

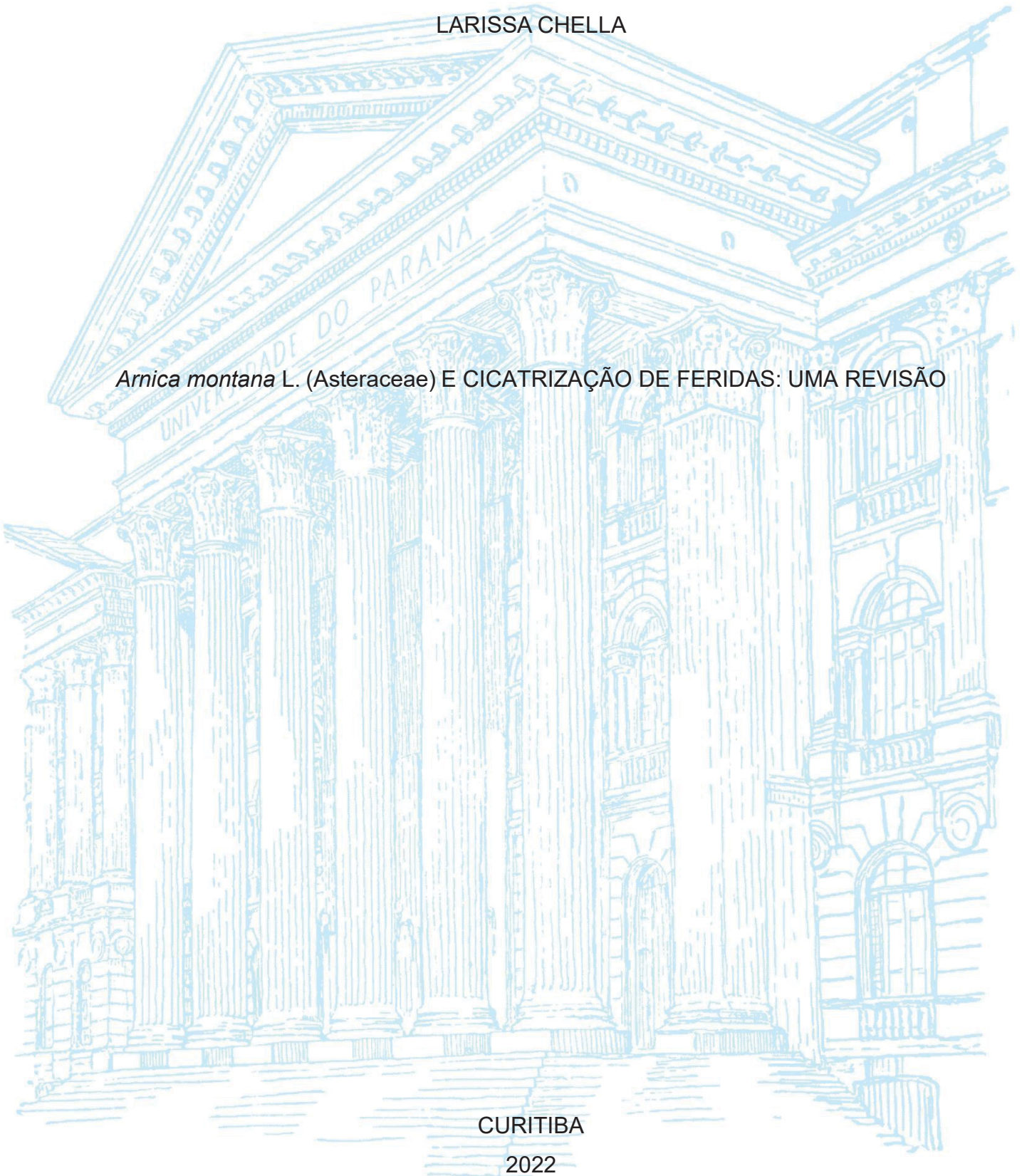
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LARISSA CHELLA

*Arnica montana* L. (Asteraceae) E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO

CURITIBA

2022



LARISSA CHELLA

*Arnica montana* L. (Asteraceae) E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Josiane de Fátima Gaspari Dias

Coorientadora: Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel

CURITIBA

2022

Chella, Larissa

*Arnica montana* L. (Asteraceae) e cicatrização de feridas [recurso eletrônico]:  
uma revisão / Larissa Chella – Curitiba, 2022.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná,  
2022.

Orientador: Profa. Dra. Josiane de Fátima Gaspari Dias

Coorientador: Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel

1. Homeopatia. 2. Fitoterapia. 3. Estudos experimentais. 4. Ferimentos.  
5. Lesões. I. Dias, Josiane de Fátima Gaspari. II. Miguel, Marilis Dallarmi.  
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.532



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de LARISSA CHELLA intitulada: *Arnica montana* L. (Asteraceae) E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO, sob orientação da Profa. Dra. JOSIANE DE FÁTIMA GASPARI DIAS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Fevereiro de 2022.

