrização, no sétimo, décimo quarto e vigésimo primeiro dia.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CICATRIZAÇÃO DE PELE EM ANIMAIS

ALVARES (1972) utilizou 55 ratos, adultos, machos, da linhagem Wistar para estudar o processo de reparação de lesões de pele de 6 mm de diâmetro do dorso destes animais, sem interferência de suturas ou qualquer droga. O estudo foi avaliado no 1º, 2º, 4º, 7º, 14º, 21º, 28º, 60º, 90º, 240º e 360º dia de pós-operatório. O processo de reparação foi acompanhado através de histometria de fibras colágenas, fibras argirófilas e fibroblastos, bem como de análise histoquímica de polissacarídeos que intervêm no processo. Observou aumento crescente de fibras colágenas, com estabilização após 240 dias, aumento dos fibroblastos até o 7º dia e posterior decréscimo.

BEVILACQUA, MODOLIN, ALMEIDA e CHAPCHAP (1981) descreveram a cicatrização como um fenômeno químico, físico e biológico, com início imediato após a lesão tecidual e cuja finalidade era reconstruir os tecidos da maneira mais fiel possível. Descreveram as diversas etapas da cicatrização e a participação dos mediadores bioquímicos, bem como a função e época de aparecimento das diversas células envolvidas no processo de cicatrização.

NIALL, RYAN e O'BRIAN (1982) observaram diferença na resposta cicatricial relacionada ao sexo (dependência androgênica da sensibilidade celular aos efeitos do Fator de Crescimento Epidérmico (EFG)) ao estudar os efeitos vantajosos da deposição de EFG em feridas dorsais de animais de laboratório.

CARRICO, MEHRHOF e COHEN (1984) descreveram os principais processos biológicos da reparação tecidual que incluem o metabolismo do colágeno, a contração da ferida, a epitelização e a fase inflamatória. Foram discutidos alguns fatores que influenciam o processo de cicatrização como diabetes, corticoterapia, quimioterapia, cicatrização excessiva, radioterapia e traumas múltiplos são fatores importantes a serem considerados.

SIMÕES, UZUNIAM, MORA e SASSO (1985) estudando aspectos ultra-estruturais do processo de reparação da pele de ratos albinos sem qualquer tratamento das feridas encontraram maior quantidade de fibroblastos aos sete dias de pós-operatório com grande quantidade de vesículas intracitoplasmáticas

contendo fibras colágenas. Aos 14 dias, foram detectados fibroblastos com algumas vesículas e, aos 21 dias a concentração de fibroblastos foi menor e os feixes colágenos mais organizados. Concluíram que os fibroblastos podem estar relacionados com o fenômeno da síntese e remodelação dos feixes de colágeno.

MODOLIN e BEVILACQUA (1985) descreveram as três fases clássicas da cicatrização: inflamatória, fibroplasia e maturação, com a ação dos mediadores bioquímicos já conhecidos (histamina, serotonina, leucotaxina, bradicinina, prostaglandinas, tromboxanas e linfocina) e acrescentaram descobertas recentes (ação da chalone na epitelização, o fator leucócito-pirogênico que promove a síntese de prostaglandinas e a ação benéfica da oxigenioterapia hiperbárica sobre a epitelização).

TEVES, CABRAL, SIMÕES e KULAY Jr (1986) descreveram os fatores humorais liberados localmente após qualquer tipo de lesão tecidual e os seus respectivos mecanismos de ação, bem como todos os componentes celulares envolvidos no processo de reparação tecidual. Deram enfoque especial à formação do colágeno, que é responsável pela força e integridade de todos os tecidos e cuja principal fonte é o fibroblasto, que tem ação reguladora na cicatrização devido à função de síntese e reabsorção do colágeno.

SIMÕES, CABRAL, BOYACIYAN, KULAY Jr e SASSO (1986) ao estudarem o comportamento dos fibroblastos e dos macrófagos em feridas provocadas no dorso de ratos aos 3, 7, 14 e 21 dias após o trauma, observaram que a quantidade de fibroblastos típicos era maior aos 7 dias, e que os macrófagos apareciam logo após a lesão. Notaram que havia reabsorção e síntese de colágeno pelos fibroblastos e verificaram a função fagocitária de células degeneradas dos macrófagos.

TEVES, SIMÕES, MARTINS e MARCHINI (1989) avaliaram a morfologia do tecido de reparação de lesão na pele do dorso de ratos albinos com e sem tratamento com colagenase. A avaliação foi realizada aos 3, 7 e 14 dias de pós-operatório e mostrou tecido de granulação preenchendo toda a área da lesão com remodelação mais evidente nos animais tratados com a colagenase e, portanto, acelerando a cicatrização. Os mecanismos de ação da colagenase foram discutidos.

SANCHEZ NETO, BARONE, TEVES, SIMÕES, NOVO e JULIANO (1993) estudaram os aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de

feridas cutâneas em ratos com e sem tratamento com solução de papaína. Avaliaram os resultados aos 3, 7, 14 e 21 dias de pós-operatório. Não encontraram diferenças significantes entre os dois grupos aos 3 dias de pós-operatório, porém, após este período observaram que o grupo tratado com papaína apresentava maior quantidade de fibroblastos e fibras colágenas e tecido de granulação mais desenvolvido, concluindo que a papaína promove reparação tecidual mais eficaz, atuando nas fases inicial e de fibroplasia das feridas tratadas.

## 2.2 DESCRIÇÃO BOTÂNICA DA *Jatropha gossypifolia* L.

BRAGA (1976) descreve que a planta em estudo apresenta caule jovem de pelos glandulares, aéreo-ereto, ramificação em dicasio, arbusto sub-lenhoso e cilíndrico. Apresenta folhas e pecíolos roxos, na face superior nervação palminervias, consistência membranácea, glabras ou pubescentes na face inferior, lisa, alternadas, palmadas, partes lobadas, grandes, pecioladas de margens ciliadas ou glandulíferas, forma deltóide, ápice cuspidado, base hastada. Estípulas, por vezes reduzidas a pêlos, glândulas ou espinhos.

PRANCE e SILVA (1975) descreve como um arbusto pequeno, medindo até 1,5m com cicatrizes foliares menores e menos proeminentes no tronco, copa muito mais espalhada, folhas e pecíolos roxos, caule jovem com grupo de pelos glandulares, pétalas roxas e frutos de até 1,5cm de comprimento.

JOLY (1979) descreve que a *Jatropha* como constituinte da família Euphorbiaceae, caracteriza-se principalmente por notável desenvolvimento de vasos lactíferos, que podem ter origem diversas, assim podem estar constituídas por várias células, os chamados galactocitos, os quais se diferenciam um dos outros e muito precocemente, sobre o mesmo embrião, como os gêneros *Euphorbia* e *Cróton*, cuja as células se alargam depois em corpo de planta, formando outros tantos sistemas isolados (tubos lactíferos apócitos), sem tabique nem anastomose ou podem originar-se em uma planta já formada, constituídos por células secretoras, com os tabiques transversais reabsorvidos.

O fruto é de cor verde, apresenta-se ovóide e sub-globoso, de 1cm de comprimento com três lojas que fazem saliência externamente, contendo semente escura provida de excrescência carnosa, chamada carúncula. Possui frutos secos e

esquizocarpos, separado em três ocos com sementes ricas em endosperma, muitas vezes oleaginosas.

### 2.3 *Jatropha gossypiifolia* L.

- Reino: Vegetal;
- Divisão: Angiospermae;
- Classe: Dicotiledônea;
- Ordem: Euphorbiales;
- Família: Euphorbiaceae;
- Gênero: *Jatropha*;
- Espécie: *Jatropha gossypiifolia* L.

CORRÊA (1984); DUKE (1985); VILLAR, PAYA e TERCENIO (1986), observaram que as espécies de plantas do gênero *Jatropha* são conhecidas popularmente como pião-roxo, jalapão, raiz-do-téu, batata-do-téu, erva purgante, mamoinha; tua-tua em Cuba, República Dominicana e Venezuela, e como Medicine Cathastique nas colônias francesas. No conhecimento folclórico, o gênero *Jatropha* é utilizado no tratamento de alguns processos patológicos como reumatismo e hidropsias, neoplasias e úlceras, além de ser empregado como diurético, antidiarréico e anti-hipertensivo.

CALIXTO e SANT'ANA (1987); TREBIEN (1988); DUARTE (1992); SILVA (1995), realizando estudo de algumas espécies do gênero *Jatropha* isolaram substâncias que apresentam atividade farmacológica comprovada. O jatrophone, um diterpeno isolado de tubérculos de *Jatropha* elíptica inibe, de forma não competitiva e dependente da concentração, as respostas contráteis induzidas por neurotransmissores, estimulação elétrica, potássio ( $K^+$ ) em músculo cardíaco ou liso vascular e não vascular de rato, cobaia, coelho e cão. Este diterpeno também inibe, de maneira não competitiva, as respostas contráteis induzidas por cálcio ( $Ca^{++}$ ) em aorta ou útero de ratos despolarizados com  $K^+$ . Este diterpeno, o jatrophone, também foi encontrado na *jatropha gossypiifolia* L., demonstrando atividade antitumoral em estudo realizado por KUPCHAN (1976).

OJEWOLE e ODEBIYI (1980), descreveram que o alcalóide *tetramethylpyrazine*, isolado do caule de *Jatropha podagrica* apresenta atividade

bloqueadora neuromuscular “in vitro” e efeito hipotensor em ratos e gatos anestesiados. Este alcalóide também inibe as respostas contráteis induzidas por estimulação elétrica ou por noradrenalina em músculo liso vascular e não vascular de ratos, cobaias e coelhos.

LABAIDE e VANDIJK (1991), realizaram estudos com os peptídeos cíclicos, lanbadina e bioboleína, isolados da *Jatropha multifida* e caracterizados como inibidores da ativação do sistema de complemento.

XAVIER e D'ANGELO (1995) isolaram das folhas de *Jatropha pohliana*, quatro flavonas, c-glicosídicas, a saber, orientina, vitexine, isorientina, isovitexina. Destas, a orientina e a isorientina também isoladas da *Jatropha cillata*, foram caracterizadas como ansiolíticas e, o composto cumarínico fraxetin como analgésico, em camundongos conforme trabalho realizado por OKUYAMA em 1996.

MUJUMDAR, UPADHYE e MISAR (2000) realizou trabalho com extrato bruto obtido da raiz de *Jatropha curcus* apresentou atividade antidiarréica em camundongos.

SING e AGARWAL (1992); ADEWERNMI e ADESOGAN (1986) realizaram a avaliação toxicológica do látex bruto isolado da *Jatropha gossypifolia* L. demonstrou uma atividade moluscicida contra caramujos da espécie *Indoplanorbis exustus*, bem como ação cardiotônica de *Biophalaria glabrata*, hospedeiro intermediário do agente da esquistossomose.

ABREU (1992) e PAES (1997), realizaram estudos farmacológicos com o extrato bruto etanólico das partes aéreas da *Jatropha gossypifolia* L., sugeriram uma ação antimuscarínica ao nível da musculatura intestinal de ratos, além do bloqueio noradrenérgico não competitivo.

FRANÇA (1992); SOUSA (1996) realizaram estudos fotoquímicos preliminares feitos com extratos hidroalcoólico e clorofórmico das folhas e caules da *Jatropha gossypifolia* L., detectaram a presença de fenóis, taninos, triterpenóides, esteróides, flavononas, flavonóides, quinonas e resinas, sendo que, o fracionamento cromatográfico do extrato etanólico forneceu precipitado que, após análises espectrométricas (RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C), foram caracterizados como álcoois de cadeia alifática.

AHMAD, ISLAM, CHOWDRURY e NAHAR (1992) e DEY, BAG e MUKHERJI (1995) realizaram o levantamento químico dos componentes do látex de *Jatropha gossypifolia* L., evidenciou a presença de alcalóides, açúcares, compostos fenólicos, ácido ascórbico e proteínas. Entre os constituintes das sementes, foi detectado a ocorrência de proteínas, fibras, carboidratos, aminoácidos, saponinas,  $\beta$ -sitosterol e  $\beta$ -amirina, bem como os ácidos graxos caprílico, mirístico, palmitoléico, palmítico, oléico, esteárico e linoléico, conforme estudo realizado por RAJENDRA, PRASAD, ALANKARARAO e BABY, em 1993.

