

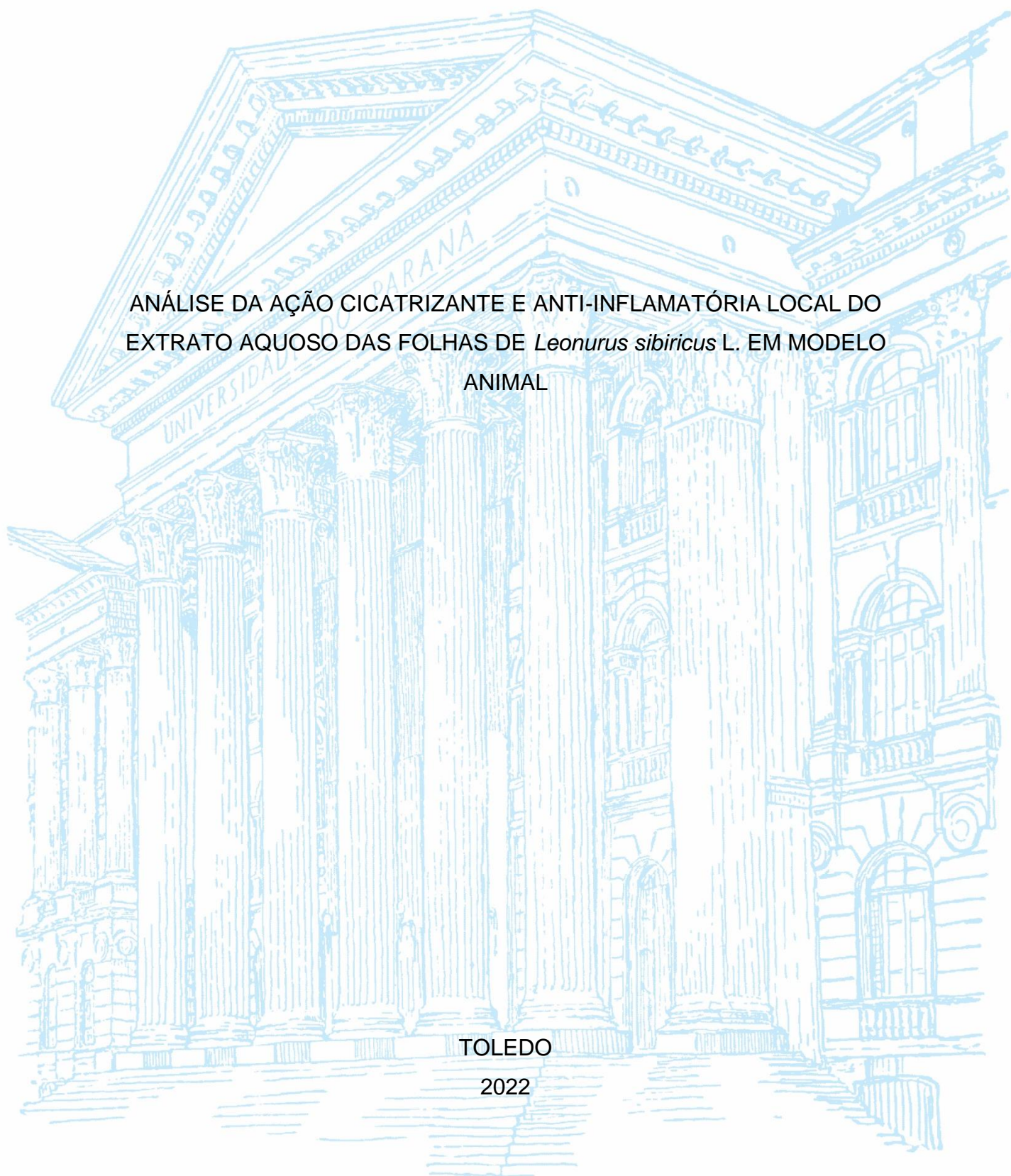
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ÉRIKY FERNANDES GUIMARÃES SILVA

ANÁLISE DA AÇÃO CICATRIZANTE E ANTI-INFLAMATÓRIA LOCAL DO  
EXTRATO AQUOSO DAS FOLHAS DE *Leonurus sibiricus* L. EM MODELO  
ANIMAL

TOLEDO

2022



ÉRIKY FERNANDES GUIMARÃES SILVA

ANÁLISE DA AÇÃO CICATRIZANTE E ANTI-INFLAMATÓRIA LOCAL DO  
EXTRATO AQUOSO DAS FOLHAS DE *Leonurus sibiricus* L. EM MODELO  
ANIMAL

Trabalho de curso apresentado ao curso de medicina da Universidade Federal do Paraná- Campus Toledo, como requisito parcial de obtenção do título de Bacharel em medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Kádima Nayara Teixeira

TOLEDO

2022

Dedico este trabalho de curso à toda comunidade toledana, pela disposição no início desse projeto, com a esperança de que a ciência no nosso país seja cada vez mais valorizada e incentivada pelos órgãos públicos e privados.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha orientadora que sempre me inspirou desde o início da faculdade e é um dos meus maiores exemplos na carreira científica, aos companheiros de pesquisa que travaram junto esse desafio de realizar uma pesquisa experimental mesmo com uma carga horária excessiva que o curso de medicina demanda e por fim, aos familiares e amigos pelo suporte emocional.

Em algum lugar, alguma coisa incrível está esperando para ser descoberta (Carl Sagan)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2 ARTIGO.....</b>	<b>11</b>
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>33</b>
<b>5 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO 1 – LEI Nº11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008.....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA FITOS.....</b>	<b>38</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais se atrela à trajetória da humanidade, inserindo-se na cultura dos seres humanos de tal forma que tornou muito complexo datarmos o início do seu uso (BADEK et al., 2016). Exemplificando, existem registros da utilização da erva ginseng por imperadores chineses, sendo essa uma das primeiras formas descritas que se tem documentado (BRAGA, 2011).

Ademais, no ano de 1991, uma múmia de 5.300 anos foi descoberta nos Alpes italianos por um casal de alpinistas alemães e, dentre os seus pertences, foram encontrados cogumelos com efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios (PEINTNER; PÖDER; PÜMPEL, 1998), demonstrando que, desde os tempos mais longínquos, o uso não só de plantas, mas de recursos provenientes da natureza em geral, já eram ligados ao poder de cura por meio das observações empíricas das populações (ROCHA et al., 2015).

Trazendo para o contexto do Brasil, de acordo com Botelho (2013), no período de colonização brasileira, um dos principais alvos para o sucesso na substituição cultural dos nativos era a desmoralização dos pajés, pois estes possuíam conhecimentos da natureza circundante, criando um grande conflito entre as curas oferecidas pelos líderes indígenas e aquelas pregadas pelo cristianismo medieval. Dessa maneira, ratifica-se o fato de que o uso da medicina alternativa, especificamente de plantas medicinais, sempre esteve vinculado ao desenvolvimento da cultura dos povos ao redor do mundo, mesmo que desprovido de embasamento científico.

O Brasil, com sua enorme biodiversidade, torna-se um campo afortunado de pesquisa, sendo considerado um dos países mais ricos do mundo em questão de espécies vegetais com potencial terapêutico (SILVA et al., 2017; DIA DE CAMPO, 2012). Este fato desconsidera a importância das plantas prevista no estudo de Lorenzi e Matos (2002), o qual calcula que pelo menos metade das espécies utilizadas contêm substâncias denominadas de princípios ativos, as quais possuem propriedades curativas e preventivas de inúmeras doenças,

acentuando a necessidade do estudo científico das plantas medicinais para o descobrimento de novos medicamentos.

Além disso, vale ressaltar a diferença entre plantas medicinais e fitoterápicos, que, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), distinguem-se pelo fato de os fitoterápicos resultarem de um processo de industrialização para se obter o medicamento, enquanto as plantas medicinais são utilizadas geralmente em formas de chá ou infusões, bastando conhecer a planta e onde colhê-la para prepará-la (CARVALHO, 2012).

Assim, nos anos de 2017 e 2019, um grupo de acadêmicos de medicina da UFPR – Campus Toledo, orientados por docentes do curso, desenvolveu um projeto de extensão intitulado “Uso de Plantas Medicinais na Atenção Primária de Toledo” junto à comunidade usuária dos serviços das Unidades Básicas de Saúde (UBS) da cidade de Toledo/PR, que possuíam a Estratégia Saúde da Família, com o intuito de analisar a utilização de plantas com finalidade terapêutica e, a partir da análise dos dados, elaborar intervenções que pudessem esclarecer acerca dessa utilização. O foco do projeto foi a identificação do uso de plantas que não estavam incluídas na lista mais atualizada (2017) da Denominação Comum Brasileira (DCB) da ANVISA; foi considerado, desse modo, para efeito do estudo, que esse órgão de fiscalização não possuía registro e/ou conhecimento da utilização popular daquelas plantas.

Dentre as diversas plantas relatadas, a planta conhecida popularmente como rubim se destacou devido à sua finalidade de uso: cicatrização de feridas, com resultados considerados satisfatórios pelos usuários. O rubim, *Leonurus sibiricus* L., é uma planta conhecida no Brasil também como erva-de-macaé, e a sua distribuição geográfica no país se dá principalmente no sul e sudeste, onde cresce espontaneamente (DUARTE e LOPES, 2005).

Atualmente, os medicamentos que são provenientes direta ou indiretamente de plantas consistem em 30% dos fármacos comercializados (DEVIENNE, 2004). Devido ao fato de várias pessoas conviverem com uma dificuldade de acesso à assistência de saúde, atrelado aos medicamentos sintéticos possuírem um alto custo, o uso de produtos naturais torna-se o único recurso para diversas comunidades (SOARES, 2007). Diante desta



problemática, no Brasil, as feridas constituem um sério problema de saúde pública, existindo um grande número de doentes com as mais diversas alterações na integridade da pele, embora sejam escassos os registros desses atendimentos (WAIDMAN et al., 2011).