Assinatura Eletrônica

14/02/2022 16:23:17.0

JOSIANE DE FÁTIMA GASPARI DIAS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

24/02/2022 14:23:05.0

OBDULIO GOMES MIGUEL

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

12/02/2022 14:20:35.0

CRISTIANE DA SILVA PAULA DE OLIVEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil  
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: [clufpr@gmail.com](mailto:clufpr@gmail.com)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 148231

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 148231

Dedico esta dissertação a meu esposo André e  
aos meus pais, Ester e Douglas.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, por me conceder vida e força para concluir esta etapa em tempos de tantas incertezas, tristeza, ansiedade e dificuldade.

Às **professoras Josiane e Marilis**, por partilharem comigo suas orientações, conhecimentos, tempo e experiências para que este sonho ganhasse forma.

Ao meu **esposo**, André, por ser minha rocha, me apoiar e auxiliar ao longo desta caminhada, não me deixando desistir nos momentos mais difíceis.

Aos meus **pais**, Ester e Douglas, os maiores incentivadores da minha educação desde o pré-escolar até este momento. Certamente, o meu maior e mais sincero muito obrigada pelo esforço de toda uma vida para me auxiliar a chegar aonde cheguei.

A **Universidade Federal do Paraná**, pela oportunidade de realizar minha formação de graduação, especialização, me permitir atuar como servidora e, atualmente, concluir o mestrado em Ciências Farmacêuticas.

A **todos os mestres** que, um dia, cruzaram meu caminho e contribuíram para que este momento acontecesse.

A **toda a sociedade** que, de uma forma ou de outra, contribui para a manutenção das Universidades Públicas e possibilitou a minha formação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (**CAPES**) - Código de Financiamento 001.

Quem se arrisca a andar por ares nunca antes respirados ou pensar fora da curva tem grandes chances de encontrar pedras no caminho. No entanto, ninguém é digno de contribuir para a ciência se não usar suas dores e insônias nesse processo.

Não há céu sem tempestade. Risos e lágrimas, sucessos e fracassos, aplausos e vaias fazem parte do currículo de cada ser humano, em especial daqueles que são apaixonados por produzir novas ideias. (CURY,2013.)

## RESUMO

A espécie *Arnica montana* L. da família Asteraceae é conhecida popularmente como arnica, kraut, perdição do leopardo, espirrar e tabaco da montanha. Possui atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antisséptica, antioxidante, imunomoduladora e anti-esclerótica. É utilizada em contusões, hematomas, alívio da dor e no pós-operatório, entretanto, há poucas evidências científicas sobre a sua eficácia. Sendo assim, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa a respeito do uso de *Arnica montana* da família Asteraceae na cicatrização de feridas. A primeira busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scielo, Capes e Lillacs utilizando a estratégia (arnica AND "cicatrización de herida") OR (arnica AND "wound healing"). Foram obtidos 555 artigos que após empregar os critérios de inclusão restaram 13 artigos. A arnica foi utilizada principalmente em formulação homeopática, em solução ou para uso tópico. Os ensaios avaliaram a cicatrização por meio de parâmetros de medição do edema, do tempo de cicatrização e análise microscópica tecidual/celular. O mecanismo de ação foi por meio de modulação da expressão gênica e estímulo da proliferação celular. Na segunda busca foi utilizada a base de dados Science Direct utilizando "Asteraceae AND wound healing" e "Asteraceae AND cicatrización de heridas" resultando 654 artigos, sendo que apenas 9 se enquadraram em todos os critérios de inclusão. Os estudos utilizaram extratos com aplicação tópica com um maior número de análise microscópica celular/tecidual. Dentre os 9 artigos, apenas 7 trouxeram o mecanismo de ação, a citar, a redução do estresse oxidativo, a capacidade de inibir a colagenase e a elastase, o aumento da taxa e migração dos queratinócitos, a ligação de compostos ao DNA do fator nuclear kappa B, a redução do infiltrado inflamatório e estímulo da angiogênese. As pesquisas a respeito da arnica e da família Asteraceae, apresentaram perfis diferentes, porém, demonstraram ação efetiva sobre a cicatrização de feridas. O presente trabalho evidenciou que são poucos os estudos experimentais a respeito do uso da *Arnica montana* na cicatrização de feridas.

Palavras-chave: Homeopatia. Fitoterapia. Estudos experimentais. Ferimentos. Lesões.

## ABSTRACT

The species *Arnica montana* L. from the Asteraceae family is popularly known as arnica, kraut, leopard doom, sneeze and mountain tobacco. It has antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, antiseptic, antioxidant, immunomodulatory and anti-sclerotic activity. It is used in bruises, contusions, pain relief and in the postoperative period, however, there is little scientific evidence about its effectiveness. Therefore, this work aimed to carry out an integrative review regarding the use of *Arnica montana* from the Asteraceae family in wound healing. The first search was performed in Pubmed, Science Direct, Scielo, Capes and Lillacs databases using the strategy (arnica AND "cicatrización de herida") OR (arnica AND "wound healing"). A total of 555 articles were obtained, which left 13 articles after employing the inclusion criteria. Arnica was mainly used in homeopathic formulation in solution or for topical use. The assays evaluated healing through parameters measuring edema, healing time and tissue/cellular microscopic analysis. The mechanism of action was through modulation of gene expression and stimulation of cell proliferation. In the second search was used the Science Direct database using "Asteraceae AND wound healing" and "Asteraceae AND scaración de heridas" resulting in 654 articles, in which only 9 met all the inclusion criteria. It was used in the studies extracts with topical application with a greater number of cellular/tissue microscopic analysis. Among the 9 articles, only 7 brought the mechanism of action, to mention, the reduction of oxidative stress, the ability to inhibit collagenase and elastase, the increase in the rate and migration of keratinocytes, the binding of compounds to the DNA of the nuclear factor kappa B, the reduction of the inflammatory infiltrate and stimulation of angiogenesis. Research on arnica and the Asteraceae family showed different profiles, however, they showed effective action on wound healing. The present work showed that there are few experimental studies regarding the use of *Arnica montana* in wound healing.