MARINHO (2000) realizou ensaios imunológicos em camundongos, indicam que o extrato bruto etanólico e a fração clorofórmica das partes aéreas (folhas e caules) de *Jatropha gossypifolia* L., induzem a um aumento na produção de anticorpos IgM específicos.



### 3 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado no laboratório de pesquisa do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão.

Os animais foram mantidos no laboratório durante o período pré e pós-operatório, em temperatura e umidade naturais do ambiente, com ração própria para a espécie e água *ad libitum*, em ciclo circadiano claro-escuro de doze horas. Foram coletados neste local os dados para planimetria digital e as peças para histologia.

As peças histológicas do experimento foram levadas para o Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Presidente Dutra – UFMA.

Utilizaram-se as Normas para apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná (2000); a *Nomina Anatomica Veterinaria* (1983) e foram obedecidos os princípios éticos em experimentação animal, preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

#### 3.1 AMOSTRA

Foram utilizados 60 ratos (*Rattus Norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, machos, com peso variando entre 140 e 200g no início do experimento, procedente do Biotério Central da Universidade de Campinas–São Paulo (UNICAMP) transportados por via aérea.

Os ratos foram divididos em dois grupos de trinta animais, conforme o uso ou não do fitoterápico. Os grupos foram denominados: grupo controle e grupo *Jatropha* e avaliados no sétimo, décimo quarto e vigésimo primeiro dia de pós-operatório.

#### 3.2 COLETA DA PLANTA

A coleta da planta foi realizada na localidade da Vila São José, próximo ao Bairro do Maiobão, Paço do Lumiar-MA. A planta foi identificada e catalogada no Herbário Ático Seabra do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, onde se encontra registrada sob o número 1006.

FIGURA 1 – *Jatropha gossypifolia* L.

### 3.2.1 Obtenção do extrato bruto etanólico

As partes aéreas da planta (folhas e caules secos) foram fragmentadas e pulverizadas em moinho elétrico para obtenção de um pó (200g), ao qual adicionou-se 600 ml de etanol. A mistura foi deixada em maceração, sob agitação mecânica diária, por 72h. A extração alcoólica do macerado foi realizada mediante três trocas sucessivas a cada 24 horas com a renovação do solvente. Ao final deste processo, os extratos foram reunidos e filtrados em algodão. O filtrado foi concentrado em rotaevaporador, à pressão reduzida e a temperatura inferior a 50°C, obtendo-se o extrato bruto, que foi acondicionado adequadamente e conservado sob refrigeração à temperatura em torno de 5° C (Figura 2).

FIGURA 2 – EXTRATO BRUTO DE *Jatropha gossypifolia* L.



Para determinação do peso seco e rendimento do extrato bruto, foram utilizadas 03 (três) alíquotas de 0,5 ml do extrato em beckeres previamente pesados. O solvente das alíquotas foi evaporado sob corrente de ar quente e os beckeres, após resfriamento, foram pesados em balança analítica para determinação dos pesos dos resíduos. Esta operação foi repetida sucessivas vezes até obtenção de pesos constantes. O rendimento foi determinado pela relação entre o peso total do resíduo obtido após concentração e o peso total do pó submetido à extração.

Para realização dos experimentos farmacológicos foram preparadas soluções do extrato bruto com água destilada ou solução salina a 0,9%. Para isto, pequenos volumes do extrato bruto concentrado, determinados de acordo com o peso seco e o peso dos animais reservados para os experimentos, foram pipetados para beckeres, evaporando-se o solvente até a obtenção de resíduos que foram posteriormente solubilizados.

### 3.3 GRUPO DE ESTUDO

Os animais foram distribuídos de maneira aleatória em 2 grupos:

- a) grupo I – foi denominado de grupo controle e constituído de 30 animais, nos quais realizou-se uma ferida cutânea no dorso do rato, não utilizando nenhuma substância no curativo;
- b) grupo II – foi determinado de grupo *Jatropha* e constituído de 30 animais, nos quais realizou-se uma ferida cutânea no dorso do rato e utilizou-se extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. no curativo diário.

### 3.4 PRÉ-OPERATÓRIO

Os ratos foram mantidos em jejum por 6 horas previas ao procedimento cirúrgico, devido serem submetidos à anestesia geral.

### 3.5 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Os ratos foram submetidos à anestesia geral inalatória com éter sulfúrico, sob campânula de vidro. O rato foi considerado anestesiado após estar inconsciente, sem movimentos voluntários e sem reação ao manuseio cirúrgico. A dose anestésica durante a cirurgia foi baseada em observação da amplitude e frequência dos movimentos respiratórios.

Depois de anestesiados os animais foram pesados, identificados com ácido pícrico. Da seguinte maneira: cabeça, cauda, lateral direita, lateral esquerda e bilateral, com isto o autor tinha a individualidade de cada animal na caixa do biotério. Cada caixa com 5 ratos foi identificada segundo o grupo de estudo.

### 3.6 PROCEDIMENTOS OPERATÓRIOS

Após a anestesia, cada rato do grupo controle e do grupo *Jatropha* foi, posicionado em decúbito ventral, imobilizados em prancha operatória, e submetidos a epilação, na região dorsal em área de 6 cm<sup>2</sup> localizada caudalmente a uma linha imaginária que passava na borda inferior das orelhas.

Para a demarcação da pele a ser retirada, utilizou-se um *punch* metálico que continha uma lâmina cortante na sua borda inferior (Figura 3 e 4). Em seguida foi retirado um fragmento cutâneo com 2 cm de diâmetro no centro da área epilada, até a exposição da fáscia muscular dorsal (Figura 5). A hemostasia foi realizada por compressão digital, utilizando-se gaze estéril.

FIGURA 3 – *PUNCH* METÁLICO

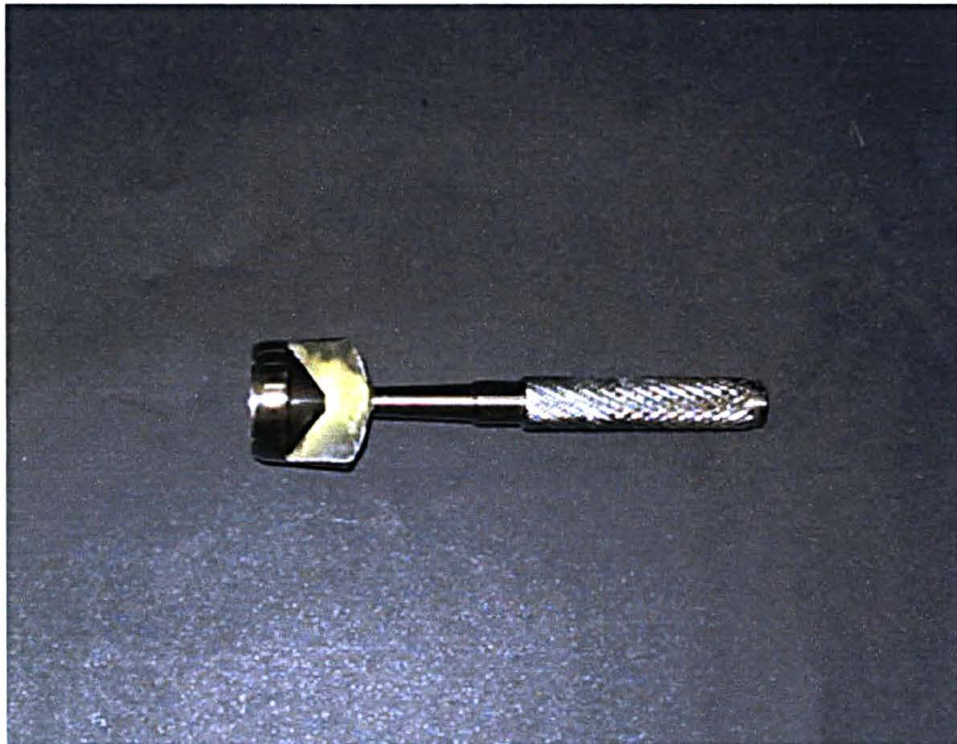


FIGURA 4 – DEMARCAÇÃO DA PELE COM PUNCH METÁLICO NA REGIÃO DORSAL DO RATO



FIGURA 5 – EXPOSIÇÃO DA FÁSCIA MUSCULAR DORSAL DO RATO APÓS EXÉRESE DA PELE E TELA SUBCUTÂNEA



Após a hemostasia nos animais do grupo controle não sofreram aplicação de medicamentos ou curativo. No grupo *Jatropha* realizou-se, gotejamento com seringa

de Insulina de 0,1 ml do extrato bruto de *Jatropha*, após o procedimento operatório, continuando a aplicação nos dias subseqüentes uma vez por dia na concentração de 100 mg/ml, pela manhã e sem curativo.

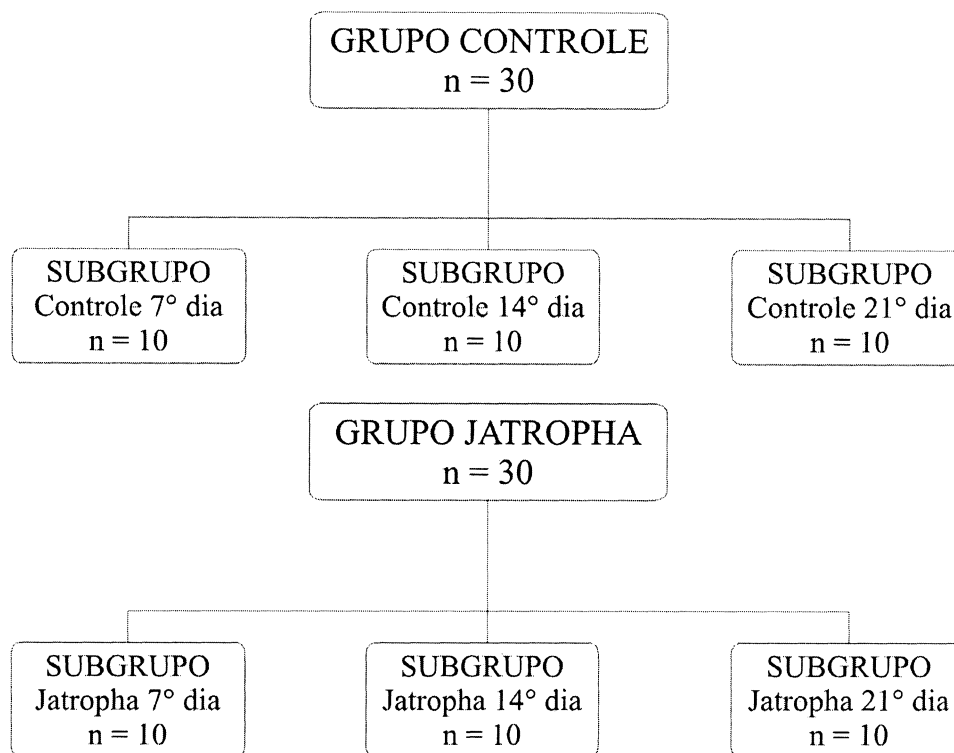
### 3.7 PÓS-OPERATÓRIO

Após o término do procedimento operatório observou-se parâmetro de recuperação anestésica dos animais, com a regularização de freqüência respiratória e início de movimentação ativa.

### 3.8 MORTE DOS ANIMAIS

Cada grupo de animal foi dividido em 3 sub-grupos: sub-grupo 7 no grupo controle e grupo *Jatropha* no qual os ratos eram mortos no 7º dia de pós-operatório. O sub-grupo 14 no grupo controle e no grupo *Jatropha* no qual os ratos eram mortos no 14º dia de pós-operatório. O sub-grupo 21 no grupo controle e grupo *Jatropha* no qual os ratos eram mortos no 21º dia de pós-operatório, estando os animais numerados de 1 a 60. (FIGURA 6). Utilizou-se dose letal de éter por via inalatória para promover a morte dos animais no 7º, 14º e 21º dia de pós-operatório.