Dessa maneira, torna-se essencial a criação de um elo entre o saber popular e a comunidade científica, aproximando os profissionais e estudantes de saúde do corpo social (BADKE et al., 2017), visto que um dos papéis da universidade é captar o conteúdo empírico da sociedade e devolver como conteúdo científico, de maneira que os problemas que a população enfrenta se resolvam de forma rápida e com qualidade (PINTO, 2000 *apud* GARBIN, 2006).

Trazendo ainda mais para a realidade brasileira, desde a publicação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2009), pelo Ministério da Saúde, o governo federal tem como princípios orientadores a ampliação das opções terapêuticas referentes às plantas medicinais, com o uso sustentável da biodiversidade brasileira e a valorização e preservação do conhecimento das comunidades e povos tradicionais do país. Visto que é uma prática que abrange heranças socioculturais e históricas, esta tem valor significativo para a população à medida que representa memória e conhecimento familiar passado por entre as gerações. Além disso, existe um sentimento de confiança no uso medicinal de plantas, principalmente devido ao senso popular da baixa incidência de efeitos colaterais.

Essa terapêutica tem vantagens reconhecidas, como a facilidade de acesso, uma vez que a possibilidade de cultivo não apresenta restrições. Por esse motivo, há também a facilidade de acesso, associada ao baixo custo. Desse modo, a terapêutica com plantas medicinais é utilizada popularmente, no Brasil e no mundo, por pessoas sem informações ou comprovações científicas sobre modo de uso ou efeitos. Entre essas plantas utilizadas encontra-se o rubim, uma herbácea empregada para cicatrização de feridas.

No entanto, o uso indiscriminado destas plantas pode ocasionar risco à saúde. É imprescindível e de extrema valia que sejam obtidas informações, não só a respeito do princípio ativo e processo de cura, mas também de possíveis efeitos adversos e toxicidade. Ademais, esse tipo de estudo possibilita o

reconhecimento e difusão de conhecimentos tradicionais associados, como o modo de uso e aplicação desta terapêutica.

Neste contexto, o presente trabalho se propôs a analisar o potencial de cicatrização e da ação anti-inflamatória local de extratos aquosos da planta *L. sibiricus* L., especificamente suas folhas, em feridas cutâneas em modelo experimental murino na busca de dados que possam embasar pesquisas futuras para o desenvolvimento de novos medicamentos, a partir dessa planta, para o fim citado.

O trabalho teve como objetivo avaliar o processo de cicatrização de feridas abertas em ratos Wistar por meio de tratamento contínuo dessas feridas com compostos contidos na fase aquosa do extrato bruto das folhas da planta *L. sibiricus* L. Além disso, foi analisada também uma possível atividade anti-inflamatória local, por meio da análise microscópica de lâminas histológicas.

Diante do exposto, a pesquisa propôs a análise do rubim em relação ao seu potencial terapêutico e efetividade propostos pelos usuários. Além disso, possíveis efeito colaterais observados servirão como alerta de uso à população. Por conseguinte, o presente trabalho contribuirá de forma positiva para o acréscimo científico em diversos campos de estudo, básicos ou aplicados, atrelados à fitoterapia.

## **2 ARTIGO**

O presente estudo foi redigido em formato de artigo científico conforme deliberação da Comissão de Trabalho de Curso da UFPR – Campus Toledo e será submetido à Revista Fitos (e-ISSN: 2446-4775) após as considerações da banca avaliadora.

## ARTIGO

### Seção: Artigo de pesquisa

#### **Análise da ação cicatrizante e anti-inflamatória local do extrato aquoso das folhas de *Leonurus sibiricus* L. em modelo animal**

#### **Analysis of the local healing and anti-inflammatory action of the aqueous extract of the leaves of *Leonurus sibiricus* L. in an animal model**

**Resumo:** Este trabalho analisou a atividade cicatrizante e anti-inflamatória local de do extrato aquoso de folhas da planta *Leonurus sibiricus* L. (rubim) por meio da avaliação da resolução de feridas cutâneas em ratos Wistar. Foram realizadas análises macroscópicas das feridas, avaliando sua contração durante 21 dias. Como controle negativo foi administrado Alginato de sódio 5% como controle positivo, os animais foram tratados com Dexpantenol 42mg/g. O extrato teste foi utilizado a 10% em Alginato de sódio 5% para obtenção de um gel, facilitando a aplicação no modelo animal. Os dados obtidos indicam que o extrato da folha do rubim favoreceu uma melhor evolução cicatricial das feridas cutâneas, quando comparado ao controle positivo, apresentando também menor exsudato inflamatório. Em relação ao controle negativo, no quesito tempo para resolução (fechamento) das feridas, o extrato das folhas do rubim não apresentou diferença significativa, entretanto o processo ocorreu de forma mais homogênea conferindo à ferida um melhor aspecto visual, que foi indicado por análises microscópicas. Esses resultados corroboram o conhecimento de senso comum da população usuária da planta em relação à terapêutica indicada.

**Abstract:** This work evaluated the healing and local anti-inflammatory activity of from the aqueous extract of leaves of the plant *Leonurus sibiricus* L. ("rubim") by evaluating the resolution of cutaneous wounds made in Wistar rats. Macroscopic analyzes of the wounds were performed, evaluating their contraction for 21 days. As a negative control, 5% sodium alginate was used and as a positive control, the animals were treated with Dexpanthenol 42mg/g. The test extract was used

at 10% in 5% sodium alginate to obtain a gel, facilitating application in the animal model. The data obtained indicate that the “rubim” leaf extract favored a better healing evolution of the cutaneous wounds, when compared to the positive control, also presenting less inflammatory exudate. Regarding the negative control, about time for resolution (closure) of the wounds, the extract of the “rubim” leaves did not present significant difference, however the process occurred more homogeneously giving the wound a better visual aspect, which was indicated by microscopic analyses. These results corroborate the common sense knowledge of the plant user population regarding the indicated therapy.

## INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais se atrela à trajetória da humanidade, inserindo-se na cultura dos seres humanos de tal forma que tornou muito complexo datarmos o início do seu uso <sup>{1}</sup>. Exemplificando, existem registros da utilização da erva ginseng por imperadores chineses, sendo essa uma das primeiras formas descritas que se tem documentado <sup>{2}</sup>. Ademais, no ano de 1991, uma múmia de 5.300 anos foi descoberta nos Alpes italianos por um casal de alpinistas alemães e, dentre os seus pertences, foram encontrados cogumelos com efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios <sup>{3}</sup> demonstrando que, desde os tempos mais longínquos, o uso não só de plantas, mas de recursos provenientes da natureza em um geral, já eram ligados ao poder de cura por meio das observações empíricas das populações <sup>{4}</sup>

O Brasil, com sua enorme biodiversidade, torna-se um campo afortunado de pesquisa, sendo considerado um dos países mais ricos do mundo em questão de espécies vegetais com potencial terapêutico <sup>{5}</sup>. Este fato desconsidera a importância das plantas a qual se calcula que pelo menos metade das espécies utilizadas contêm substâncias denominadas de princípios ativos, as quais possuem propriedades curativas e preventivas de inúmeras doenças <sup>{6}</sup>, acentuando a necessidade de estudos científicos em plantas medicinais para o descobrimento de novos medicamentos.

Atualmente, os medicamentos que são provenientes direta ou indiretamente de plantas consistem em 30% dos fármacos comercializados <sup>{7}</sup>.

Devido ao fato de várias pessoas conviverem com dificuldade de acesso à assistência de saúde, atrelado aos medicamentos sintéticos possuem um alto custo, o uso de produtos naturais torna-se o único recurso para diversas comunidades <sup>{8}</sup>.

Diante desta problemática, no Brasil, as feridas constituem um sério problema de saúde pública, devido ao grande número de doentes com alterações na integridade da pele, embora sejam escassos os registros desses atendimentos <sup>{9}</sup>. Ademais, as feridas são responsáveis por índices significativos de mortalidade e morbidade, gerando desgaste físico e emocional aos pacientes <sup>{10}</sup>, e o tratamento de feridas muitas vezes pode ser oneroso para a população, restando como única alternativa o tratamento com a medicina alternativa.

O rubim ou erva de Macaé (*Leonurus sibiricus* L.) pertence à família Lamiaceae, sua distribuição se dá principalmente no sul e sudeste, onde cresce espontaneamente, sendo considerada uma espécie invasora <sup>{11}</sup>. Essa planta é consumida pela população na forma de chá, infusão ou de forma tópica (conservada em álcool) em ferimentos e picadas de insetos, pressupondo haver atividades anti-inflamatórias e cicatrizantes <sup>{12}</sup>.

A despeito do uso frequente pela população dessa herbácea, não foram encontrados estudos científicos confirmando sua eficácia na terapêutica citada, nem possíveis efeitos adversos. Dessa maneira, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade anti-inflamatória local e cicatrizante em feridas cutâneas abertas experimentalmente em ratos Wistar, por meio do uso tópico do extrato aquoso das folhas do rubim, mediante a análise macro e microscópica, até o 21º dia de pós-operatório.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Esta pesquisa foi realizada no Laboratório de Bioquímica e Fisiologia, Laboratório de Patologia, Laboratório de Microbiologia e Biotério da Universidade Federal do Paraná – Campus Toledo. O projeto foi submetido e aprovado Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal

do Paraná – Setor Palotina (certificado nº 34/2020) e foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen - cadastro nº A58CA5E).

Os animais, ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), de 90 a 120 dias de vida, independente do sexo, foram mantidos durante todo o experimento obedecendo os princípios éticos de experimentação animal recomendados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). A lei AROUCA <sup>{13}</sup>, que regulamenta o uso de animais para prática didático-científica no Brasil, também foi aplicada.

Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura ( $22 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ ), ciclo claro/escuro de 12 horas e receberam água e ração peletizada própria para roedores *ad libitum*.

#### **Preparo do extrato aquoso de *L. sibiricus* L.**

O material botânico constituído por folhas, flores e raízes de *L. sibiricus* foi coletado na região oeste do estado do Paraná/Brasil, nas coordenadas: 24°49'11.7"S 53°44'12.1"W, no dia 25 de março de 2020.

As folhas do rubim foram isoladas manualmente para preparo do extrato aquoso <sup>{14}</sup> e submetidas à lavagem em água potável corrente, seguida de desinfecção em solução de hipoclorito de sódio a 1,0% (v/v) durante 20 minutos, enxague em água potável corrente e por fim em água destilada. Em seguida, o material passou por um processo de secagem em um recipiente com papel absorvente por 72h em estufa a 40 °C. Após secagem, o material foi moído em moinho de facas até obter-se material com granulometria fina.

O material moído foi usado no preparo de uma mistura a 10% (m/v) em água destilada a 70° C; as células vegetais da mistura foram rompidas por sonificação em banho ultrassônico, sendo empregados 5 ciclos de 5 minutos cada, com intervalos de 5 minutos entre os ciclos. Após, a solução foi filtrada usando algodão como agente filtrante para obtenção do extrato aquoso das folhas do rubim.

#### **Preparo do gel de tratamento com o extrato aquoso das folhas do rubim**

Para facilitar a aplicação tópica do extrato aquoso nos animais, foi confeccionado um gel utilizando o extrato aquoso das folhas do rubim a 10% (m/v) para solubilizar Alginato de sódio para a concentração final de 5% (m/v).

O gel de Alginato de sódio 5% (m/v) foi usado como controle negativo; como controle positivo foi usado Dexpantenol 42 mg/g, preparado a partir de Dexpantenol 50 mg/g (Bepantriz®) e óleo mineral para obtenção de um creme mais fluido, a fim de facilitar a aplicação tópica.

### **Grupos de animais experimentais**

Anteriormente ao início do experimento foi realizado manejo adaptativo dos animais durante 15 dias. Os animais foram aleatoriamente distribuídos em três grupos (G1, G2 e G3), contendo cada grupo, oito indivíduos (n=8). Todos os animais receberam diariamente, uma vez por dia, tratamento tópico na região da ferida, aplicado com o auxílio de seringa e espátula (volume de 300 µL de tratamento):

- G1 (controle negativo): Alginato de sódio 5% (m/v)
- G2 (extrato): Extrato aquoso das folhas do rubim 10% (m/v) + Alginato de sódio 5% (m/v)
- G3 (controle positivo): Dexpantenol 42 mg/g

Entre cada tratamento diário, foi realizada a limpeza da ferida com solução fisiológica (NaCl 0,9%) e gaze, e em caso de presença de necrose (crostas), foi realizado o desbridamento.

O Dexpantenol foi utilizado, devido seu uso em diversas pesquisas do mesmo escopo; auxilia na cicatrização da pele por estimular o processo e a granulação, ajudando na epitelização, visto que o mesmo ativa fibroblastos, formando um epitélio com elevado nível organizacional das estruturas que formam a camada da epiderme <sup>{15}</sup> <sup>{16}</sup>.

O Alginato utilizado como agente espessante e gelificante para obtenção do gel de tratamento <sup>{17}</sup> foi empregado como controle negativo, visto que é um composto inerte usado como excipiente para distribuição controlada de drogas <sup>{18}</sup>.



### **Confecção da ferida experimental → colocar antes dos grupos experimentais**

No denominado dia experimental “zero” os animais foram submetidos à realização da ferida cirúrgica. Para tanto, cada animal foi anestesiado com Isoflurano 2,5% diluído em oxigênio à 100%. Em seguida o animal foi colocado em decúbito ventral para tricotomia de uma área na região dorsal abaixo da base do pescoço. A antissepsia da região foi realizada com solução tópica de Digliconato de clorexidina 10% seguido de bloqueio anestésico local com Lidocaína (5mg/Kg). Posteriormente, foi confeccionada uma ferida de pele quadriculada de 2x2 cm <sup>{19}</sup>. Após a realização da ferida, a mesma foi limpa com NaCl 0,9% e os animais receberam tratamento tópico conforme o grupo experimental. Para analgesia pós-cirúrgica cada animal recebeu 2,5 mg/kg de Cloridrato de Tramadol (100 mg/mL) por via oral. A analgesia foi feita ao final da cirurgia, 6, 12 e 24 horas após a cirurgia.

### **Avaliação macroscópica da ferida**

As feridas foram avaliadas verificando-se a presença ou ausência de hemorragia, exsudato, edema e crosta (tecido necrótico). Para a análise morfométrica, as feridas foram fotografadas e mensuradas com paquímetro nos dias experimentais zero, 3, 7, 14 e 21. A área das feridas foi calculada por meio das fotos utilizando o programa ImageJ (*National Institutes of Health – NIH*). Para avaliar o grau de contração da área da ferida foi utilizada a equação a seguir <sup>{20}</sup>:

Contração relativa da ferida (%) =  $(\text{Área lesada inicial} - \text{Área contraída}) \times 100 / \text{Área lesada inicial}$

### **Análise microscópica da ferida**

Com 3, 7, 14 e 21 dias de experimento dois animais de cada grupo foram escolhidos aleatoriamente e submetidos à eutanásia. Cada animal foi anestesiado com Isoflurano 5,0 V% em 100% de oxigênio seguido de KCl 19,1% (m/v) por via intrcardíaca (1,0 mL para cada 350-400 g de peso do animal).

A região da ferida foi excisada com margem de 0,5 cm de pele íntegra em torno da lesão, em profundidade até a fáscia muscular. Cada fragmento foi identificado individualmente, fixado em formol tamponado a 10% (v/v) para em seguida serem confeccionadas lâminas histológicas que foram coradas com Hematoxilina–Eosina (HE) para avaliação da proliferação vascular, células mononucleares, células polimorfonucleares, proliferação fibroblástica, colagenização e reepitelização <sup>{21}</sup>.

### **Análise estatística**

O experimento de cicatrização foi realizado em duplicata para obtenção de dados para a análise estatística. Foram utilizados tratamentos (caso, controle negativo e controle positivo), cada um com oito réplicas (para cada animal foi considerado uma réplica), totalizando 24 unidades experimentais. Os dados foram analisados pelo cálculo da média das áreas das feridas dos grupos e cálculo de desvio padrão. O programa usado para realizar a análise estatística foi o programa estatístico STATISTICA 7.0 Primeiramente, foi realizado o teste de pressuposto de normalidade Shapiro-Wilk e homogeneidade de variância (Levene). Em casos de não atingimento dos pressupostos, os dados foram transformados em raiz quadrada de  $\log x + 1$ . Depois de atingido a normalidade (rever essa frase), os grupos foram submetidos ao teste de Análise da Variância (ANOVA), em complemento com o Teste de Tukey. Todas as análises consideraram o nível de significância de 5%.

## **RESULTADOS**

### **Evolução no pós-operatório**

Após a confecção da ferida (Figura 1), o pós-operatório dos animais ocorreu sem complicações. Todos se recuperaram bem da anestesia e não houve nenhum óbito. As avaliações realizadas diariamente no momento da aplicação dos tratamentos mostraram uma adequada recuperação, com os

animais demonstrando disposição para suas necessidades fisiológicas, com apropriada alimentação e ingestão de água.



Figura 1. Confeção da ferida, no dorso de ratos Wistar, no dia 0 (zero).

Se tratando da evolução das feridas cutâneas, todos os grupos apresentaram exsudação, formação de crostas e dor ao manuseio até o 7º dia do pós-operatório. A partir da primeira semana, houve um espessamento da crosta da ferida e os animais demonstraram ausência de dor ao manuseio. A partir do 14º dia, houve cada vez mais o aumento da retração da ferida, e ao 21º dia, todos os grupos já apresentaram reepitelização e crescimento de pelos (Figuras 2 a 4).

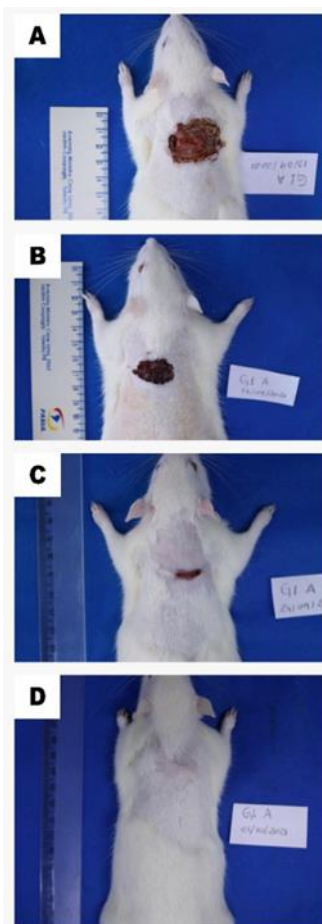


Figura 2. Fotos comparativas do G1, mostrando as lesões 3<sup>o</sup> (A), 7<sup>o</sup> (B), 14<sup>o</sup> (C) e 21<sup>o</sup> (D) dia, após a confecção das feridas.