**Keywords:** Homeopathy. Phytotherapy. Experimental studies. Injuries. Bruises.

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURA 1	ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE ARTIGOS.....	25
GRÁFICO 1	TESTES REALIZADOS PARA AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	34

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	COMPOSIÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE <i>Arnica montana</i>	
	L. OBTIDOS DE DIVERSAS REGIÕES DA	
	EUROPA.....	24

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS POR BASE DE DADOS.....	27
TABELA 2	QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE ARTIGOS DUPLICADOS POR BASE DE DADOS.....	27
TABELA 3	QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE ARTIGOS QUE SE ENQUADRAM EM TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
TABELA 4	CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE ARTIGOS QUE SE ENQUADRAM EM TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
TABELA 5	TIPOS DE FORMULAÇÃO DE <i>Arnica Montana</i> L. UTILIZADA NOS ESTUDOS ANALISADOS.....	28
TABELA 6	FORMA FARMACÊUTICA FA FORMULAÇÃO DE <i>Arnica montana</i> L. UTILIZADA NOS ESTUDOS ANALISADOS.....	30
TABELA 7	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESTUDOS E O MODELO EXPERIMENTAL DA PESQUISA REALIZADA.....	32
TABELA 8	COMPARATIVO ENTRE OS TIPOS DE FORMULAÇÃO ENCONTRADOS NAS PESQUISAS.....	36
TABELA 9	COMPARATIVO ENTRE AS FORMAS FARMACÊUTICAS ENCONTRADAS NAS PESQUISAS.....	36
TABELA 10	COMPARATIVO ENTRE OS MODELOS EXPERIMENTAIS ENCONTRADOS NAS PESQUISAS.....	36
TABELA 11	COMPARATIVO ENTRE OS TESTES DE AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

EUA	Estados Unidos da América
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Nº	Número
CH	Escala centesimal (homeopatia)
DH	Escala decimal (homeopatia)
PCR	<i>Reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Ácido ribonucleico)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1	OBJETIVOS.....	18
1	Objetivo geral.....	18
1.1.2	Objetivos específicos.....	18
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>19</b>
2.1	TIPOS DE FERIDAS.....	19
2.2	PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	20
2.3	FAMÍLIA ASTERACEAE.....	22
2.3.1	ESPÉCIE <i>Arnica montana</i> .....	23
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
4.1	<i>Arnica montana</i> L. E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	26
4.2	ASTERACEAE E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	35
5	CONCLUSÃO.....	39
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No mundo, as plantas medicinais são amplamente utilizadas para manutenção ou recuperação da saúde. A terminologia “fitoterapia” foi introduzida na ciência médica por Henri Leclerc (1870–1955), porém, teve seus benefícios documentados pela medicina baseada em evidências a partir do século XXI. Tendo em vista a ampliação do uso e um controle sobre a segurança, efetividade e qualidade dos fitoterápicos, o Brasil, desde 1967, possui normas específicas para o registro destes medicamentos, as quais são atualizadas à medida em que o conhecimento técnico-científico sobre o assunto modifica. A fitoterapia é inserida, no Sistema Único de Saúde, como uma prática integrativa e complementar em saúde, ou seja, um tratamento baseado no conhecimento tradicional, objetivando o tratamento e prevenção de doenças. Estas práticas estão compiladas e documentadas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (BRASIL, 2006; CARVALHO et al., 2012; CIUMAN, 2012).

Em 13 de maio de 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 26, dentro da qual traz a diferenciação entre os termos “medicamentos fitoterápicos” e “produtos tradicionais fitoterápicos”. Os medicamentos fitoterápicos são obtidos exclusivamente a partir de matérias-primas vegetais, devem possuir segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas, qualidade constante e são passíveis de registro. Os produtos tradicionais fitoterápicos são obtidos exclusivamente a partir de matérias-primas vegetais e sua segurança e efetividade devem estar baseadas em dados de uso seguro publicados na literatura científica, porém, não podem se referir a doenças ou condições clínicas graves e não podem ser utilizados por via oftálmica e injetável, além de serem passíveis de registro ou notificação. A legislação em questão também reforça a definição de “chás medicinais”, disposta anteriormente no Art. 22 do Decreto Nº 8077, de 14 de agosto de 2013. As plantas medicinais sob a forma de droga vegetal são denominadas chás medicinais. Estes produtos são dispensáveis de registro, mas passíveis de notificação e não devem possuir excipientes em sua formulação (BRASIL, 2014).