FIGURA 6 – DIAGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS E SUBGRUPOS

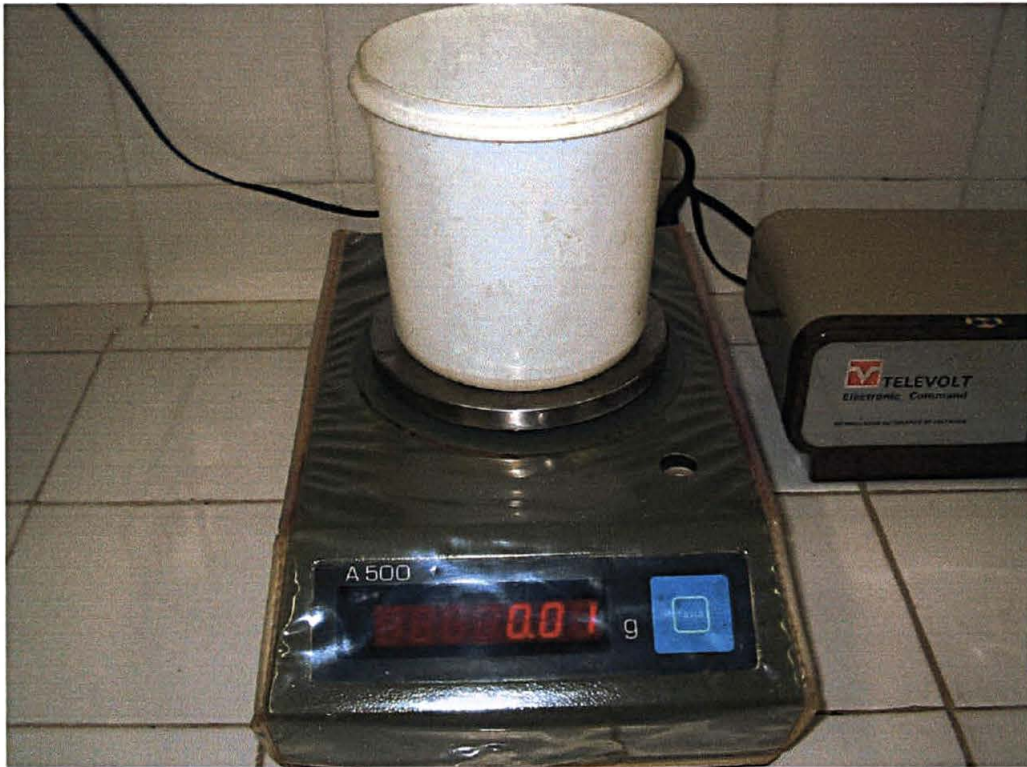


### 3.9 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

#### 3.9.1 Peso dos animais

Os ratos foram pesados no dia da cirurgia e no dia da morte dos animais. Calculou-se a variação ponderal acumulativa, que é representada pela diferença entre o peso na eutanásia e o peso inicial. A balança utilizada para aferição foi regulada com os padrões do INMETRO. Os valores foram mensurados e assinalados em grama.

FIGURA 7 – BALANÇA DIGITAL UTILIZADA PARA PESAGEM DOS ANIMAIS



### 3.9.2 Planimetria digital

Determinação do maior diâmetro da ferida e os aspectos macroscópicos da ferida operatória foi observado, utilizou-se uma lupa com 2,5 vezes de aumento. A ferida foi medida com maior diâmetro com paquímetro digital (STAINLESS®), graduado em milímetros. Os dados foram anotados em ficha protocolo para posterior comparação. As medidas da ferida cutânea foram realizadas no 7º, 14º e 21º dia de observação.

FIGURA 8 – PAQUÍMETRO DIGITAL



Depois de sacrificados, os animais foram fotografados em prancha cirúrgica forradas com papel cartão preto. Utilizou-se uma câmera digital Canon, modelo Power Shot A100, de resolução de 1.3 e Zoom de 3.2, fixada em tripé, mantida a uma distância constante do objeto de 34cm. As imagens foram transferidas para um computador *Pentium IV* e analisadas através do *Software Auto Cad 14* (Autodesk, Estados Unidos), com seu aplicativo *Poliline* para cálculo da área da ferida cutânea, tendo como referência a medida do maior diâmetro realizada com o paquímetro digital e transformada em medida decimal.

### 3.10 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

O processamento histológico e a análise das lâminas foram realizados no Laboratório de Patologia do Hospital Universitário Presidente Dutra – UFMA.

O material foi retirado logo após a morte do animal, sendo retirada a cicatriz ou lesão cutânea com margem de 1 cm de pele em torno da lesão, com profundidade até a musculatura dorsal do animal, sendo identificada cada peça isoladamente de acordo com as marcações adotadas, colocando-se em soluções de formol a 10% em recipiente plástico e fixado em isopor com alfinete e encaminhado ao Laboratório. A partir do material fixado em formol a 10%, procedeu-se à técnica histológica de rotina incluindo as etapas de desidratação gradativas, diafanização,

infiltração e emblocamento em parafinas das amostras. A partir de cada bloco de parafina obteve-se lâminas de cada animal. Posteriormente corada pela técnica de Hematoxilina-Eosina e Tricômico de Masson. As lâminas foram numeradas de acordo com o número do animal e ao subgrupo a que pertencia.

### 3.11 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

As análises dos cortes histológicas foram realizadas em microscópico(OLYMPUS®) tetraocular pelo mesmo patologista e o autor. O campo histológico de cada lâmina da ferida cutânea foi avaliado, utilizando-se as objetivas de 5, 10 e 40 vezes de aumento e ocular de 10 vezes. Os critérios histológicos incluíram: inflamação aguda, inflamação crônica inespecífica, proliferação fibroblástica, colagenização e epitelização da ferida.

#### 3.11.1 Inflamação aguda

Foi avaliado pela presença de proliferação vascular e polimorfonucleares estas duas variáveis foram classificadas individualmente em:

- a) Ausente: indica a ausência de inflamação aguda;
- b) Discreta: quando havia proliferação vascular e polimorfonucleares isolados e espessos;
- c) Moderada: quando havia proliferação vascular e polimorfonucleares agregados parcialmente à área lesada;
- d) Acentuada: quando havia proliferação vascular e polimorfonucleares agregados e confluentes atingindo toda a área da lesão.

#### 3.11.2 Inflamação crônica

Foi classificada de acordo com a quantidade relativa de mononucleares (linfócitos, plasmócitos e/ou macrófagos) na área da ferida.

- a) Ausente: quando não havia mononucleares na área observada;
- b) Discreta: quando haviam mononucleares isolados e espessos;

- c) Moderada: quando havia leucócitos mononucleares agregados parcialmente a área lesada;
- d) Acentuada: quando havia leucócitos mononucleares agregados e confluentes atingindo toda área da lesão.

### 3.11.3 Proliferação fibroblástica

Foi classificada em:

- a) Ausente: quando não havia fibroblasto;
- b) Discreta: quando havia espaços fibroblastos proliferados em meio ao tecido conjuntivo frouxo;
- c) Moderada: quando havia pequenos feixes multidirecionais de fibroblastos;
- d) Intensa ou Acentuada: quando havia fibroblastos constituindo feixes compactos arranjados multidirecionalmente.

### 3.11.4 Colagenização

Foi classificada como:

- a) Ausente: quando não havia fibras colágenas depositadas;
- b) Discreta: quando a deposição de fibras colágenas era em pequena intensidade, caracterizada por esparsas fibras depositadas em meio aos fibroblastos proliferados;
- c) Moderada: quando as fibras de colágeno depositadas formavam feixes espessos eosinofílicos intercalados com áreas de tecido conjuntivo frouxo e fibroblastos proliferados;
- d) Acentuada: quando havia grande deposição de fibras colágenas constituindo feixes espessos e compactos em meio a fibroblasto proliferados e sem área de tecido conjuntivo frouxo.

### 3.11.5 Epitelização

Foi classificada como:

- a) Ausente: quando a superfície do ferimento não apresenta epitélio;
- b) Parcial: quando a superfície da lesão se encontra parcialmente epitelizada;
- c) Completa: quando toda a superfície da lesão apresenta-se epitelizada.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistica for Windows 5.1 (MICROSOFT)*.

Para análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes:

1. teste t de *Student* para comparar as variáveis numéricas da área cirúrgica, peso inicial e final. A avaliação dos efeito entre os grupo controle e grupo *Jatropha* foi feita pelo teste ANOVA com dois fatores;
  2. teste de Mann-Whitney para avaliação de variáveis histológicas;
  3. teste de Kruskal-Wallis para avaliação de variáveis entre os grupos.
- Fixou-se em 5% ( $p < 0,05$ ) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.



## 4 RESULTADOS

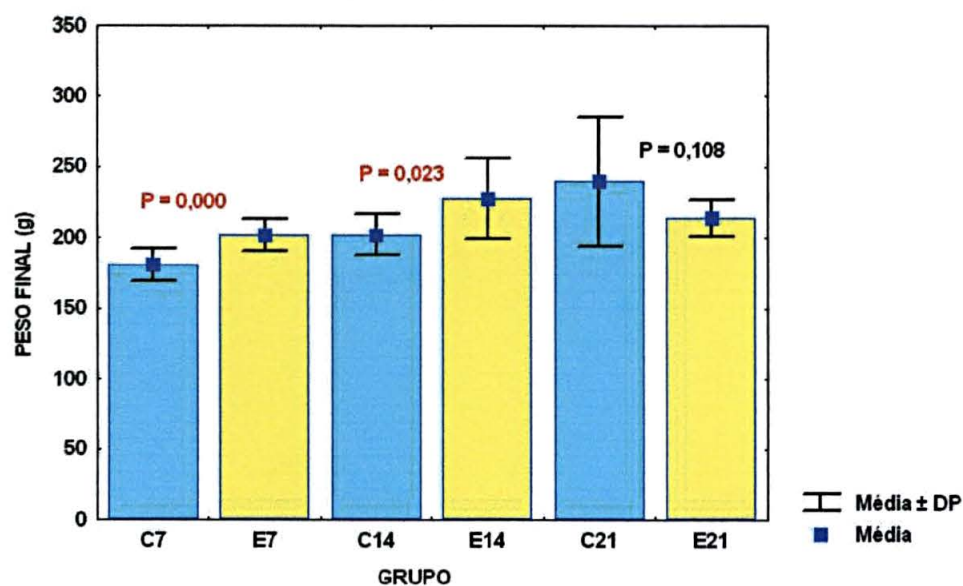
### 4.1 ATO OPERATÓRIO E EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIO

O ato operatório transcorreu sem complicações. Todos os ratos recuperaram-se da anestesia. As avaliações clínicas diárias mostraram recuperação, com manutenção do estado geral, presença de atividade física e disposição para alimentação no grupo controle e grupo *Jatropha*.

### 4.2 PESO DOS ANIMAIS

Os ratos de ambos os grupos ganharam peso durante todo o estudo. O gráfico demonstra o peso médio dos animais do grupo controle e grupo *Jatropha*.