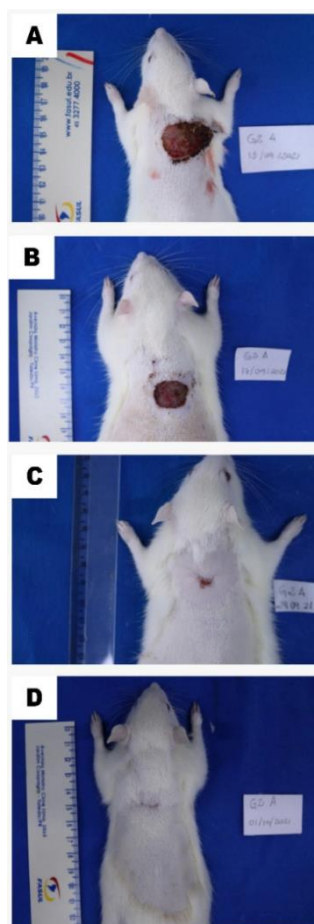


Figura 3. Fotos comparativas do G2, mostrando as lesões 3<sup>o</sup> (A), 7<sup>o</sup> (B), 14<sup>o</sup> (C) e 21<sup>o</sup> (D) dia, após a confecção das feridas.

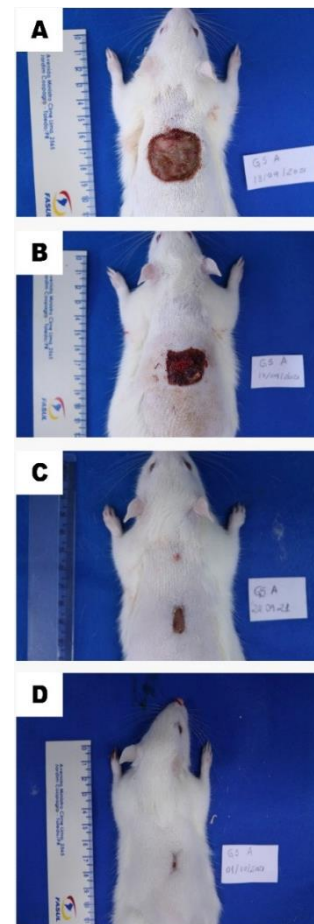


Figura 4. Fotos comparativas do G3, mostrando as lesões 3<sup>o</sup> (A), 7<sup>o</sup> (B), 14<sup>o</sup> (C) e 21<sup>o</sup> (D) dia, após a confecção das feridas.

### **Análise Macroscópica e Microscópica das feridas**

A área da ferida teve uma redução gradativa em todos os grupos, como demonstrado no Figura 5, quando comparada a média da área da ferida entre eles, de acordo com os dias das eutanásias. Na Tabela 1 consta os valores da média da área da ferida classificada por grupos e dias estudados.

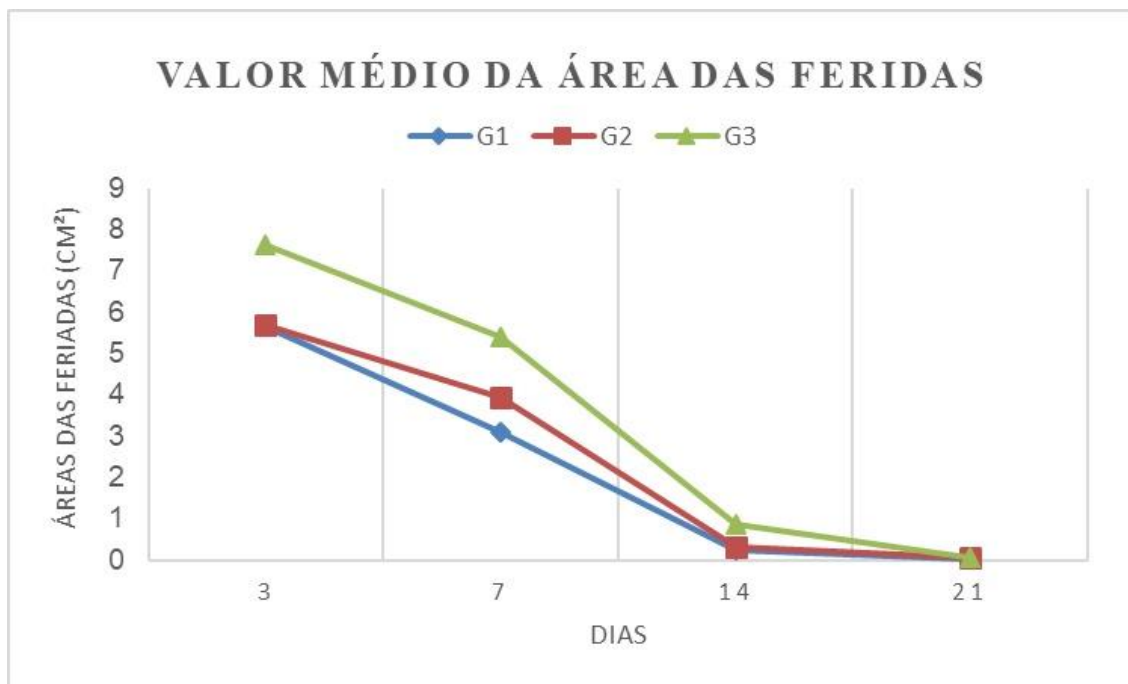


Figura 5. Valor médio (cm<sup>2</sup>) da área das feridas ao, 3<sup>o</sup>, 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup> e 21<sup>o</sup> dia de evolução pós-cirúrgica (p>0,05).

DIAS	GRUPOS		
	G1	G2	G3
3	5,64 ± 0,69	5,68 ± 1,09	7,65 ± 1,02
7	3,11 ± 0,35	3,93 ± 1,21	5,40 ± 0,87
14	0,25 ± 0,10	0,32 ± 0,21	0,87 ± 0,37
21	0,01 ± 0,02	0,07 ± 0,12	0,05 ± 0,07
	a	a	b

Tabela 1. Valores médios e desvio padrão das áreas das feridas dos grupos controle negativo (G1), tratamento (G2) e controle positivo (G3), nos dias: 3, 7, 14 e 21 (letras minúsculas diferentes diferem entre si pelo teste de Tukey ao nível de 5%)

Até o 3<sup>o</sup> dia do pós-operatório, o exame clínico das feridas fora semelhante nos três grupos estudados, com alta hiperemia, bordos elevados, exsudato serosanguinolento e dor no momento da limpeza da ferida e desbridamento. No grupo G1 e G2 formou-se um tipo de película de cor

amarelada devido à característica geliforme do alginato que se aderiu à ferida cutânea. Além disso, os mesmos grupos apresentaram formação de crostas parciais, enquanto no grupo G3 houve pouca contração da ferida no mesmo período de tempo e muito tecido de granulação, além de considerável presença de edema.

A análise histológica de G1 no dia experimental 3 mostra a presença de crosta com espessura fina, tecido de granulação logo abaixo e infiltrado inflamatório (Figura 6). O grupo G2 apresentou tecido de granulação com maior proliferação fibroblástica (Figura 7) e G3 apresentou um tecido de granulação desorganizado com infiltrado inflamatório, sem formação de crosta (Figura 8).

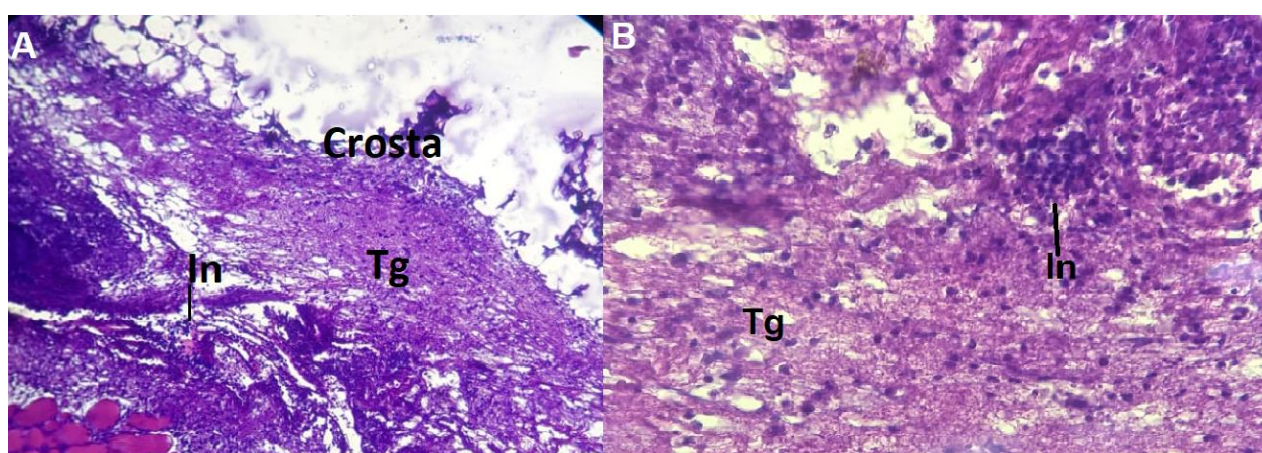


Figura 6. G1 – dia experimental 3. Corte histológico – HE. A) 100x. Crosta de espessura fina e cobertura parcial da área lesionada. B) 400x. Área demonstrando o infiltrado inflamatório e tecido de granulação desorganizado. Tg – Tecido de granulação. In – Infiltrado inflamatório.



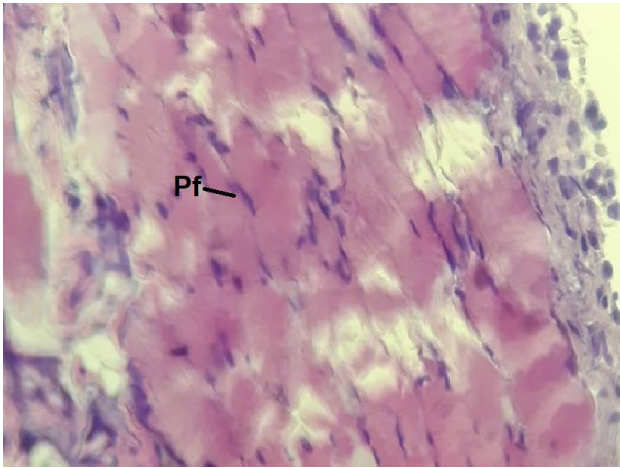


Figura 7. G2 – dia experimental 3. Corte histológico – HE. 400x. Desenvolvimento de fibroblastos para a síntese de colágeno. Pf – Proliferação fibroblástica.