Uma das maiores famílias de plantas com flores, a Asteraceae, é composta por gêneros conhecidos por apresentarem compostos de significativa importância para o tratamento de enfermidades. Dentro desta família é possível destacar a

*Arnica montana*, cujo uso na homeopatia remonta há séculos na história da medicina, e possui registro de utilização no tratamento de 66 patologias diferentes. Os principais usos desta planta são para o tratamento de inflamações, contusões, cicatrização de feridas e reumatismo (KRIPLANI; GUARVE; BAGHAEL, 2017).

Conhecida popularmente como arnica, a *Arnica montana* é utilizada para contusões, hematomas, equimoses (BRASIL, 2011), alívio da dor em pacientes submetidos a traumas, acarretando a diminuição do uso de medicamentos convencionais, os quais podem ocasionar o surgimento de reações adversas (IANNITTI et al., 2016).

A 6ª edição da Farmacopeia Brasileira caracteriza a droga vegetal *Arnica montana* como sendo composta por inflorescências secas, podendo estar inteiras ou levemente fragmentadas. Deve conter, no mínimo, 0,4% (m/m) de sesquiterpenos lactônicos totais expressos em tiglato de diidrohelenalina (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) (BRASIL, 2019).

As preparações à base de arnica que constam no Formulário de Fitoterápicos 2ª. Edição (BRASIL, 2011b) são para uso externo e a Farmacopéia Homeopática 3ª. Edição (BRASIL, 2011a) apresenta o uso interno, na homeopatia, a partir da 1CH ou 2DH.

Homeopatas recomendam o uso de arnica para o tratamento de lesões, pois, alegadamente, possui propriedades de controlar hematomas, reduzir o inchaço e auxiliar na cicatrização. O uso de arnica em diluição homeopática é popular em pacientes no pós-operatório, objetivando evitar o surgimento de complicações neste período (STEVINSON et al., 2003).

No Brasil, as espécies denominadas popularmente de arnica-brasileira são duas: a *Solidago chilensis* Meyen e *Lychnophora ericoides* Mart. A espécie *Solidago chilensis* Meyen apresenta como sinônímia: *Solidago microglossa* L., *Solidago linearifolia* DC., *Solidago polyglossa* DC., *Solidago marginella* DC., *Solidago odora* Hook., *Solidago vulneraria* Mart. e *Solidago nitidula* Mart. É uma planta presente nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Sul, dentro dos domínios dos pampas, Mata Atlântica, cerrado e caatinga. A *Solidago chilensis* Meyen é caracterizada como sendo um subarbusto de, aproximadamente, 80 a 120 cm de altura, com caule simples, não ramificado e coloração verde clara na parte superior e verde-acinzentada na parte inferior. Suas folhas são elípticas e suas inflorescências são grandes panículas com até 20 cm de comprimento e flores de cor amarela. Seu uso

popular está relacionado ao efeito anti-inflamatório, como redução da dor e edema local, além do uso para cicatrização de feridas e estimulação gastrointestinal. Por conta de suas propriedades anti-inflamatórias, a *Solidago chilensis* Meyen é utilizada, de forma empírica, como substituinte da *Arnica montana* L. (VALVERDE et al., 2012).

A revisão integrativa possui, como principal objetivo, a síntese e reunião dos estudos realizados sobre um tema. Os estudos incluídos neste tipo de revisão são realizados de forma sistemática e finaliza com a construção de uma conclusão a partir dos resultados evidenciados. A construção de uma revisão integrativa deve possuir rigor metodológico, gerando, assim, uma fonte de conhecimento que permite avaliar se a fundamentação levantada apresenta a possibilidade de ser incorporada à prática (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 80% da população mundial depende da medicina tradicional e popular, em sua maioria, composta de remédios à base de plantas (IANNITTI et al., 2016). Apesar do aumento da demanda de estudos sobre o assunto, a literatura científica engloba vários relatos favoráveis ao uso de arnica no período pós-operatório, entretanto, há poucas evidências científicas sobre a sua eficácia (IANNITTI et al., 2016; ROLNIK; OLAS, 2021; STEVINSON et al., 2003). A escolha do tema se deu devido ao amplo uso da arnica para cicatrização de feridas ao longo dos séculos, com o objetivo de verificar quais as informações presentes, na literatura científica, acerca do tema.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa a respeito do uso de *Arnica montana* L. da família Asteraceae na cicatrização de feridas.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Elaborar uma fundamentação teórica a respeito do tema;
- Fazer uma revisão integrativa sobre a espécie *Arnica montana* e cicatrização;
- Fazer uma revisão integrativa sobre a família Asteraceae e cicatrização.

- Correlacionar os resultados de *Arnica montana* com os resultados de Asteraceae.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 TIPOS DE FERIDAS

As doenças da pele representam um grande problema de saúde para pessoas de todas as faixas etárias e gêneros, constituindo cerca de 34% de todas as doenças que ocorrem na população mundial. Tais desordens afetam a qualidade de saúde do paciente, além de serem de difícil tratamento (MALIK et al., 2019).