GRÁFICO 1 – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DO PESO FINAL DOS GRUPOS CONTROLE E *JATROPHA*



### 4.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

#### 4.3.1 Exame da ferida cutânea

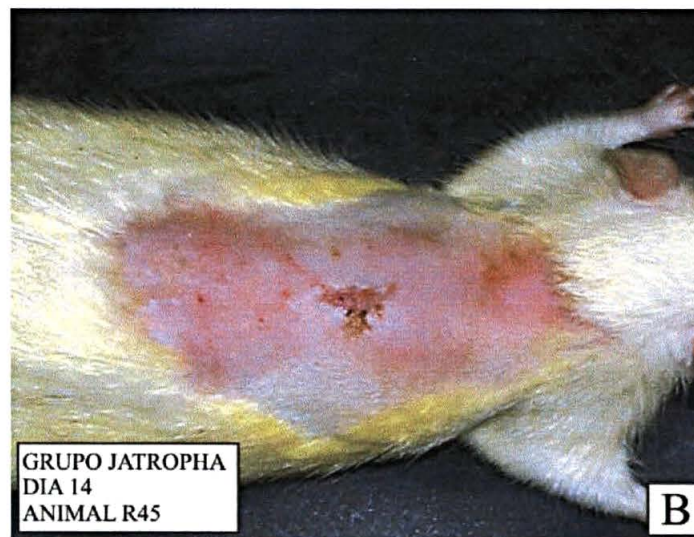
Na evolução da ferida cutânea tanto no grupo controle como no grupo *Jatropha* houve exsudação plasmática com formação de crostas delicadas até o 7º dia.

A partir do 7º dia houve espessamento da crosta. A partir do 14º dia a crosta se destacou, evoluindo para tecido de granulação e epitelização completa no 21º dia com surgimento de novos pelos ao redor da lesão, em todos os animais.

FIGURA 9 - FOTOS DE ANIMAIS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO AS LESÕES CUTÂNEAS NO 7º (A), 14º (B), 21º (C) DIA DE OBSERVAÇÃO P.O.



FIGURA 10 - FOTOS DE ANIMAIS DO GRUPO *Jatropha* MOSTRANDO AS LESÕES CUTÂNEAS NO 7º (A), 14º (B), 21º (C) DIA DE OBSERVAÇÃO P.O.



### 4.3.2 Evolução da área da ferida

A área da ferida evoluiu com diminuição gradativa, conforme Tabela 1 abaixo.

TABELA 1 – RATOS DOS GRUPOS CONTROLE E *Jatropha*, SEGUNDO A ÁREA DAS FERIDAS (mm<sup>2</sup>) OBSERVADOS NO 7º, 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

GRUPO CONTROLE						GRUPO <i>Jatropha</i>					
7º		14º		21º		7º		14º		21º	
Rato	Área	Rato	Área	Rato	Área	Rato	Área	Rato	Área	Rato	Área
1	1,38	11	0,01	21	0	31	1,32	41	0,05	51	0
2	1,76	12	0,01	22	0	32	1,28	42	0,14	52	0
3	1,19	13	0,05	23	0	33	1,48	43	0,03	53	0
4	1,57	14	0,13	24	0	34	1,12	44	0	54	0
5	0,80	15	0,07	25	0	35	0,95	45	0,06	55	0
6	1,36	16	0,21	26	0	36	1,56	46	0	56	0
7	1,28	17	0,33	27	0	37	0,67	47	0,12	57	0,03
8	2,13	18	0,11	28	0	38	0,70	48	0,33	58	0
9	1,54	19	0,03	29	0	39	1,03	49	0,	59	0
10	1,73	20	0,19	30	0	40	0,40	50	0,07	60	0,09

NOTA: 7º = sétimo dia pós operatório; 14º = décimo quarto dia pós-operatório e 21º = vigésimo primeiro dia pós-operatório

## 4.4 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Os resultados dos vários parâmetros da análise histológica são apresentados comparativamente, conforme o período pós-operatório.

### 4.4.1 Reação inflamatória aguda

#### 4.4.1.1 Proliferação vascular

No 7º dia pós-operatório, a proliferação vascular, foi classificada como

moderada em dois animais e acentuada em oito animais do grupo controle, em moderada em um animal e acentuada em nove animais do grupo *Jatropha*. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No 14º dia, a proliferação vascular foi classificada como discreta em sete animais e moderada em três animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em cinco animais, moderada em quatro animais e acentuada em um animal. No 21º dia, pós-operatório a proliferação vascular foi classificada como discreta em nove animais e moderada em um animal do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como ausente em oito animais e discreto em dois animais (TABELA 2).

TABELA 2 – INTENSIDADE DA INFLAMAÇÃO AGUDA COM AVALIAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO VASCULAR OBSERVADOS NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO *JATROPHA* NO 7º, 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

	7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>
<b>Ausente</b>	0	0	0	0	0	8
<b>Discreta</b>	0	0	7	5	9	2
<b>Moderada</b>	2	1	3	4	1	0
<b>Acentuada</b>	8	9	0	1	0	0
<b>Total</b>	10	10	10	10	10	10
	p=0,162		p=0,462		p=0,002	

FIGURA 11 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO VASCULAR CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA

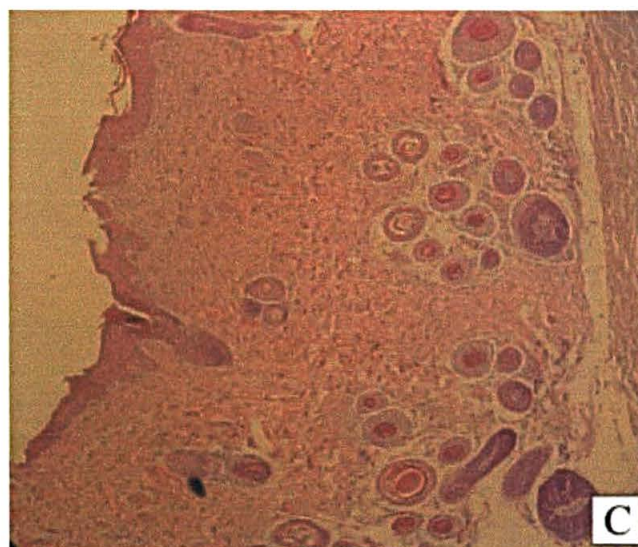
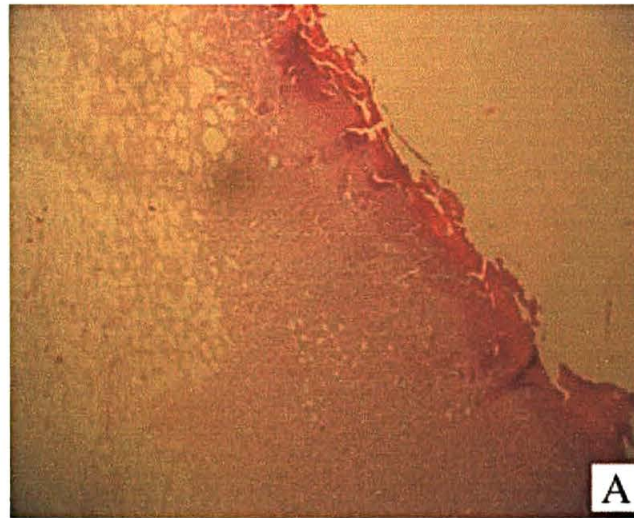
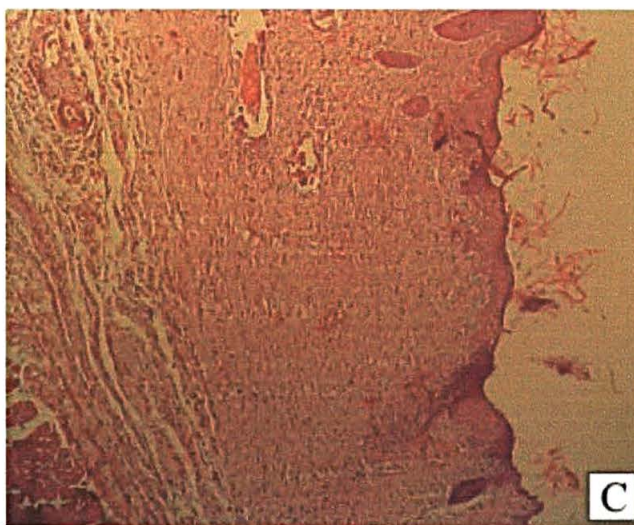
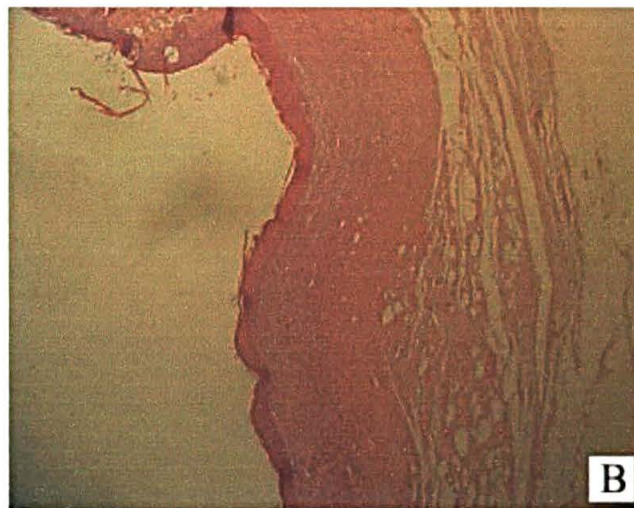
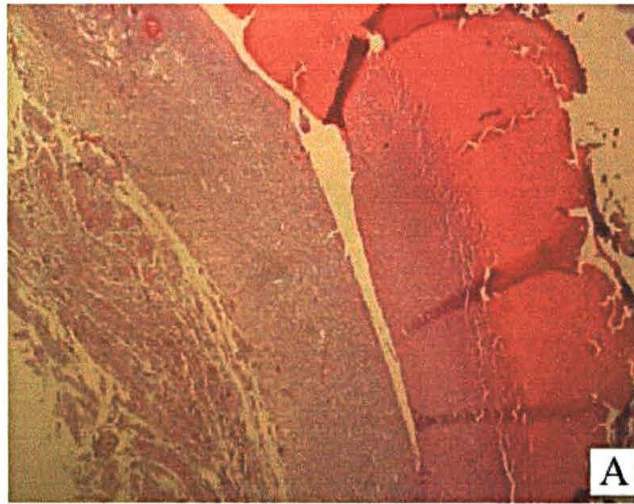


FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO *JATROPHA* MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO VASCULAR CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA



## 4.4.1.2 Polimorfonucleares

A intensidade de polimorfonucleares no 7º dia se mostrou moderada em dois animais e acentuada em oito animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi moderada em um animal e acentuada em nove animais. No 14º dia a intensidade de polimorfonucleares foi classificada como ausente em seis animais, discreta em dois animais e acentuada em dois animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi ausente em sete animais, discreta em um animal. No 21º dia pós-operatório, a intensidade de polimorfonucleares foi classificada como ausente em dez animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como ausente em dez animais. Não havendo nenhum resultado significativo (TABELA 3).

TABELA 3 – INTENSIDADE DA INFLAMAÇÃO AGUDA COM AVALIAÇÃO DE POLIMORFONUCLEARES OBSERVADOS NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO *JATROPHA* NO 7º, 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

	7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>
<b>Ausente</b>	0	0	6	7	10	10
<b>Discreta</b>	0	0	2	1	0	0
<b>Moderada</b>	2	1	2	0	0	0
<b>Acentuada</b>	8	9	0	2	0	0
<b>Total</b>	10	10	10	10	10	10
	p=0,678		p=0,775		p=1,000	

## 4.4.2 Reação inflamatória crônica

No 7º dia pós-operatório, a reação inflamatória crônica esteve moderada em oito animais e acentuada em dois animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em dez animais. No 14º dia pós-operatório, a reação inflamatória crônica esteve ausente em um animal, discreta em quatro animais e moderada em cinco animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como ausente em nove animais e discreta em um animal. No 21º dia pós-operatório,

a reação inflamatória crônica, esteve discreta em nove animais e moderada em um animal do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em dez animais. Havendo resultado significativo apenas no 7º dia pós-operatório (TABELA 4).