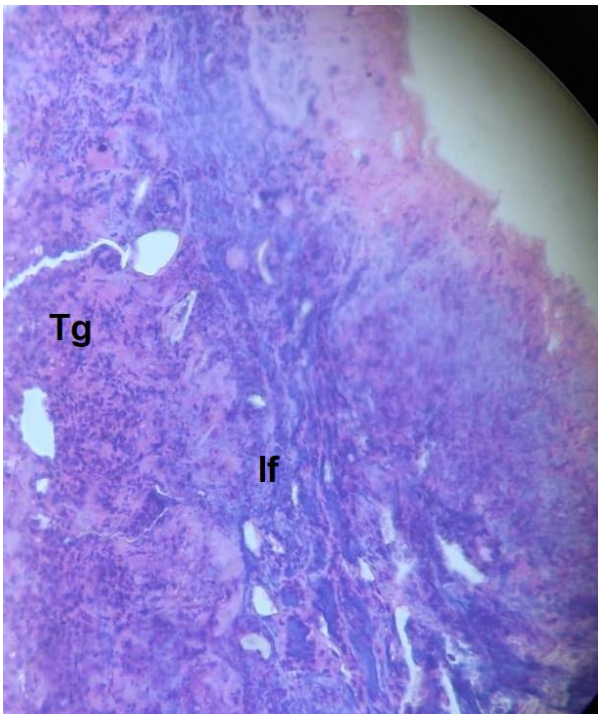


Figura 8. G3 – dia experimental 3. Corte histológico – HE. 400x. Infiltrado inflamatório e tecido de granulação desorganizado. If – Infiltrado inflamatório. Tg – Tecido de granulação

A partir do 7º dia todos os grupos evoluíram com a formação de crosta na região da ferida, sendo que o G1 e G2 tiveram uma evolução semelhante, com o espessamento da crosta e contração considerável da área da ferida. O G3 apresentou crosta, porém com pouca contração da área da ferida, algumas feridas ainda se apresentavam edemaciada.

No 14º dia, todos os grupos começaram a evoluir de forma semelhante; as feridas já estavam com, no mínimo, metade do tamanho inicial, as crostas já haviam desaparecido, e no 21º dia, todas as feridas já apresentavam um bom processo de reepitelização, sendo que o G3 ainda apresentava indivíduos com fechamento incompleto da ferida e um pior aspecto estético, mantendo a cicatriz mais tensa e alargada.

Após a resolução da ferida, foi possível observar que apesar de totalmente fechada, o tecido cicatricial da região da ferida em G1 se mostrou visualmente maior e menos uniforme quando comparado à G2. A Figura 10 demonstra a evolução da contração relativa da ferida durante os dias experimentais.



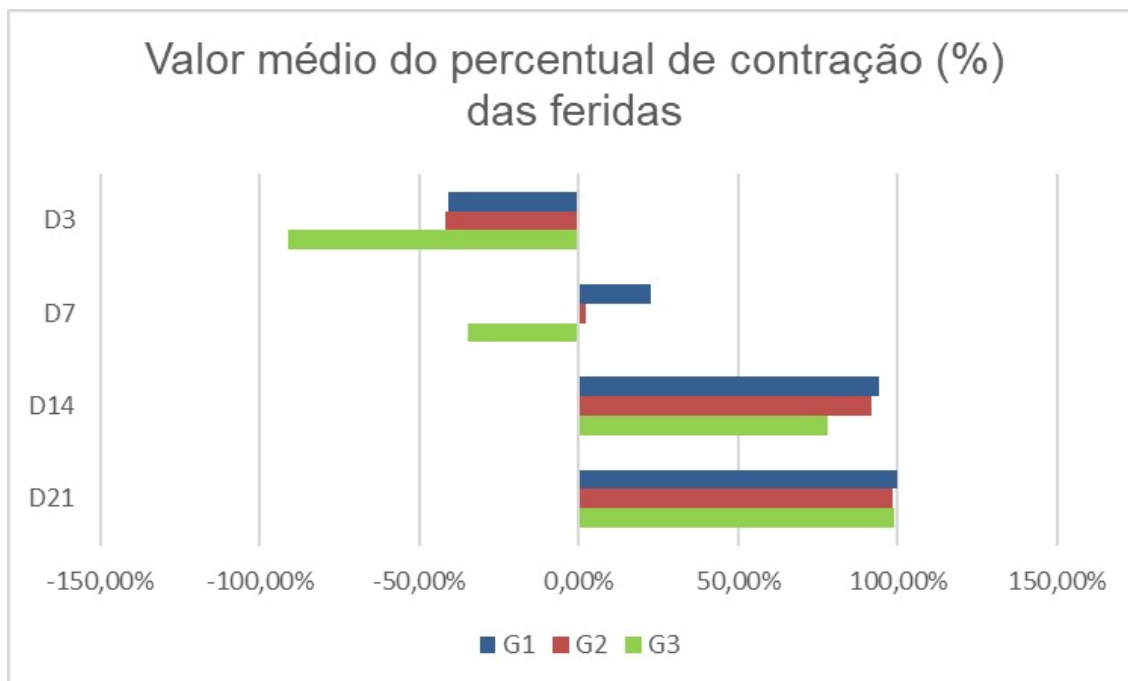


Figura 10. Evolução da área de contração da ferida entre os grupos controle negativo (G1), tratamento (G2) e controle positivo (G3), durante os dias 3 (D3), 7 (D7), 14 (D14) e 21 (D21).

### Análise Estatística

Em relação a análise estatística, os dados das áreas do dia 3 e dia 7 passaram no teste de Shapiro-Wilk e Levine, atendendo os pressupostos de normalidade. Já os valores do dia 14 e 21 precisaram ser transformados em raiz quadrada de log + 1 para atingirem os pressupostos de normalidade e homogeneidade de variância.

A análise de variância (ANOVA) revelou que há diferenças significativas entre a média das áreas dos grupos estudados para os dias 3, 7 e 14, com  $p=0,023$ ,  $0,015$  e  $0,009$  respectivamente. No dia 21 não foram registradas diferenças significativas entre as médias dos grupos.

Quando realizado o teste de Tukey, foi apontado que os grupos G1 e G2 não apresentaram diferença estatística em todos os dias do experimento, enquanto o G3 apresentou diferença significativa em relação ao G1 e G2 nos dias 3, 7 e 14, como representado na Figura 9.

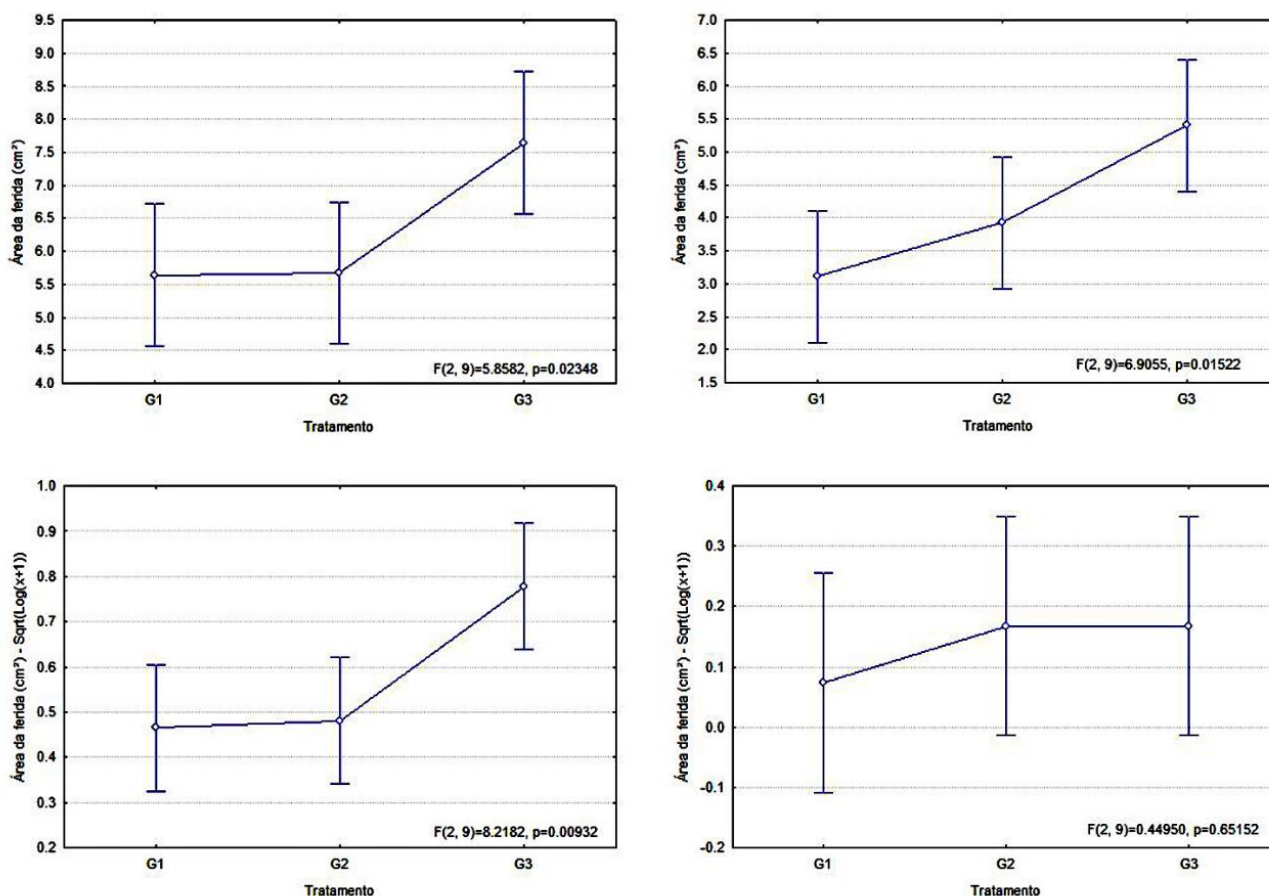


Figura 9. Gráficos da média área das feridas mostrando respectivamente da esquerda para direita os dias experimentais 3, 7, 14 e 21.