As feridas são caracterizadas por uma desordem na integridade celular, anatômica e funcional da pele a partir de um dano físico, químico, microbiano, térmico ou imunológico. O processo de cicatrização de feridas envolve o reparo do tecido conjuntivo lesionado a partir de quatro etapas que ocorrem de forma sobreposta: a hemostasia (agregação plaquetária), a inflamação (vasoconstrição e agregação plaquetária, com posterior vasodilatação e fagocitose de patógenos), a proliferação (formação de um leito inicial de colágeno, redução das bordas da ferida e epitelização) e a remodelação do tecido (formação de colágeno com resistência à tração). Qualquer interrupção no processo de cicatrização pode acarretar em feridas crônicas ou cicatrizes patológicas (OGUNTIBEJU, 2019).

As feridas profundas que não cicatrizam em até 6 semanas são denominadas feridas crônicas. Elas são progressivas e resistentes a tratamento. Nestes casos, o processo de cicatrização foi interrompido por vários processos como, por exemplo, infecções, baixa imunidade ou patologias como diabetes, doença vascular, hiperglicemia, neuropatia e isquemia. Caso estejam infectadas por algum microrganismo, estas feridas retornam à etapa de inflamação e, se a eliminação do patógeno não for completa, este processo se torna um ciclo. As feridas crônicas são descritas, normalmente, por meio de sua causa subjacente, como as úlceras do pé diabético, úlceras venosas da perna, úlceras arteriais da perna e úlceras por pressão. Estas feridas acometem cerca de 6 milhões de pessoas anualmente, causando-lhes dor, dificuldade de locomoção, exsudatos

excessivos, mau cheiro da ferida e, conseqüentemente, vida social restrita. Nos EUA, as feridas crônicas custam, anualmente, 25 bilhões de dólares. (HOSSEINKHANI et al., 2017; SHEDOEVA et al., 2019).

O tratamento inicial das feridas crônicas é composto pela remoção de qualquer fator que impeça a cicatrização local. Para isso, é realizada a retirada de tecido desvascularizado e necrótico, bem como o excesso de exsudato bacteriano. Este processo é denominado debridamento e é considerado benéfico para a cicatrização, pois reinicia o processo de cicatrização, tornando a ferida crônica em aguda novamente. O debridamento expõe tecido saudável e bem perfusionado, facilitando a proliferação e migração celular (SHEDOEVA et al., 2019; WERDIN et al., 2009).

Como a cronicidade das feridas é dependente da presença de infecção bacteriana no local, outro tratamento consiste na terapia antimicrobiana. Entretanto, este tratamento apresenta falhas, uma vez que os antimicrobianos sistêmicos apresentam baixa capacidade de penetrar no biofilme da ferida e os de uso tópico podem facilmente levar à resistência microbiana. Uma alternativa é realizar a antisepsia da ferida, juntamente com a administração de antimicrobianos sistêmicos, permitindo, assim, a inativação permanente dos microrganismos e redução de biofilme, favorecendo a proliferação e regeneração celular. Outro efeito positivo do uso de antissépticos é a promoção da limpeza da ferida, o que pode favorecer o debridamento (DAESCHLEIN, 2013).

As feridas podem ser consideradas como uma das principais causas de incapacidade física já que os tratamentos disponíveis não são totalmente efetivos (HOSSEINKHANI et al., 2017).

## 2.2 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A maioria das plantas utilizadas no tratamento de doenças cutâneas possuem propriedades adicionais como efeito anti-inflamatório, antimicrobiano, antiviral, cicatrizante, hemostático e analgésico. As espécies vegetais apresentam um papel fundamental no tratamento de condições dermatológicas principalmente em países em desenvolvimento, uma vez que os medicamentos modernos constituem tratamentos caros (MALIK et al., 2019).

Diversos compostos à base de plantas possuem propriedades comprovadas no tratamento de feridas. Os taninos podem promover a cicatrização a partir da remoção de radicais livres, aumentando a contração da área afetada e promovendo a formação de vasos sanguíneos e fibroblastos. Os triterpenos, flavonoides e alcaloides também são compostos que se mostram bastante eficazes neste processo. Diversos óleos essenciais, por sua vez, apresentam atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e imunomoduladora. As plantas medicinais com propriedade cicatrizante possuem ações biológicas diversas e, em muitos casos, complementares como, por exemplo a neovascularização e epitelização, o estímulo a síntese de colágeno, a proliferação de fibroblastos, a inibição da síntese de espécies reativas de oxigênio e a atividade antimicrobiana (HOSSEINKHANI et al., 2017; PAZYAR et al., 2014; SUGIER et al., 2019).

A medicina tradicional chinesa é conhecida por utilizar várias plantas medicinais que possuem atividade cicatrizante. Dentre elas, podemos destacar o *Aloe vera* (L.) Burm.f. (**babosa**), *Arcticum lappa* L. (**bardana**), *Rehmannia glutinosa* (Gaertn) DC. (**dedaleira chinesa**), *Angelica sinensis* (Oliv) Diels (**ginseng feminino**), *Blumea balsamifera* (L.) DC. (**sambong**), *Calendula officinalis* L. (**calêndula**), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (**chá verde**), *Carthamus tinctorius* L. (**cártamo**), *Centella asiatica* (L.) Urb., *Commiphora myrrha* (Nees) Engl. (**mirra**), *Curcuma longa* L., *Lonicera japonica* Thunb. (**madressilva**), *Panax ginseng* C.A.Mey. e *Rheum officinale* Baill (**ruibarbo chinês**) (SHEDOEVA et al., 2019).