TABELA 4 – INTENSIDADE DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA COM AVALIAÇÃO DOS MONONUCLEARES OBSERVADOS NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO JATROPHA NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

	7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>
<b>Ausente</b>	0	0	1	9	0	0
<b>Discreta</b>	0	10	4	1	9	10
<b>Moderada</b>	8	0	5	0	1	0
<b>Acentuada</b>	2	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	10	10	10	10	10	10
	p=0,0001		p=0,369		p=0,775	

#### 4.4.3 Proliferação fibroblástica

No 7º dia pós-operatório, a proliferação fibroblástica, esteve discreta em nove animais, moderada em um animal do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em um animal, moderada em sete animais, acentuada em dois animais. No 14º dia pós-operatório, a proliferação fibroblástica esteve moderada em quatro animais, acentuada em seis animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em um animal, moderada em três animais, acentuada seis animais. No 21º dia pós-operatório, a proliferação fibroblástica, esteve moderada em um animal, acentuada em nove animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em um animal e acentuada em nove animais. Havendo resultado significativo apenas no 7º dia pós-operatório (TABELA 5).

TABELA 5 – INTENSIDADE DA PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO *Jatropha* NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

	7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>
<b>Ausente</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Discreta</b>	9	1	0	1	0	1
<b>Moderada</b>	1	7	4	3	1	9
<b>Acentuada</b>	0	2	6	6	9	0
<b>Total</b>	10	10	10	10	10	10
	p=0,002		p=0,824		p=0,705	

FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA

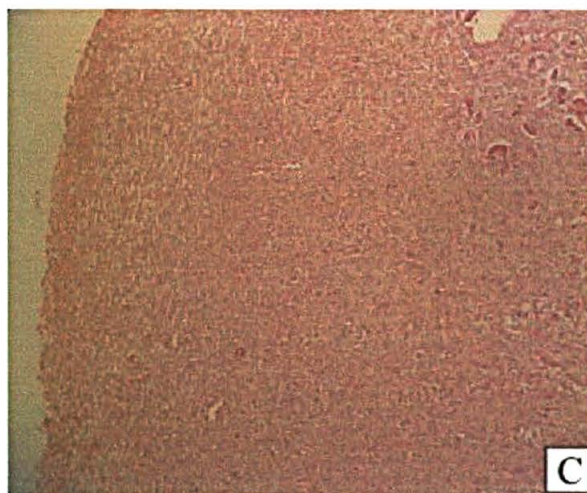
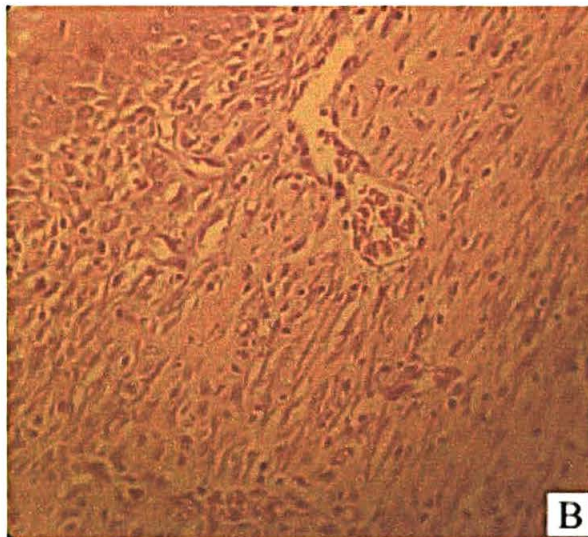
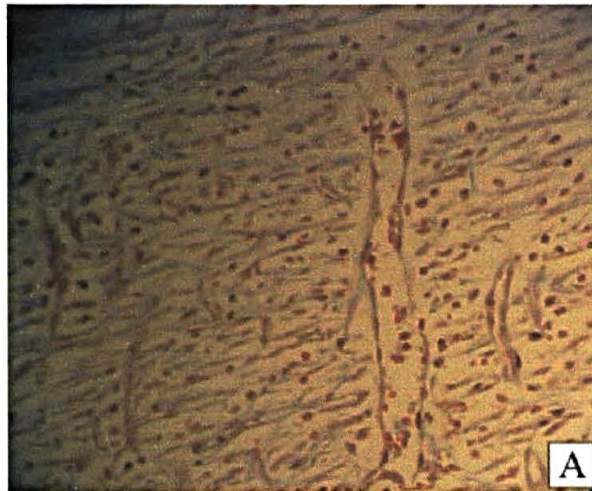
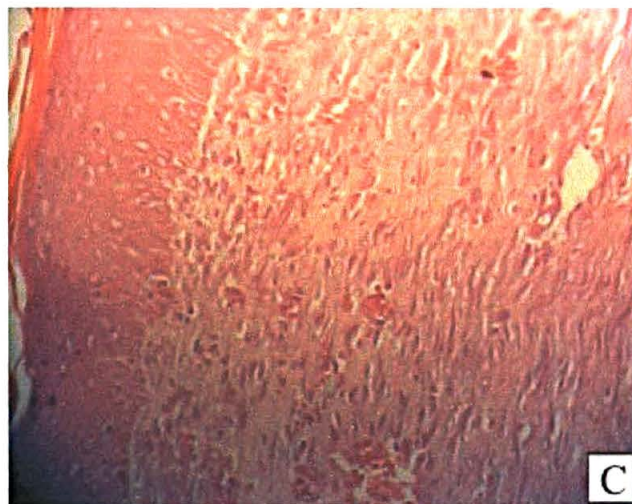
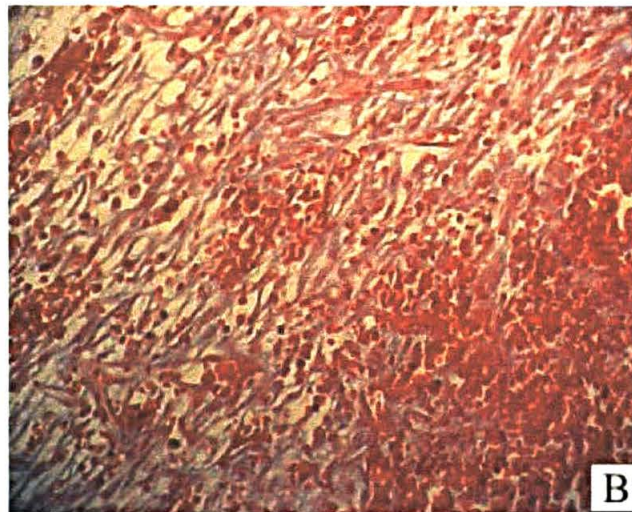


FIGURA 14 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO *Jatropha* MOSTRANDO A PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO H.E. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA



#### 4.4.4 Colagenização

No 7º dia pós-operatório, a colagenização esteve ausente em quatro animais, discreta em seis animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em oito animais e moderada em dois animais. No 14º dia pós-operatório, a colagenização esteve discreta em dez animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em quatro animais, moderada em seis animais. No 21º dia pós-operatório, a colagenização esteve discreta em um animal, moderada em oito animais e acentuada em um animal do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como discreta em cinco animais, moderada em quatro animais e acentuada em um animal. Houve resultado significativo no 7º dia pós-operatório, e resultado significativo no 14º dia pós-operatório (TABELA 6).

TABELA 6 – INTENSIDADE DA COLAGENIZAÇÃO OBSERVADA NA REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO *Jatropha* NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

	7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>
<b>Ausente</b>	4	0	0	0	0	0
<b>Discreta</b>	6	8	10	4	1	5
<b>Moderada</b>	0	2	0	6	8	4
<b>Acentuada</b>	0	0	0	0	1	1
<b>Total</b>	10	10	10	10	10	10
	p=0,049		p=0,027		p=0,174	

FIGURA 15 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO CONTROLE MOSTRANDO A COLAGENIZAÇÃO CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO T.M. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA

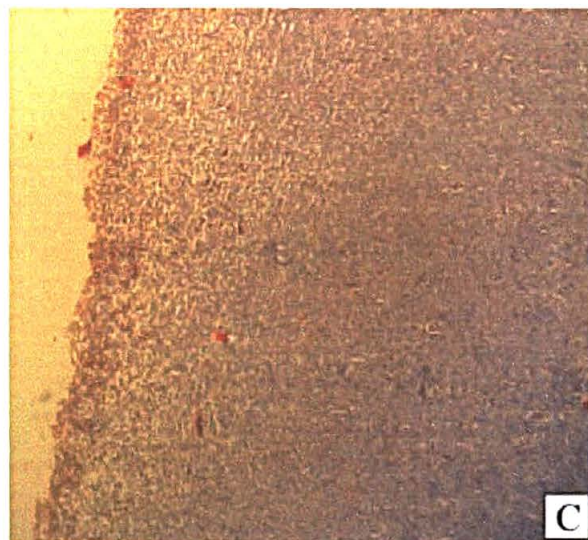
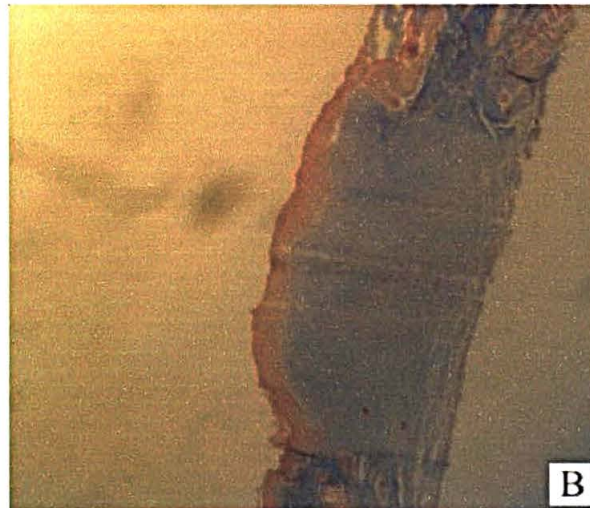
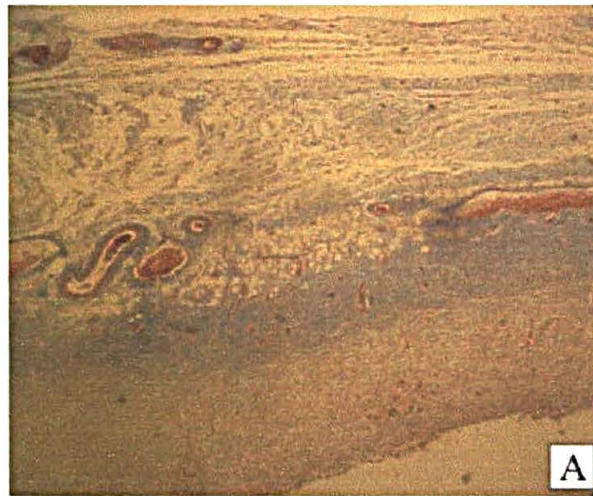
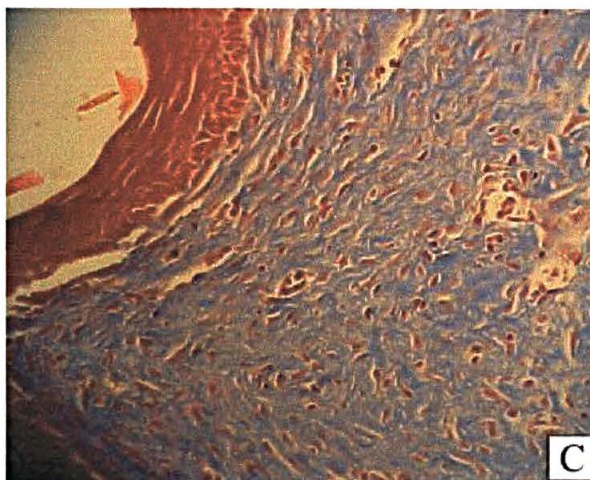
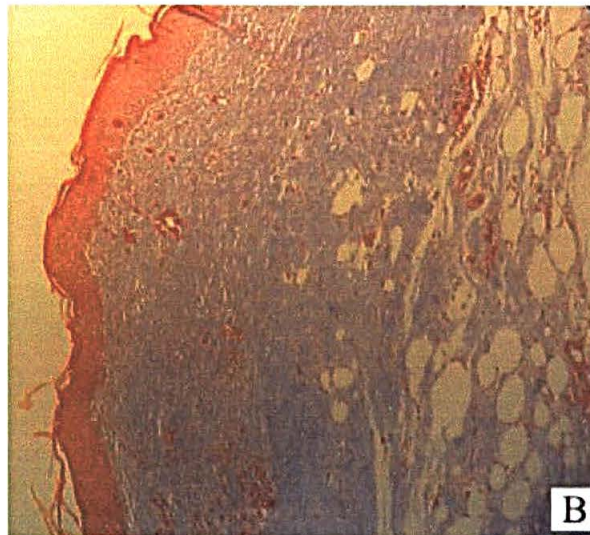
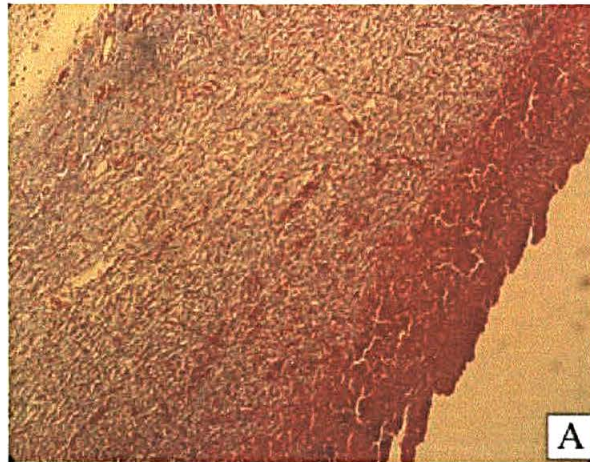