Estas análises demonstram que o G3 teve um pior desempenho em relação à redução da ferida até o dia experimental 14, a partir deste dia todos os grupos tiveram uma evolução semelhante, como demonstrado na Figura 5.

## DISCUSSÃO

O emprego de fitoterápicos com o objetivo de acelerar o processo de cicatrização e que contenha o efeito anti-inflamatório é muito discutido na literatura científica, possuindo os mais variados resultados. Como exemplo, há estudos sobre atividade cicatrizante do *Caesalpinia ferrea* (conhecido popularmente como Jucá) em lesões cutâneas de caprinos, apresentando efeito

significativo na cicatrização <sup>{22}</sup>. O efeito do açúcar em diferentes formulações na cicatrização por segunda intenção de ratos Wistar também foi estudado, demonstrando que o açúcar associado à Clorexidina na proporção 2:1 torna a cicatrização mais precoce <sup>{19}</sup>.

Um estudo de revisão sobre a ação cicatrizante das plantas medicinais, mostrou que várias plantas medicinais usadas por senso comum como barbatimão, mastruz, calêndula, babaçu, entre outras, possuem diferentes efeitos como anti-inflamatório, antimicrobiano, estimulação da proliferação, migração e atividade celular <sup>{23}</sup>.

Quando realizada a revisão de literatura médica nas bases de dados PUBMED, LILACS, SCIELO, não foi identificado nenhum trabalho que tenha avaliado o efeito do extrato bruto da folha de *L. sibiricus* da atividade anti-inflamatória e cicatrizante de feridas, mesmo que essa planta tenha vários relatos de uso pela população.

Neste estudo, acompanhando os dados estatísticos, não foi observada diferença significativa entre a resolução de feridas tratadas com Alginato de sódio e o Alginato associado ao extrato aquoso das folhas do rubim, quando a variável avaliada é o tempo de resolução da ferida. De fato, o alginato apesar de ser um componente inerte, apresenta uma boa capacidade de absorção e retenção de água, o que deixa a ferida inicialmente mais úmida <sup>{24}</sup> contribuindo, assim, para um melhor desempenho no início da cicatrização. Entretanto, é importante que além de uma rápida resolução, a ferida apresente tecido cicatricial homogêneo, evitando cicatrizes hipertróficas, quelóides e imperfeições da pele que impossibilitem, por exemplo, o crescimento de pelos e sua integridade completa. Neste contexto, os compostos presentes no extrato aquoso das folhas do rubim, sugerem um processo de cicatrização não apenas mais rápido, mas também homogêneo.

O Dexpanthenol é uma pró-vitamina do complexo B, quando aplicado topicamente transforma-se no composto ácido pantotênico, um constituinte natural da epiderme, ajudando na organização das estruturas formadoras da epiderme <sup>{25}</sup>, no entanto, esse composto apresentou um pior desempenho inicial, mesmo deixando a ferida mais úmida, o que em tese melhoraria a taxa

de epitelização, além disso, o Dexpanthenol diminui a formação de crostas, e estas atrasam o processo cicatricial <sup>{26}</sup>.

Avaliando a literatura e os resultados observados, é possível constatar que a manutenção da umidade na região da ferida é um fator importante para o processo de cicatrização. Em relação a esse aspecto o Alginato de sódio consegue formar um gel de natureza hidrofílica que leva à retenção de água no local da ferida mantendo-a unida <sup>{27}</sup>, enquanto o Dexpanthenol é um composto hidrofóbico, logo, supõe-se que ao contrário de reter água no local da ferida, o Dexpanthenol apenas evite a evaporação da água local.

O menor edema produzido pelo grupo tratamento, corrobora com outros estudos sobre o rubim, no qual já foi observado que há uma redução do edema de pata de rato induzido por carragenina com o uso de um extrato de metanol do *L. sibiricus* <sup>{28}</sup>. Além disso, o gênero *Leonurus* contém taninos <sup>{29}</sup>, uma substância que precipita as proteínas dos tecidos lesados, favorecendo sua reparação, além de diminuir a permeabilidade e exsudação da ferida promovendo a reparação dos tecidos <sup>{30}</sup>, isso explica a menor exsudação do grupo tratamento visto na Figura 3.

Por fim, de acordo com a análise estatística, apesar de nos dias 3, 7 e 14 os três grupos apresentarem uma variância entre as médias das áreas das feridas e com diferença estatística significativa quando aplicado o teste de Tukey, no dia 21 nenhum dos três tratamentos se mostrou superior em relação à variável tempo de resolução da ferida. No entanto, quando comparamos a qualidade do processo de cicatrização, é notado que G2 obteve um fechamento com menor tensão cicatricial e bordos das feridas com melhor integridade, indicando que mesmo que a variável tempo não tenha sido diferente, o resultado macroscópico da cicatriz final foi melhor em G2.

Além disso, o Dexpanthenol, apesar de ser um medicamento apontado na literatura como um controle positivo adequado para estudos de feridas, tem uma eficácia melhor a partir do 14º dia, visto que ele promove um aumento da síntese de colágeno por meio da ativação de fibroblastos, mas a taxa de síntese e remodelação do colágeno é lenta <sup>{31}</sup>. Isso explica, de acordo com as Figuras 5 e 8, o fato de que apenas a partir do 14º dia, os animais do grupo tratado com o

Dexpanthenol terem apresentado uma evolução da cicatrização semelhante com demais grupos.

### CONCLUSÃO

Diante do exposto, sugere-se que o extrato aquoso das folhas de *Leonurus sibiricus* L. associados ao alginato, apresenta efeito positivo para cicatrização de feridas no modelo estudado, visto que os animais tratados com extrato apresentaram uma melhor evolução da lesão em relação ao controle positivo. No entanto, a escolha do Alginato de sódio como composto gelificante pode ter favorecido um melhor ambiente para a resolução da ferida, de modo que, em relação ao tempo de resolução a presença do extrato do rubim não se mostrou significativa, ao contrário da homogeneidade do processo, que se mostrou mais eficiente na presença deste extrato.

Dessa forma, é importante que se amplie os estudos experimentais em animais, com diferentes dosagens do extrato, outros excipientes e formulações, além de pesquisar os componentes da planta responsáveis pela intervenção positiva no processo de cicatrização dos tecidos

### REFERÊNCIAS

1. Badke MR, Somavilla CA, Heisler EV, Andrade A de, Budó M de LD, Garlet TMB. Saber popular: uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde. Rev Enferm da UFSM. 2016;6(2):225.
2. Braga C de M. Histórico da utilização de plantas medicinais. Brasília. Monografia (Graduação em Biologia) – Universidade de Brasília, 2011.

3. Peintner U, Pöder R, Pümpel T. The Iceman's fungi. *Mycol Res.* 1998;102(10):1153–62.
4. Rocha FAG da, Araújo MFF de, Costa NDL, Silva RP da. O Uso Terapêutico Da Flora Na História Mundial. *Holos.* 2015;1:49.
5. Silva NCDS, Henrique D, Barros RMS. a Utilização De Plantas Medicinais E Fitoterápicos Em Prol Da Saúde. *ÚNICA Cad Acadêmicos.* 2017;1(1):1–5.
6. Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas.* São Paulo: Nova Odessa; 2002.
7. Devienne KF, Raddi G, Pozetti GL. Das plantas medicinais aos fitofármacos. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai.* 2004;6(3):11–14.
8. Soares CA. *As plantas medicinais como alternativa terapêutica.* Rio de Janeiro: Vozes; 2007. Ed: Vozes.
9. Waidman MAP, Rocha SC, Correa JL, Brischiliari A, Marcon SS. O cotidiano do indivíduo com ferida crônica e sua saúde mental. *Texto e Context Enferm.* 2011;20(4):691–9.
10. Oliveira FP de, Oliveira BGRB de, Santana RF, Silva B de P, Candido J de SC. Classificações de intervenções e resultados de enfermagem em pacientes com feridas: mapeamento cruzado. *Rev Gaúcha Enferm.* 2016;37(2):1–9.
11. Duarte MDR, Lopes JF. Morfoanatomia foliar e caulinar de *Leonurus sibiricus* L., Lamiaceae. *Acta Farm Bonaer.* 2005;24(1):68–74.
12. Wadt NSY. A imigração japonesa e sua contribuição à saúde. *Saúde Colet.* 2008;5(23):134
13. Brasil. Lei nº 11.794/08, de 8 de outubro de 2008. *Direito Ambiental.* Diário Oficial da União 09 de out. 2009; P: 1
14. Pereira W.V, Papa M de FS, Santos JA dos, Fadel R. Bioatividade de extratos de Folhas de *Xylopodia Aromatica* e *Caryocar Brasiliense* sobre *Colletotrichum Gloeosporioides*. *Cult Agro: Rev de Ciên Agro.* 2009;18(3):33.
15. Faria JMG, Valadão AF, Lima LRP de, Motta PG da, Monteiro JF da S, Costa RA, et al. Potencial de cicatrização da *Psidium Guajava* e *Myrciaria Cauliflora* em feridas cutâneas: avaliação histológica em estudo de modelo experimental. *Salusvita.* 2019;38(4):939–58.

16. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427–33.
17. Garcia-Cruz CH, Foggeti U, Silva NA da. Alginato bacteriano: Aspectos tecnológicos, características e produção. *Quím Nov*. 2008;31(7): 1800–06
18. Severino P, da Silva CF, Andrade LN, de Lima Oliveira D, Campos J, Souto EB. Alginate Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting. *Curr Pharm Des*. 2019;25(11):1312–34.
19. Guirro ECB do P, Puntel FC, Bebbber BA, Thomas LD, Luiz RM, Viott A da M. Efeito do açúcar em diferentes formulações na cicatrização por segunda intenção em ratos Wistar. *Vet em Foco*. 2015;13(1):3–10.
20. Oliveira ST, Leme MC, Pippi NL, Raiser AG, Manfron MP. Formulações de confrei (*Symphytum officinale* L.) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. *Rev Fac Zootec Vet Agro*. 2000;7–8:65–74
21. Garros IDC, Campos ACL, Tâmbara EM, Tenório SB, Torres OJM, Agulham MÂ, et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: Estudo morfológico e histológico. *Acta Cir Bras*. 2006;21(SUPPL.3):55–65.
22. Oliveira AF, Batista JS, Paiva ES, Silva AE, Farias YJMD, Damasceno CAR, et al. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. *Rev Bras Plantas Med*. 2010;12(3):302–10.
23. Moreski DAB, Leite-Mello EV, Bueno FG. Ação Cicatrizante De Plantas Medicinais: Um Estudo De Revisão. *Arq Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2018;22(1):63–9.
24. Rodrigues, AN. Preparação e caracterização de Membranas de quitosana e alginato para aplicação na terapia de lesões. Campinas. Tese (Doutrado em Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas, 2008.
25. Idson B. Vitamins and the skin. *Cosm Toil*. 1993;108(2):79–94.
26. Mandelbaum SH, Di Santis ÉP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte II. *An Bras Dermatol*. 2003;78(5):525–42.

27. Gonzalez FG, Barros SB de M, Bacchi EM. Atividade antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* mart. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2004;40: 78 res. FM25.
28. Islam MA, Ahmed F, Das AK, Bachar SC. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Leonurus sibiricus*. *Fitoterapia*. 2005;76(3):359–62.
29. Wadt NSY, Ohara MT, Sakuda-Kaneko TM, Bacchi EM. Atividade antimicrobiana de *Leonurus sibiricus* L. *Rev Bras de Farmacognosia*. 1996;5(2):167–74.
30. Passaretti T, Guarnieri AP, Filipini R, Alves BDCA, Fonseca FLA. Eficácia do uso do Barbatimão (*Stryfhnodendron barbatiman*) no processo de cicatrização em lesões: uma revisão de literatura. *ABCS Heal Sci*. 2016;41(1):51–4.
31. Guimarães GN, Pires-De-Campos MSM, Leonardi GR, Dib-Giusti HHK, Polacow MLO. Efeito do ultrassom e do dexapantenol na organização das fibras colágenas em lesão tegumentar. *Rev Bras Fisioter*. 2011;15(3):227–32.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos com este trabalho, podemos pressupor que no extrato bruto das folhas de *L. sibiricus* L., possui componentes que auxiliam na cicatrização e anti-inflamação de feridas cutâneas em ratos Wistar. No entanto, como podemos observar nos resultados macroscópicos e estatísticos, o grupo tratamento e controle negativo tiveram uma evolução inicial melhor do que o controle positivo. Essa repercussão nos faz analisar que o Alginato de sódio também contribuiu de forma passiva, deixando a ferida mais úmida, para o melhor desenvolvimento de cicatrização, sendo necessário mais estudos com outros excipientes para uma melhor análise da eficácia do tratamento com a planta do estudo.

Além disso, neste trabalho foi usado apenas o extrato hidrofílico da planta, sendo também importante testar os efeitos do uso do extrato lipofílico da planta. Surge também a demanda do estudo do alginato de sódio e seus efeitos como tratamento de feridas em modelo animal, para melhor entender a forma de atuação do mesmo e seus benefícios.

Algumas limitações do trabalho ocorreram por problemas técnicos, como a pandemia do COVID-19 em 2020, que impossibilitou o início do experimento na data prevista, diminuindo o tempo de realização da pesquisa. Além disso, no ano de 2021, na primeira tentativa de experimento, não foi possível realizar a confecção das lâminas, pois faltavam corantes na universidade e também os alunos de iniciação científica não tiveram oportunidade de realizar um treinamento adequado para confecção das lâminas, também devido a pandemia do COVID-19, pois não tinham profissionais atuantes no momento para realizar esse auxílio.

No final do ano de 2021, com a realização de um segundo experimento, após corrigir alguns erros de delineamento do primeiro experimento (por exemplo, aumentando o número de eutanásias para termos lâminas histológicas nos dias iniciais), houve novamente problema técnico na confecção das lâminas, pois faltaram reagentes necessários para a desidratação das mesmas e

posterior coloração. Além disso, também não chegaram a tempo os compostos necessários para realizarmos a análise das citocinas, que elucidaria ainda mais o processo de anti-inflamação.

Por fim, o estudo de fitoterápicos é de suma importância para a população brasileira, visto que muitas vezes apresenta um menor custo, ajudando no tratamento de milhares de pessoas que possuem uma renda baixa para custear a terapia medicamentosa, logo a *L. sibiricus* L., torna-se uma alternativa terapêutica que já é usado para o processo de resolução de feridas para essa população, cabendo a nós pesquisadores averiguarmos a real eficácia dessa intervenção. Diante disto, a continuidade da pesquisa com essa planta é de notoriedade importância, para realmente descartar ou validar seu uso.

### 3 REFERÊNCIAS

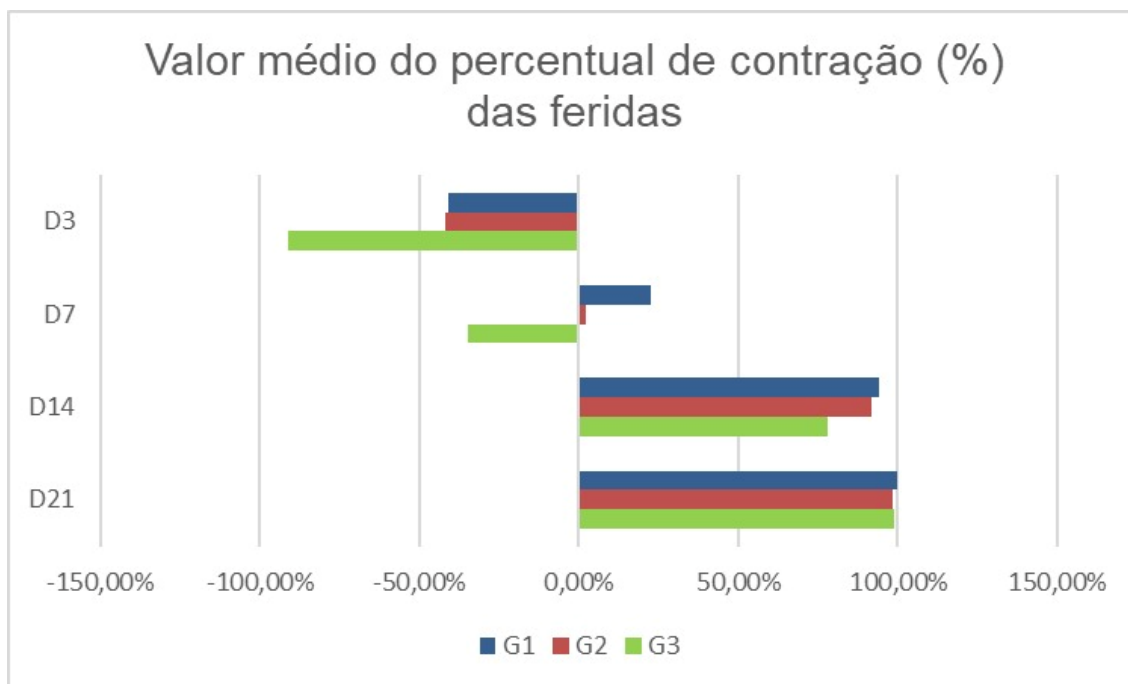


Figura 10. Evolução da área de contração da ferida entre os grupos controle negativo (G1), tratamento (G2) e controle positivo (G3), durante os dias 3 (D3), 7 (D7), 14 (D14) e 21 (D21).