Outras plantas medicinais que merecem destaque por seu uso ao redor do mundo são: *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. (**jurema preta**), *Vitis vinifera* L. (**parreira**), *Matricaria recutita* L. (**camomila**), *Rosmarinus officinalis* L. (**alecrim**), *Melaleuca alternifolia* (Maiden&Betcher) Cheel, *Simmondsia chinensis* (Link) C.K. Schneid. (**jojoba**), *Glycine max* (L.) Merr. (**soja**), *Carica papaya* L. (**papaia**), *Avena sativa* L. (**aveia**), *Allium sativum* L. (**alho**), *Symphytum officinale* L. (**confrei**), *Ginkgo biloba* L., *Olea europaea* L. (**oliva**) e *Arnica montana* L. (PAZYAR et al., 2014; STEVINSON et al., 2003).

## 2.3 FAMÍLIA ASTERACEAE

Asteraceae, também conhecida como família da margarida, é uma das maiores famílias de plantas com flores, contando com mais de 1000 gêneros e 23.000 espécies em todo o mundo. As espécies desta família são classificadas desde plantas ornamentais, medicinais e alimentícias a ervas daninhas e plantas invasoras, correspondendo entre 8 e 20% da flora nativa de diferentes habitats. A família está dividida em 12 subfamílias e 43 tribos (CAVALCANTI et al., 2017; DENISOW-PIETRZYK; PIETRZYK; DENISOW, 2019).

Os membros desta família são amplamente utilizados na medicina e na dieta há séculos e estão espalhados desde a zona polar até as zonas subtropicais e tropicais, exceto a Antártida. Algumas das espécies mais conhecidas são o dente-de-leão, a alface, a escarola, a chicória, a margarida, camomila, calêndula e a alcachofra (DENISOW-PIETRZYK; PIETRZYK; DENISOW, 2019; ROLNIK; OLAS, 2021).

O nome Asteraceae é derivado do termo *aster*, que significa estrela em latim, pois seus membros são compostos por plantas com inflorescência compostas por flores pequenas e rodeadas por brácteas. A maioria das espécies são herbáceas, entretanto podem ser encontradas também árvores e arbustos. Os representantes desta família são caracterizados pelas propriedades medicinais, dentre as quais pode-se destacar as atividades antipirética, anti-inflamatória, desintoxicante, antibacteriana, cicatrizante, anti-hemorrágica, antálgica, antiespasmódica e antitussígena, além de serem considerados benéficos para a flatulência, dispepsia, disenteria, lumbago, leucorreia, hemorroidas e hipotensão. Algumas espécies também são hepatoprotetoras, antitumorais e antiparasitárias (DENISOW-PIETRZYK; PIETRZYK; DENISOW, 2019; PANDA; LUYTEN, 2018).

Apesar da grande diversidade de espécies nesta família, suas composições químicas são semelhantes e seus efeitos farmacológicos são atribuídos a vários produtos fitoquímicos, incluindo polifenóis, triterpenos e acetilenos. Vale ressaltar que as lactonas sesquiterpênicas são metabólitos secundários responsáveis pelo sabor amargo de diversas plantas da família (ROLNIK; OLAS, 2021).

### 2.3.1 Espécie *Arnica montana* L.

*Arnica montana* é a espécie mais conhecida do gênero *Arnica* L. por sua atividade biológica e uso na medicina. É uma planta perene nativa de altas altitudes encontrada nas encostas das montanhas europeias, norte da Ásia, Sibéria e Américas. Seu crescimento é mais acentuado em altitudes de 500 a 2.500 m, em solos ácidos de prados menos férteis. São herbáceas com altura de 30 a 60 cm, folhas caulínáceas de tonalidade verde-escura, caule peludo e flores de raia tipo margaridas amarelo-brilhantes. Também é denominada como kraut, perdição do leopardo, espirrar e tabaco da montanha (KRIPLANI; GUARVE; BAGHAEL, 2017).

Fonte de diversos compostos ativos, como óleos essenciais (0,2 a 0,35% de variação natural de ocorrência), flavonoides (0,4 a 0,6% de variação natural de ocorrência), terpenoides, lactonas sesquiterpênicas (0,3 a 1% de variação natural de ocorrência), mucilagem, polissacarídeos, taninos e ácidos fenólicos, a *Arnica montana* apresenta atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antisséptica, antioxidante, imunomoduladora e anti-esclerótica. Apesar de possuir conhecida atividade imunossupressora, a arnica é classificada como uma planta com alto potencial de induzir dermatite alérgica de contato (HMPC, [s.d.]; PERUSSOLO et al., 2015; SUGIER et al., 2019).

A tintura de arnica, conforme a Farmacopeia Europeia, é produzida a partir das flores de arnica, seguindo a proporção de 1 parte de droga vegetal para 10 partes de etanol 60% a 70% (V/V). No Brasil, de acordo com a Farmacopeia Homeopática Brasileira 3ª edição, a Tintura-mãe é preparada a partir da planta inteira seca da *Arnica montana* e o Formulário de Fitoterápicos apresenta que as flores da arnica são utilizadas no preparo de formulações extemporâneas, tinturas, géis e pomadas. Ao longo do século XX, as crescentes pesquisas envolvendo os compostos fitoquímicos presentes na *Arnica montana* L. possibilitaram o isolamento de diferentes sesquiterpenos, dentre os quais se destacam a helenalina e a 11,13-diidrohelenalina. A partir da importância desses sesquiterpenos, a Farmacopeia Europeia determinou que a tintura de arnica deve conter um percentual mínimo de 0,04% de lactonas sesquiterpênicas expressas na forma de tiglato de diidrohelenalina (HMPC, [s.d.]; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b).