FIGURA 16 – FOTOMICROGRAFIAS DE PELE DE RATOS DO GRUPO *Jatropha* MOSTRANDO A COLAGENIZAÇÃO CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS OPERATÓRIA. COLORAÇÃO T.M. NAS FOTOS DO 7º (A), 14º (B), 21 (C) DIA



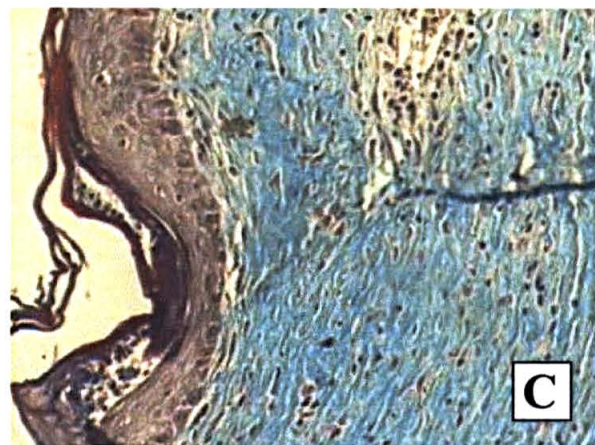
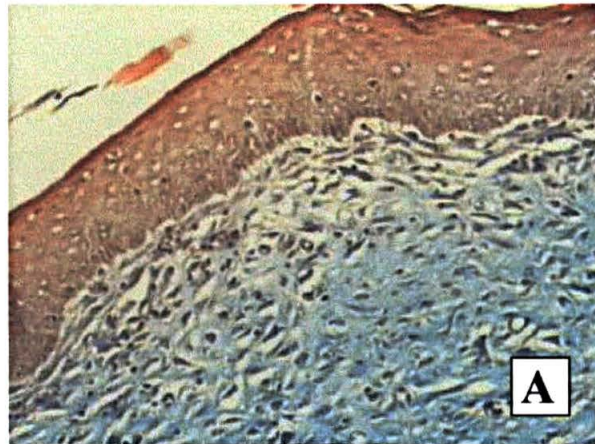
## 4.4.5 Reepitelização

No 7º dia pós-operatório, a reepitelização esteve ausente em dez animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como ausente em três animais, parcial em seis animais e completa em um animal. No 14º dia pós-operatório, a reepitelização esteve parcial em dois animais, completa em oito animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como ausente em um animal, completa em nove animais. No 21º dia pós-operatório, a reepitelização esteve completa em dez animais do grupo controle. No grupo *Jatropha* foi classificada como completa em dez animais. Havendo resultado significativo apenas no 7º dia pós-operatório (TABELA 7).

TABELA 7 – INTENSIDADE DA REEPITELIZAÇÃO OBSERVADA NA FASE DE REPARAÇÃO TECIDUAL DOS RATOS DO GRUPO CONTROLE E DO GRUPO *Jatropha* NO 7º, NO 14º E 21º DIA PÓS-OPERATÓRIO

	7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>	Grupo Controle	Grupo <i>Jatropha</i>
<b>Ausente</b>	10	3	0	1	0	0
<b>Parcial</b>	0	6	2	0	0	0
<b>Completa</b>	0	1	8	9	10	10
<b>Total</b>	10	10	10	10	10	10
	p=0,002		p=1,000		p=1,000	

FIGURA 17 – FOTOMICROGRAFIA DA PELE DE RATOS DO GRUPO *Jatropha* MOSTRANDO A REEPITELIZAÇÃO CONFORME O DIA DE OBSERVAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA, COLORAÇÃO TM NAS FOTOS DO 7º, 14º E 21º DIA





## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 MODELO EXPERIMENTAL

Utilizou-se na constituição da amostra o rato da linhagem Wistar. Este animal, sendo de pequeno porte, de fácil aquisição e padronização no que diz respeito à idade, peso, sexo, alojamento, alimentação, cuidados de limpeza e manipulação experimental, é o mais utilizado mundialmente na experimentação científica. O rato Wistar apresenta muito boa resistência à manipulação e agressão cirúrgicas, às infecções e podem ser utilizados em amostras significativas, para constituição sub grupal, tendo possibilidade de anestesia por via inalatória, intraperitonial ou intravenosa, conforme o experimento.

A pele de rato apresenta uma diferença importante em relação à pele humana que é a ausência de um limite definido entre derme papilar e derme reticular. MCFARLANE, DEYONG e HENRY (1965), referem que apesar dos achados histológicos diferentes da pele humana (a derme do rato é mais espessa e não apresenta tecido gorduroso subcutâneo nem tela muscular subcutânea), os vasos sanguíneos responsáveis pela irrigação cutânea são subdérmicos em ambos e apresentam as mesmas alterações de perfusão de macro e microvascularização.

Rotineiramente utiliza-se o rato como modelo experimental do estudo da cicatrização e teste de drogas na pele, pelo fato do animal já ter sido padronizado por muitas pesquisas nos seguintes estudos (ALVARES, 1972; UZUNIAM, 1979; SIMÕES; UZUNIAM; MORA; SASSO, 1985; MASINI; CALAMO, 1986; SIMÕES; CABRAL; BOYACIYAN; KULAY Jr; SASSO, 1986; PRATA; HADDAD; GOLDENBERG; SIMÕES; MOURA; TRABULSI, 1988; TEVES; SIMÕES; MARTINS; MARCHINI, 1989; SANCHEZ NETO; BARONE; TEVES; SIMÕES; NOVO; JULIANO, 1993; MARCHINI, 1994).

Os ratos utilizados nesta pesquisa eram machos e adultos, pois segundo TEVES (1978), variações hormonais do ciclo estral de fêmeas, poderiam interferir no mecanismo de reparação tecidual. NIAL, RYAN e O'BRIAN (1992) observaram diferenças no processo cicatricial por ação do hormônio de crescimento na epiderme sobre a cicatrização de ratos.

## 5.2 ESCOLHA DO FITOTERÁPICO

A *Jatropha gossypifolia* L., pertencente à família *Euphorbiaceae* é uma das maiores dicotiledôneas, na região da Hiléia Amazônica. É conhecida popularmente como pião-Roxo, jalopão, batata-de-téu, pião-curador, pião-pajé, pinhão-roxo, erva-purgante, mamoninha, raiz-de-téu, pião-caboclo. Possui folhas e frutos, com grande uso na medicina popular, utilizando-se, o banho preparado com folhas como anti-séptico, as folhas cortadas com Sebo de Holanda e aquecidas no fogo são utilizadas na forma de compressas para dores de cabeça. A planta é purgativa; útil nas obstrução intestinal, na hidrópsia e no tratamento do reumatismo segundo Corrêa, 1984. A aplicação do látex no local e tida como útil contra feridas e mordidas de animais peçonhentos, no Piauí (EMPERAIRE, 1982). Em Brasília, as sementes são usadas contra gripes fortes (BARROS, 1982) no Pará, o chá das folhas é usado como antitérmico; o banho contra feridas (AMOROZO; GÉLY, 1988).

Não se observou na literatura médica consultada, nenhum trabalho clínico ou experimental que avaliasse o uso de *Jatropha gossypifolia* L. como cicatrizante nas lesões cutâneas de ratos.

## 5.3 AMOSTRA

Foram delineados dois grupos de estudos denominado Grupo Controle (GC), *Jatropha* (GJ). No sacrifício dos animais cada grupo foi dividido em três subgrupos avaliados no 7º, 14º e 21º dia pós-operatório. Na literatura encontramos trabalhos de cicatrização que demonstraram que os dias mais significantes para o estudo do processo de reparação tecidual da pele são 3º, 7º, 14º, e 21º dia pós-operatório conforme SIMÕES, UZUNIAM, MORA e SASSO (1985) e outros como MARCHINI, MARTINS, TEVES e SIMÕES (1988). Constataram quando usaram substâncias como cicatrizantes, que houve diferenças significativas a partir do 7º, 14º e 21º dia pós-operatório.

Adotou-se estes períodos de avaliação para observar-se a ocorrência dos fenômenos cicatriciais que ocorrem na fase inicial tipo proliferação vascular, presença de polimorfonucleares e que foram observados no 7º dia pós-operatório. Uma observação média no 14º dia e no 21º dia pós-operatório, na qual a ferida está

na fase quase completa de fechamento. Com esta distribuição, obteve-se uma observação regular na fase mais dinâmica da cicatrização da ferida cutânea.

A ferida foi padronizada na região dorsal do animal em região previamente epilada. A epilação do dorso dos animais foi feita através de método manual e não mecânico, pelo fato de que a tração manual dificilmente causa lesões na pele (ferimentos) ao contrário do que acontece com o uso de aparelhos laminados. Quanto ao tamanho da lesão utilizamos uma medida constante de 2cm de diâmetro, sendo a pele do rato, demarcada com o auxílio de um *punch* metálico. A seguir este círculo de pele foi ressecado com tesoura de Íris, até a exposição da fáscia muscular dorsal, o que permitem uma adequada observação experimental pretendida do processo tecidual da pele de ratos e já utilizada por autores como: MARCHINI, MARTINS, TEVES e SIMÕES (1988); TEVES, CABRAL, SIMÕES e KULAY Jr (1989); SANCHEZ NETO, BARONE, TEVES, SIMÕES, NOVO e JULIANO (1993), MARCHINI (1994).

## 5.4 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

### 5.4.1 Peso

A avaliação do peso corporal é um parâmetro prático e o mais empregado para avaliação do estado nutricional de animais de experimentação. Na avaliação nutricional, a perda ou ganho ponderal é melhor interpretada quando colocada a variação ponderal acumulativa, que é representada pela diferença entre o peso final e o peso inicial (THORBER, 1982). Embora se objetivou a avaliação nutricional dos ratos e a ferida cutânea não fosse um trauma cirúrgico de proporções grandes, esta análise foi tabulada como um resultado marginal. No presente estudo não houve diferença significativa no peso entre os sub-grupos de animais, com ganho de peso semelhante.

#### 5.4.2 Avaliação da área da ferida

Para este estudo foram idealizados dois grupos: grupo controle e grupo *Jatropha*. No grupo controle não foi utilizada nenhuma substância na lesão durante os períodos de observação no 7º, 14º e 21º dia pós-operatório.

No grupo *Jatropha* foi utilizado 0,1ml do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. diariamente na ferida cutânea dos ratos durante o período de avaliação no 7º, 14º e 21º dia de pós-operatório.

No primeiro período de observação, ou seja, no 7º dia de pós-operatório houve formação de crosta mais exuberante no grupo *Jatropha* do que no grupo Controle. A partir do 14º dia até o 21º dia houve evolução igual na reparação tecidual do ferimento cutâneo.