1. AL-WATBAN, F.A.H.; ANDRES, B.L. Effect of He-Ne laser (632,8 nm) and Polygen TM on CHO cells. **J. Clin. Laser Med. Surg**, v.18, n.3, p. 145-150, 2000.
2. BADKE, M. R. et al. Saber popular: uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 6, n. 2, p. 225, 2016. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/17945>>. Acesso em: 10 de agosto 2020.
3. BOTELHO, J. B. Pajé: o marco da resistência. **História da Medicina – da abstração à realidade**. 3. ed. Manaus: Editora Valer, 2013. p. 261-279.
4. BRAGA, C. M. **Histórico da utilização de plantas medicinais**. Trabalho de Graduação (Licenciatura em Biologia a distância) – Consórcio Setentrional de Educação à Distância, Universidade de Brasília/Universidade Estadual de Goiás, 2011.
5. Brasil. Lei nº 11.794/08, dia 8 de outubro de 2008. Direito Ambiental. Diário Oficial da União 09 de out. 2009; P: 1

6. CARVALHO, A. C. B. et al. Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos Brazilain Regulation on Medicinal Plants and Herbal Medicines. **Revista Fitos**, v. 7, n. 1, p. 5–16, 2012.
7. DEVIENNE, K. F.; RADDI, G.; POZETTI, G. L.. Das plantas medicinais aos fitofármacos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 6, n. 3, p. 11-14, 2004. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/67754>>. Acesso em: 15 julho 2020
8. DIA DE CAMPO. **Epaming pesquisa produção de plantas medicinais para aplicação no SUS**. Não paginado. Disponível em: <[http://www.diadecampo.com.br/zpublisher/materias/Materia.asp?id=26083&sec\\_ao=Not%EDcias](http://www.diadecampo.com.br/zpublisher/materias/Materia.asp?id=26083&sec_ao=Not%EDcias)>. Acesso em 10 ago. 2020
9. DUARTE, M. D. R.; LOPES, J. F. Morfoanatomia foliar e caulinar de *Leonurus sibiricus* L., Lamiaceae. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 1, p. 68–74, 2005.
10. EBNER, F. et al. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 3, n. 6, p. 427–433, 2002.
11. IDSON B. Vitamins and the skin. **Cosm Toil.**, v. 108, n.2, p. 79-94, 1993.
12. FARIAS, Jéssica Maria Gomes de et al. Potencial de cicatrização da psidium guajava e Myrciaria Cauliflora em feridas cutâneas: avaliação histológica em estudo de modelo experimental. **SALUSVITA**, , v. 38, n. 4, p. 939-958, 2019.
13. GARBIN, C. A. S. et al. O papel das universidades na formação de profissionais na área de saúde. **Revista da Associação Brasileira de Ensino Odontológico**, v. 1, p. 6–11, 2006.
14. GARCIA-CRUZ, C. H.; FOGGETTI, U. Alginato bacteriano: Aspectos tecnológicos, características e produção. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1800–1806, 2008.
15. GONZALEZ, Fabiana Gaspar; BARROS, Silvia Berlanga de Moraes; BACCHI, Elfriede Marianne. Atividade antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* mart. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [S.l: s.n.], 2004.
16. GUIMARÃES, G. N. et al. Efeito do ultrassom e do dexapantenol na organização das fi bras colágenas em lesão tegumentar. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 15, n. 3, p. 227–232, 2011.
17. GUIRRO E. C. B. P. et al. Efeito do açúcar em diferentes formulações na cicatrização por segunda intenção em ratos Wistar. **Veterinária em Foco**, v. 13, n. 1, p. 02–08, 2015.

18. ISLAM, M. A. et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Leonurus sibiricus*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 3–4, p. 359–362, 2005.
19. LORENZI, H. C.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.
20. MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, É. P.; SANT'ANA MANDELBAUM, M. H. Cicatrization: Current concepts and auxiliary resources - Part I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 393–412, 2003
21. MORESKI, D. A. B.; LEITE-MELLO, E. V. de S.; BUENO, F. G. Ação Cicatrizante De Plantas Mediciniais: Um Estudo De Revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 22, n. 1, p. 63–69, 2018.
22. OLIVEIRA, A. F. et al. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, n. 3, p. 302–310, 2010.
23. OLIVEIRA, F. P. DE et al. Classificações de intervenções e resultados de enfermagem em pacientes com feridas: mapeamento cruzado. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 37, n. 2, p. 1–9, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1983-1447.2016.02.55033>> Acesso em: 01 setembro 2020.
24. PASSARETTI, T. et al. Eficácia do uso do Barbatimão (*Stryfnodendron barbatiman*) no processo de cicatrização em lesões: uma revisão de literatura. **ABCS Health Sciences**, v. 41, n. 1, p. 51–54, 2016.
25. PEINTNER, U.; PÖDER, R.; PÜMPEL, T. The Iceman's fungi. **Mycological Research**, v. 102, n. 10, p. 1153–1162, 1998. Acesso em: 15 de novembro 2021.
26. PEREIRA W.V. et al. Bioatividade De Extratos De Folhas De *Xylopodia Aromatica* E *Caryocar Brasiliense* Sobre *Colletotrichum Gloeosporioides*. **Cultura Agronômica: Revista de Ciências Agronômicas**, v. 18, n. 03, p. 33, 2009.
27. ROCHA, F. A. G. DA et al. O Uso Terapêutico Da Flora Na História Mundial. **Holos**, v. 1, p. 49, 2015.
28. RODRIGUES, A.N. Preparação e caracterização de Membranas de quitosana e alginato para aplicação na terapia de lesões. **Tese (Doutorado)**. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2008.
29. SEVERINO, P. et al. Alginate Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 11, p. 1312–1334, 2019
30. SILVA, Natália Cristina De Sousa; HENRIQUE, Diego; BARROS, Ramon Munis Santos. A Utilização De Plantas Mediciniais E Fitoterápicos Em Prol Da Saúde.

ÚNICA Cadernos Acadêmicos, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2017. Disponível em:



Presidência da República  
Casa Civil  
Subchefia para Assuntos Jurídicos

LEI Nº 11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008.

Mensagem de veto

Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979, e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º A criação e a utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa científica, em todo o território nacional, obedece aos critérios estabelecidos nesta Lei.

§ 1º A utilização de animais em atividades educacionais fica restrita a:

I – estabelecimentos de ensino superior;

II – estabelecimentos de educação profissional técnica de nível médio da área biomédica.

§ 2º São consideradas como atividades de pesquisa científica todas aquelas relacionadas com ciência básica, ciência aplicada, desenvolvimento tecnológico, produção e controle da qualidade de drogas, medicamentos, alimentos, imunobiológicos, instrumentos, ou quaisquer outros testados em animais, conforme definido em regulamento próprio.

§ 3º Não são consideradas como atividades de pesquisa as práticas zootécnicas relacionadas à agropecuária.

Art. 2º O disposto nesta Lei aplica-se aos animais das espécies classificadas como filo **Chordata**, subfilo **Vertebrata**, observada a legislação ambiental.

Art. 3º Para as finalidades desta Lei entende-se por:

I – filo **Chordata** animais que possuem, como características exclusivas, ao menos na fase embrionária, a presença de notocorda, fendas branquiais na faringe e tubo nervoso dorsal único;

II – subfilo **Vertebrata** animais cordados que têm, como características exclusivas, um encéfalo grande encerrado numa caixa craniana e uma coluna vertebral;

III – experimentos: procedimentos efetuados em animais vivos, visando à elucidação de fenômenos fisiológicos ou patológicos, mediante técnicas específicas e preestabelecidas;

IV – morte por meios humanitários: a morte de um animal em condições que envolvam, segundo as espécies, um mínimo de sofrimento físico ou mental.

Parágrafo único. Não se considera experimento:

I – a profilaxia e o tratamento veterinário do animal que deles necessite;

II – o anilhamento, a tatuagem, a marcação ou a aplicação de outro método com finalidade de identificação do animal, desde que cause apenas dor ou aflição momentânea ou dano passageiro;

III – as intervenções não-experimentais relacionadas às práticas agropecuárias.

<http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/89>. Acesso em: 25 abril 2020.

31. SOARES C. A. **As plantas medicinais como alternativa terapêutica**. 1.ed. Rio de Janeiro: Vozes; 2007.
32. WADT, N.S.Y. A imigração japonesa e sua contribuição à saúde. **Saúde Coletiva**, v. 5, n. 23, p. 134, 2008.
33. WADT, N. S. Y. et al. Atividade antimicrobiana de *Leonurus sibiricus* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.5, n.2, p. 167-174 1996.
34. WAIDMAN, M. A. P. et al. O cotidiano do indivíduo com ferida crônica e sua saúde mental. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 20, n. 4, p. 691–699, 2011.

ANEXO 1 – LEI Nº11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008

## ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA FITOS

### 4. Formatação do Manuscrito

- 4.1. O manuscrito deve ser redigido com fonte Arial tamanho 12, em folha configurada em tamanho A4, com espaço 1,5 e margem de 3 cm de cada um dos lados, incluindo as referências bibliográficas e títulos/legendas de tabelas e ilustrações.
- 4.2. O arquivo deverá apresentar-se em formato digital, extensão “doc” ou “docx”. Arquivos em Adobe® PDF format (.pdf files) não serão aceitos.
- 4.3. No cabeçalho, antes do Título deve ser informado a seção: perspectiva, debate, artigo de pesquisa, revisão, relato de experiência, comunicação breve, monografia de planta(s) medicinal(is), resenha, carta ao editor.
- 4.4. A organização do manuscrito deve seguir a ordem: título, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e legendas, inseridas no corpo do texto), figuras (cada figura completa, com título e legendas, inseridas no corpo do texto). Para mais informações, [consultar Seções](#) dos manuscritos.
- 4.5. O Título e os Subtítulos, em negrito, deverá ter a primeira palavra escrita com a primeira letra maiúscula.
- 4.6. Não serão aceitas notas de rodapé.
- 4.7. Siglas devem ser escritas por extenso, quando aparecem a primeira vez no texto, incluindo Resumo e Abstract.

### 3. Normas para submissão e apresentação do manuscrito

- 3.1. A Revista Fitos publica artigos científicos inéditos e originais, que não estejam em avaliação simultânea em nenhum outro periódico, cuja identificação fará com que o manuscrito seja desconsiderado para publicação.
- 3.2. Não há cobrança de taxas para submissão, avaliação e publicação dos artigos.
- 3.3. São aceitos manuscritos em português, inglês e espanhol.
- 3.4. Todos os artigos são publicados em formato PDF e HTML.
- 3.5. O conteúdo integral da Revista Fitos de livre acesso, está disponibilizado no site <http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/>, com licença de publicação CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
- 3.6. Os manuscritos deverão ser acompanhados pelo Termo de Cessão de Direitos Autorais preenchido e assinado individualmente, por todos os autores, e inserido no sistema no momento da sua submissão. [Baixe aqui o Termo](#).