A toxicidade por administração pela via oral de helenalina já foi investigada em espécies de mamíferos como ovelhas, gado e cabras, com uma dose letal

estabelecida entre 85 e 105 mg/kg. Já a administração de 25 mg/kg de helenalina em ratos imaturos, mostrou-se letal a mais 60% deles em um período de até 6 dias. É suposto que a toxicidade da helenalina está associada à diminuição, de forma abrupta, dos níveis de glutathiona hepática (DROGOSZ; JANECKA, 2019).

Os óleos essenciais de arnica podem sofrer alteração em sua composição dependendo das condições ambientais e localização geográfica em que a planta se apresenta, acarretando, conseqüentemente, em metabólitos secundários com diferenças significativas, ampliando o espectro de utilização destes produtos. (SUGIER et al., 2019). O Quadro 1 demonstra a composição de óleos essenciais de *Arnica montana* coletada em várias regiões da Europa.

QUADRO 1 – COMPOSIÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE *Arnica montana* L. OBTIDOS DE DIVERSAS REGIÕES DA EUROPA

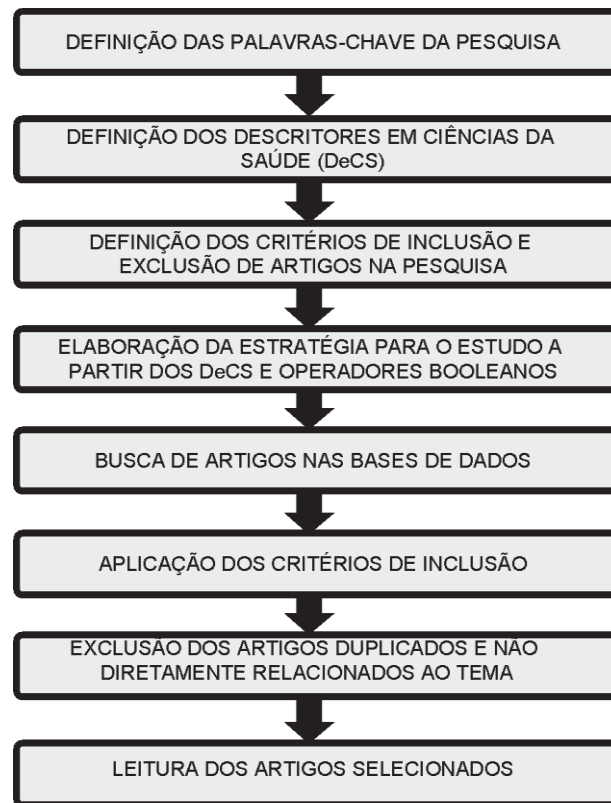
<b>Composto</b>	<b>Exemplos</b>
Hidrocarbonetos sesquiterpênicos	E-cariofileno; germacreno-D; $\alpha$ -humuleno; Bicclogermacreno
Monoterpenoides oxigenados	1,8-cineol; linalol
Sesquiterpenoides oxigenados	Óxido de cariofileno; $\alpha$ -cadinol
Compostos derivados do fenil	2,5-dimetoxi-p-cimeno; éter metílico de timol, p-metoxiheptanofenona; 2,6-diisopropilanol

FONTE: Adaptado de SUGIER et al., 2019

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa e as estratégias de busca realizadas estão apresentadas na Figura 1.

FIGURA 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE ARTIGOS



FONTE: A autora (2021).

As palavras-chave da pesquisa foram definidas a partir do tema a ser estudado: a relação entre o uso de *Arnica montana* e a cicatrização de feridas. Em seguida, a pesquisa das palavras-chave na página da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) originou os seguintes DeCS: *Arnica montana* e *wound healing* ou cicatrización de heridas.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando os seguintes operadores Booleanos juntamente com os DeCS (SAKS, 2005):

- Parênteses ( ): permite que os termos dentro dos parênteses sejam processados em primeiro lugar.
- OR: permite que a busca recupere sinônimos, termos relacionados ou similares ao utilizado na estratégia de pesquisa.
- AND: permite que a busca recupere todos os registros em que dois termos da estratégia de busca estejam presentes simultaneamente.

Sendo assim, a estratégia do estudo ficou definida como: (arnica AND "cicatrización de herida") OR (arnica AND "wound healing"). Estes termos foram

utilizados para pesquisar nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scielo, Capes e Lillacs respectivamente.

A seguir, uma segunda busca foi realizada, relacionando todos os membros da família Asteraceae com a atividade de cicatrização de feridas. Para tanto, as palavras-chave da pesquisa foram elaboradas e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), juntamente com os operadores booleanos, foram definidos como: “Asteraceae AND wound healing” e “Asteraceae AND cicatrización de heridas”. A pesquisa foi realizada na base de dados Science Direct.