A área da ferida evoluiu com diminuição gradativa. Não havendo diferença significativa entre os grupos Controle e *Jatropha*.

Foi utilizado para avaliação da área a planimetria digital, utilizando-se o programa *Auto Cad 14 (Autodesk)* para delimitação através do seu aplicativo *Poliline* para cálculo da área da ferida cutânea, tendo como referência a medida do maior diâmetro realizada com o paquímetro digital, transformada em medida decimal.

#### 5.5 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Segundo autores como BEVILACQUA, MODOLIN, ALMEIDA e CHAPCHAP (1981); CARRICO, MEHRHOF e COHEN (1984); MODOLIN e BEVILACQUA (1985); TEVES, CABRAL, SIMÕES, KULAY Jr (1986); disseram que a cicatrização é um fenômeno físico, químico e biológico, que inicio imediatamente após a lesão tecidual e ainda não está totalmente esclarecido.

O processo de reparação tecidual apresenta várias fases com características próprias que se desenvolvem concomitantemente conforme descrito por BEVILACQUA, MODOLIN, ALMEIDA e CHAPCHAP (1981); TEVES, CABRAL, SIMÕES e KULAY Jr (1986); SIMÕES, CABRAL, BOYACIYAN, KULAY Jr. e SASSO (1986).

Após a retirada do fragmento de pele ocorre a formação de uma solução de continuidade que é preenchida inicialmente por fibrina, coágulo e exsudato

inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida (BEVILACQUA; MODOLIN; ALMEIDA; CHAPCHAP, 1981; SANCHEZ NETO; BARONE; TEVES; SIMÕES; NOVO; JULIANO, 1993; MARCHINI, 1994).

A espessura da crosta no grupo *Jatropha* foi significativamente maior quando comparado ao grupo Controle no 7º dia de pós-operatório.

A fase inicial do processo de reparação é a inflamação, com a presença de um exsudato inflamatório, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócito, principalmente neutrófilos e monócitos seguida da presença de macrófagos (BEVILACQUA; MODOLIN; ALMEIDA; CHAPCHAP, 1981; CARRICO; MEHRHOF; COHEN, 1984; MODOLIN; BEVILACQUA, 1985; SIMÕES; CABRAL; BOYACIYAN; KULAY Jr.; SASSO, 1986).

O processo inflamatório foi encontrado neste estudo em ambos os grupos, não havendo diferença significativa entre os grupos no 7º dia, 14º dia e 21º dia.

Na fase de fibroplasia que se inicia cerca de quarenta e oito horas após a lesão, surgem os fibroblastos que se multiplicam e produzem componentes como, a substância fundamental e o colágeno. Observa-se também, nesta fase uma intensa proliferação endotelial. Estes formam o tecido de granulação (MODOLIN; BEVILACQUA, 1985).

No 7º dia o tecido de granulação foi encontrado em ambos os grupos estudados, sendo que no grupo *Jatropha* havia descrito aumento de proliferação fibroblástica. No 14º dia o tecido de granulação estava mais rico em fibroblastos, porém sem diferença significativa entre o grupo Controle e o grupo *Jatropha*. No 21º dia não houve resultado significativo em relação à proliferação fibroblástica.

Em 1972, ALVARES observou fibras colágenas dispostas paralelamente à superfície da lesão em torno do 14º dia de evolução, coincidindo com a epitelização da lesão. Encontrou-se situação semelhante; porém no grupo *Jatropha* isto já ocorria aos sete dias de pós-operatório, embora parcialmente, indicando um processo de reparação mais adiantado neste grupo.

MODOLIN e BEVILACQUA (1985) relatam que uma das características da última fase do processo de reparação tecidual é a regressão endotelial. Observou-se fenômenos semelhantes neste estudo, tanto no grupo Controle como no grupo *Jatropha* sem diferença significativa entre os grupos.

Nesta fase ocorre a epitelização da lesão que é controlada por um complexo glico-protéico denominado chalona e que estimula a atividade mitótica epitelial, segundo MODOLIN e BEVILACQUA (1985). Em nossas observações, não encontrou-se diferenças entre os epitélios das lesões do grupo Controle e das do grupo *Jatropha* no 14º e 21º dia de observação.

Aos 21 dias de pós-operatório, tanto o grupo Controle como o grupo *Jatropha* apresentava as lesões totalmente epitelizada.

## 5.6 DA CONTINUAÇÃO NA LINHA DE PESQUISA

Há inúmeras perspectivas de continuar a linha de pesquisa em fitoterapia com o uso da *Jatropha gossypifolia* L.

Na avaliação histológica iremos utilizar processos mais sensíveis e de preferência quantitativo e qualitativo, tais como utilizar a coloração com Picrosírius para contagem de colágenos e dosagem de Hidroxiprolina, na avaliação das fases de reparação tecidual em feridas cutâneas.



## 6 CONCLUSÃO

O uso de extrato de *Jatropha gossypifolia* L., em feridas cutâneas abertas em ratos em relação ao uso do extrato e sem tratamento mostram que:

1. na avaliação macroscópica não houve diferença significativa na cicatrização das feridas cutâneas comparativamente entre o grupo Controle e *Jatropha* avaliados no 7º, 14º e 21º dia pós-operatório;
2. a planimetria digital da ferida não mostrou diferença significativa entre o grupo Controle e o grupo *Jatropha*;
3. na avaliação microscópica houve diferença significativa no 21º dia pós-operatório em relação à proliferação vascular, que se mostrou mais acentuada no grupo *Jatropha* em relação ao grupo Controle. Quanto a intensidade de polimorfonuclear, a reação inflamatória crônica, e proliferação fibroblástica, colagenização e a reepitelização tiveram evolução semelhantes entre os grupos de animais.

## **REFERÊNCIAS**

---

## REFERÊNCIAS

- ABREU, I.C, **Estudo do mecanismo vascular do extrato etanólico de *Jatropha gossypifolia* L. (Pião Roxo) em artéria mesentérica de ratos.** São Luís, 2002. 37 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão.
- ABREU, T.R.A. **Estudo farmacológico da *Jatropha gossypifolia* L.** São Luís, 1992, 47p. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, 1992.
- ADEWERNMI, C.O., ADESOGAN, E.K. Toxicology of some nigerian plants and Schistosomiasis control – I. The effect of molluscicides ou Molluscan heart. **Fitoterapia**, v. 58, p 354 –358, 1986.
- AHMAD, M.U.; ISLAM, M.R.; MIRZA, A.H.; CHOWDRURY, B. M.; NAHAR, N. Alkaloids of *Jatropha gossypifolia*. **Linn. Indian J. chem.**, v. 31 b, p. 67-9, 1992.
- ALVARES, S. **Contribuição para o estudo histométrico e histoquímico do processo de reparação de lesões obtidas experimentalmente na pele de ratos albinos.** São Paulo, 1972, 42p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
- AMOROZO, M. C., GÉLY, A. **Bol. Mus. Par. Emílio Goeldi: série Botânica**, v.4, n. 1, p.47-131, 1988.
- ANGELY, J. **Flora analítica e fitogeográfica do Estado de São Paulo.** São Paulo: Phytion; 1970. (Coleção Amadora Aguiar).
- ASSOCIAÇÃO MUNDIAL DOS ANATOMISTAS VETERINÁRIOS. **Nomina Anatomica Veterinaria.** Barcelona: Aedos, 1975.
- BARROS, M. A. G. O uso de sementes de *Jatropha gossypifolia* L.. **Oréades**, v.8, p.140-51, 1982.
- BEVILACQUA, R.G., MODOLIN M. L. A., ALMEIDA C. G., CHAPCHAP, P. Cicatrização. In: GOLDENBERG, S; BEVILACQUA, R. G. **Bases da Cirurgia.** São Paulo: E.P.M. Springer; 1981. p 99-116.
- BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; ADUR, R.C.; MARQUES, L.O.; LIMA, E.J.B.; ROSARIO, M.A.K. do. Açúcar e ácido acexâmico na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cir Bras**, v.8, p.83-84,1993.
- BRAGA, R. **Plantas do Nordeste especialmente do Ceará.** 3. Ed. Fortaleza, 1976, 413 p.
- BRITO, N. M. B. **Aspectos morfológicos e morfométricos da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos tratados com óleo de copaíba.** 1996. Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo.

- CALIXTO, J. B., SANT'ANA, A. E. Evidence for the mechanism of the inhibitory action of jatrophone in the isolated rat uterine muscle. **Gen Pharmacol.**, v.21, p.117-122, 1990.
- CALIXTO, J. B., SANT'ANA, A. E. Pharmacological analysis of the inhibitory effect of Jatrophone, a diterpene isolated from *Jatropha elliptica* on smooth and cardiac Muscles. **Phytotherapy resecech**, v 1, p 122- 126, 1987.
- CARRICO, T. J., MEHRHOF, A. L., COHEN, I. K. Biology of wound healing. **Surg Clin N Amer**, v. 64, p. 721-33, 1984.
- CORRÊA, M. P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, 1984. v.4, p. 485.
- COSTA, A. F. **Farmacognosia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1986. 3 v.
- CZECZKO, N.G. **Estudo comparativo entre as anastomoses colorretais mecânicas com grampeador e com anel biofragmentável no reto extraperitoneal de cães**. Curitiba, 1992, 85p. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências de Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- CZECZKO, N.G. **Estudo experimental do envolvimento de uma anastomose esofágica cervical por um retalho livre e autógeno peritonioaponeurótico**. Trabalho experimental em cães. Curitiba, 1989. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências de Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- DEY, S.; BAG; MUKHERJI, S. Some aspects of motabolics constituentes of latex in a few laticiferous plants. **Indian Brol.**, v 27, p.14-8, 1995.
- DI STASI, L. C; HIRUMA-LIMA, C.A. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2. ed. São Paulo: UNESP, 2002. 604 f.
- DUARTE, D.F. ; SANT'ANA, A.E.G.; CALIXTO, J.B. Analysis of the vaso relaxant action of jatrophone in the isolated aorta of the rat: influence of p-stassuir channel blockers. **EUR. J. Pharmacol.**, v. 215, p. 75- 81, 1992.
- DUKE, J. A. **Handbook of Medicinal Herbs**. Florida: CRC press, 1985. p. 253.
- EMPERAIRE, L. **Oréades**, v.8, p.61-71, 1982.
- ESQUIVEL, M. Z., ZOLLA C. Enfermedades dermatologicas em la medicina tradicional de México. **Bol Sanit Panam**, v.101, p. 339-47, 1986
- EURIDES, Duvaldo. et al. Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com solução de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman martius*). **Rev. Fac. Zotec. Vet. Agro**. Uruguiana, v. 2/3, p. 37-42, 1995/1996.

- FRANÇA, L.G. **Estudo fitoquímico preliminar da *Jatropha gossypifolia* L.** São Luís, 1992. 68 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro Ciências da Saúde – Universidade Federal do Maranhão, 1992.
- HARRIS, A. K., STOPAK D., WILD P. Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis. **Nature**, v. 290, p. 49-51, 1981
- JOLY, A.B. Botânica: **Introdução a taxonomia vegetal**. 5 ed. São Paulo: Nacional, 1979. 913 p.
- JUNQUEIRA, L. C, CARNEIRO J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara, Koogan; 1999.
- KLEIMAN I., SIMÕES M. J., GOLDENBERG S. Aspectos atuais do processo de reparação tecidual. **Acta Cir Bras**, v. 2, p. 19-21, 1987
- KNUTSON, R. A., MERBITZ L. A., CREEKMORE M. A. *Use of sugar and povidine-iodine to enhance wound healing: Five years experience*. **South Med J.**, v. 74, p. 1329-35, 1981.
- KUPCHAN, S. M. et al. Tumor inhibitors. Structure and stereochemistry of jatrophone, a novel macrocyclic diterpenoid tumor inhibitors. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 98, p. 2295, 1976.
- LABAIDE, R.P. ; VAN DIJK. H. Cyclic IgG binding peptides and their use in complement activation pathway inhibition. **PCT Init. Appl**, v.16, p. 345, 1991.
- LIMA, DARCY R. Medicamentos: passado, presente e futuro. In: LIMA, D.R. **Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. Cap 3, p. 13.
- MARCHINI, F. B., MARTINS D. M. F. S., TEVES D. C., SIMÕES M. J. Efeito do óleo de rosa mosqueta na cicatrização de feridas abertas. **Rev Paul Med.**, v. 106, p. 356, 1988.
- MARCHINI, F.B. **Estudo Morfológico e morfonético da Cicatrização de Feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de Rosa Mosqueta**. 1994. Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina São Paulo.
- MARINHO, A.S.S. Atividade farmacológica e imunológica da *Jatropha gossypifolia* L. In. SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 16, 2000, Recife. **Resumos...** Recife: UDUFPE, 2000, n. FM-121.
- MASINI, E., CALAMO M. A. Uma forma de tratamento de lesões cutâneas com papaína e sacarose. **Rev. Bras. Clin. Terap.**, n. 15, p. 245-8, 1986.
- MCFARLANE, R. M. ; DEYOUNG. G; HENRY. R. A. The desing of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. **Plast. Reconstr. Seug**, v. 35, p. 177-182. Feb. 1965.

MESQUITA, L. E. A. de F. **Estudo de cicatrização cutânea causada pelo laser de CO<sub>2</sub> ultrapulsado em retalho do sal de ratos**. Curitiba, 2002. 96 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade Evangélica do Paraná.

MESQUITA, L. E. A. **Estudo morfológico e morfométrico da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com insulina**. São Paulo, 1997. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

MIRANDA, L. T. G. S. **Uso da tintura de arnica em feridas cutâneas abertas em ratos**. São Paulo, 2001, 57f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

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

MORAES, S. P.; CHAVES, F. R.; BANCİ, S.; ROVER, P. A.; GEORGETTI, F.; REIS NETO, J.A. dos. Zinco e cromo na cicatrização de feridas em ratos normais e diabéticos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 27, p. 394-399, maio. 2000.

MORS, W. Plantas medicinais. **Ciência Hoje**, v. 1, p. 14-19, 1982.

MUJUMDAR, A. M.; UPADHYE, A. S.; MISAR, A. V. Studies on antidiarrhoeal activity of *Jatropha curcus* roots extract in albino mice. **J. Ethnopharmacol**, v. 70, p. 183-197, 2000.

NIALL, M. ; RYAN, G. B. ; O'BRIAN, B. McC. The effect of epidermal growth factor ou wound healing in nice. **J. Surg. Res.**, v. 33, p. 164-169, 1992.

OJEWOLE, J. A. O., ODEBIYI, O. O. Mechanism of the hypotensive effect of tetramethylpyrazine, a amide alkaloid from the stem of *Jatropha podagrica*. **Planta Medica**, v. 41, p. 281-287, 1981.

OJEWOLE, J. A. O., ODEBIYI, O. O. Neuromuscular and cardiovascular actions of tetramethylpyrazine from stem of *Jatropha podagrica*. **Planta Medica**, v. 38, p. 332-338, 1980.

OKUYAMA, E. Pharmacologically active components of a Peruvian medicinal plant, huanarpo (*Jatropha cillata*). **Chem. Pharm. Bull.**, v. 44, p. 333-336, 1996.

PAES, A.M. A. **A ação da *Jatropha gossypifolia* L. (Pião-roxo) sobre a contração da musculatura lisa em ratos**. 1997, 35f. Monografia (Especialização em Farmacologia de Produtos Naturais) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão.

PAES. A. M. A. **Estudo da atividade anti-hipertensiva da *Jatropha gossypifolia* L. (Pião Roxo)**. São Luís, 1996, 43 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão.

- PEREIRA, D. S., BARONE B., CARDOSO S. H., GOLDENBERG S., NIGRO A. J. T., NOVO N. F. Aspectos evolutivos da cicatrização em queimaduras cutâneas tratadas com curativos hidrocolóides. Estudo experimental em cobaias. **Acta Cir Bras**, v. 8, p. 108-12, 1993
- PÉREZ, T. R. Collagen resorption in carrageenin granulomas. I Collagenolytic activity *in vitro* explants. **Lab Invest**, v. 22, p. 137-41, 1970.
- PIZSOLITTO, A. C., POZETTI G. L., MANCINI B., LASHCHAGIN E., MANCINI M. A. D. Óleos essenciais com atividade antimicrobiana. **Rev Fac Farm Odont**, v. 6, p. 19-22, 1972.
- PRANCE, A. T., SILVA, M. F. **Árvores de Manaus**. 17 ed. Manaus: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, 1975. p. 107.
- PRATA, M. B., HADDAD C. M., GOLDENBERG S., SIMÕES M.J., MOURA L. A. R., TRABULSI L. R. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea. Estudo experimental em rato. **Acta Cir Bras**, v. 3, p. 43-8, 1988.
- RAJENDRA, Y; PRASAD, Y. R.; ALANKARARAO, G. S. J. G.; BABY, P. Constituents of the seeds of *Jatropha gossypifolia*. **Fitoterapia**, v. 64, p. 376, 1993.
- ROESLER, R. **Estudo das Alterações tensiométricas e os efeitos solenes após o uso de laser de Erbium-yag e laser de CO<sub>2</sub> em pele de ratos**. Curitiba, 2002, 113 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade Evangélica do Paraná.
- SALAS, J.; TELLO, V.; ZAVALA, A.; VILLEGAS, L.; SALAS, M.; FERNANDEZ, I.; VAISBERG, A. Actividad cicatrizante del látex de *Jatropha curcas* (Angiospermae: Euforbiaceae). **Rev. Biol. Trop.**, v. 42, p. 323-326, 1994.
- SALDANHA, O. R., SOUZA P. E. B. Uso da colágenas em perdas do tratamento cutâneo. **Folha Med.**, v. 86, p. 427-9, 1983.
- SANCHEZ NETO, R., BARONE B., TEVES D., SIMÕES M. J., NOVO N. F, JULIANO Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cir Bras**, v. 8, p. 18-23, 1993.
- SANTOS, A. S. dos. **Isolamento de esteróides da *Jatropha gossypifolia* L.** São Luís, 1996. 35 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, 1996.
- SECCO, R. S. Produtos naturais: alternativa segura?. **Ciênc Cult.**, v. 42, p. 807-10, 1990.
- SILVA, A. M. ; BRUM, R.L; CALIXTO, J. B. The relaxant action of jatrophone in rat protal nein. A comparison with protein Kinase C inhibiton, **Life science**, n. 57, p. 863-871, 1995.

- SILVA, S.N. **Estudo da atividade de farmacologia da *Jatropha gossypifolia* L. (Pião- Roxo) no sistema digestivo.** São Luís, 2002, 52 f. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Universidade Federal do Maranhão.
- SIMÕES, M. J., CABRAL A. C. V., BOYACIYAN K., KULAY Jr. L., SASSO W.S. Aspectos ultra-estruturais dos fibroblastos e dos macrófagos durante o processo de reparação da pele de ratos. **Rev Paul Med**, v. 104, p. 132-5, 1986.
- SIMÕES, M. J.; UZUNIAM, A.; MORA, O. A.; SASSO, W. S. Aspectos ultra estruturais do processo de reparação da pele de ratos albinos. **Rev. Paul. Med.**, v. 103, p. 123- 126, 1985.
- SING, A. ; AGARWAL, R. A. Molluscicidal activity of Euphorbia agust the snail *Indophanorbis excestus*. **Acta Hydrochina. Hydrobiol.**, v. 20, p. 262–264, 1992.
- SOARES, E. W. S. **Efeito do Uso de Pós-Operatório de 5 – Fluorouracil, na cicatrização de calóricos em ratos.** Curitiba 2001. 50 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.
- SOUZA, M.C. **Estudo químico do extrato etanólico das partes aéreas de *Jatropha gossypifolia* L.** São Luís, 1996. 61 f. Monografia (Graduação em Química Industrial) –Centro Tecnológico, Universidade Federal do Maranhão, 1996.
- TEVES, D. C. **Estudo Morfométrico e ultra estrutural dos leiomiomas da camada circular interna do útero de ratos aos 6, 12 e 18 dias prenhez.** São Paulo, 1978. Tese ( Mestrado) – Escola Paulista de Medicina.
- TEVES, D. C., CABRAL A. C. V., SIMÕES M. J., KULAY Jr. L. Biologia da reparação tecidual. **JBM**, v. 50, p. 39-44, 1986.
- TEVES, D. C., SIMÕES M. J., MARTINS D. M. S., MARCHINI F. B. Aspectos morfológicos do processo de cicatrização em ratos albinos sob a ação da colagenase. **Folha Med**, v. 98, p. 191-4, 1989.
- THORBEEK, G. Studies on growth, nitrogen and energy metabolism in rats. **Arch. Tierernähr.**, v. 32, p. 827, 1982.
- TREBIEN, E. et al. Evaluation of pharmacological activity of a crude hydroalcoholic extract from *Jatropha elliptica*. **Phytoterapy Res**, v. 2, p. 115-118, 1988.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos: gráficos.** Curitiba, 2000, 10 v.
- UZUNIAM, A. Electron microscopy of collagen resorption by fibroblast in wound repair of the albino rat skin. **Rev Bras Pesqui Med Biol**, v. 12, p. 347-50, 1979.
- VAN DEN BERG, M. E. Contribuição à flora medicinal do Estado de Mato Grosso. **Rev Ciênc Cult.**, v. 33, p. 163-70, 1980.
- VILLAR, A.; PAYA, M.; TERCENIO, M. C. Plants with antihypertensive action. **Fitoterapia**, v. 57, p. 131-145, 1986.

WEISS, R., NECTOUX J. L., FALLEIRO R. P. T., LEONARDI D. R., PIVA A. V., DORLENE R. P. Tratamento da ferida operatória infectada: Açúcar, uma nova opção. **Rev AMRIGS**, v. 28, p. 337-42, 1984.

XAVIER, H. S., D'ANGELO, L. C. A. Flauone C-glycosides from the leaves of *Jatropha pohiana* molissima. **Fitoterapia**, v.66, p.468, 1995.





**EVOLUÇÃO DIÁRIA**

OBSERVAÇÃO DA FERIDA OPERATÓRIA							
Dias de P.O.	Estado Geral	Dieta	Edema	Secreção	Abaulamento	Retração	Óbito
	(1) Ativo (2) Apático	(1) Aceita (2) Recusa	(1) Sim (2) Não	(1) Serosa (2) Purulenta (3) Sangue (4) Ausência	(1) Sim (2) Não	(1) Sim (2) Não	(1) Sim (2) Não
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							

**ANÁLISE HISTOLÓGICA**

COLORAÇÃO	
<input type="checkbox"/> HE	<input type="checkbox"/> Tricômio de Masson
PROLIFERAÇÃO VASCULAR	
<input type="checkbox"/> Ausente _____	<input type="checkbox"/> Discreta _____
<input type="checkbox"/> Moderada _____	<input type="checkbox"/> Acentuada _____
CÉLULAS MONONUCLEARES	
<input type="checkbox"/> Ausente _____	<input type="checkbox"/> Discreta _____
<input type="checkbox"/> Moderada _____	<input type="checkbox"/> Acentuada _____
CÉLULAS POLIMORFONUCLEARES	
<input type="checkbox"/> Ausente _____	<input type="checkbox"/> Discreta _____
<input type="checkbox"/> Moderada _____	<input type="checkbox"/> Acentuada _____
PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA	
<input type="checkbox"/> Ausente _____	<input type="checkbox"/> Discreta _____
<input type="checkbox"/> Moderada _____	<input type="checkbox"/> Acentuada _____
FIBRAS COLÁGENAS	
<input type="checkbox"/> Ausente _____	<input type="checkbox"/> Discreta _____
<input type="checkbox"/> Moderada _____	<input type="checkbox"/> Acentuada _____
REEPITELIZAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Ausente _____	<input type="checkbox"/> Parcial _____
<input type="checkbox"/> Completa _____	