A pesquisa foi desenvolvida observando os seguintes critérios de inclusão: artigos oriundos de pesquisas experimentais, com publicação a partir do ano de 1990 até 2021, ausentes de conflito de interesses e escritos em língua estrangeira moderna inglesa ou espanhola. A partir dos resultados obtidos, foram excluídos os artigos que se apresentavam em duplicidade entre as bases de dados pesquisadas, sendo contabilizados apenas na primeira base de dados em que foram encontrados, e os artigos não relacionados ao tema da pesquisa.

O processo de verificação do enquadramento dos artigos nos critérios de inclusão foi dado na seguinte ordem:

- 1º: Observação da data de publicação do artigo;
- 2º: Leitura do título do artigo;
- 3º: Leitura do resumo do artigo;
- 4º: Leitura do artigo na íntegra.

Caso fosse observado, em um dos passos acima, que o artigo não se enquadrava em todos os critérios de inclusão, ocorreria a exclusão do mesmo.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1 *Arnica montana* E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

As buscas nas bases de dados originaram um resultado total de 555 artigos, os quais estão divididos entre as bases de dados de acordo com a Tabela 1.

TABELA 1 – QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS POR BASE DE DADOS

<b>Base de dados</b>	<b>Número de artigos encontrados</b>
Pubmed	25
Science Direct	277
Scielo	2
Capes	244
Lilacs	7
<b>Total de artigos encontrados</b>	<b>555</b>

FONTE: A autora (2022).

Os resultados mostram uma maior significância de número de resultados nas bases de dados Science Direct (50%) e Capes (44%). Em seguida, foram descartados os resultados duplicados, conforme demonstrado na Tabela 2.

TABELA 2 – QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE ARTIGOS DUPLICADOS POR BASE DE DADOS

<b>Base de dados</b>	<b>Número de artigos duplicados</b>
Pubmed	0
Science Direct	4
Scielo	0
Capes	34
Lilacs	2
<b>Total de artigos duplicados</b>	<b>40</b>

FONTE: A autora (2022).

Conforme os resultados da Tabela 2, a maior quantidade de artigos duplicados entre as bases de dados foi encontrada na base Capes (85%). Este valor pode ser justificado pelo fato de esta base de dados ter sido a quarta na ordem de pesquisa, aumentando as chances de os artigos ali presentes já terem sido quantificados nas bases de dados pesquisadas anteriormente.

O próximo passo consistiu em filtrar, dentre todos os artigos não duplicados encontrados, aqueles que se enquadram em todos os critérios de inclusão. A Tabela 3 traz a quantificação destes resultados.

TABELA 3 – QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE ARTIGOS QUE SE ENQUADRAM EM TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

<b>Base de dados</b>	<b>Número de artigos que se enquadram em todos os critérios de inclusão</b>
Pubmed	9
Science Direct	2
Scielo	1
Capes	1
Lilacs	0
<b>Total de artigos relacionados ao tema da pesquisa</b>	<b>13</b>

FONTE: A autora (2022).

A base de dados Pubmed foi a que apresentou o maior número de artigos que se enquadram nos critérios de inclusão (69,2%), pois foi a primeira base de dados a ser consultada. Os resultados coincidentes nas outras bases de dados foram tratados como duplicados.

A partir da correlação dos resultados mostrados na Tabela 1 e na Tabela 3, foi construída a Tabela 4.

TABELA 4 – CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS E O NÚMERO DE ARTIGOS QUE SE ENQUADRAM EM TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

<b>Base de dados</b>	<b>Número de artigos encontrados</b>	<b>Número de artigos que se enquadram em todos os critérios de inclusão</b>
Pubmed	25	9
Science Direct	277	2
Scielo	2	1
Capes	244	1
Lilacs	7	0
<b>Total</b>	<b>555</b>	<b>13</b>

FONTE: A autora (2022).

A partir dos resultados evidenciados na Tabela 4, pode-se verificar que, apesar da grande quantidade de artigos encontrados para a busca realizada (555 artigos), apenas 13 deles (2,3%) se enquadram em todos os critérios de inclusão na pesquisa. As exclusões mais frequentes foram por conta da não correlação do artigo com o tema da pesquisa e a duplicidade dos artigos entre as bases de dados.

Para os 13 artigos incluídos nas análises comparativas, foi realizada, primeiramente, a comparação entre cada estudo e o tipo de formulação de *Arnica montana* L. estudada, conforme destacado na Tabela 5.

TABELA 5 – TIPOS DE FORMULAÇÃO DE *Arnica montana* L. UTILIZADAS NOS ESTUDOS ANALISADOS

(continua)

<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de formulação de <i>Arnica montana</i> L. estudada</b>
WOLF et al. (2003)	Efficacy of Arnica in varicose vein surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study	Medicamento homeopático
BRINKHAUS et al. (2006)	Homeopathic arnica therapy in patients receiving knee surgery: Results of three randomised double-blind trials	Medicamento homeopático

TABELA 5 – TIPOS DE FORMULAÇÃO DE *Arnica montana* L. UTILIZADAS NOS ESTUDOS ANALISADOS

(conclui)

Autor (ano)	Título	Tipo de formulação de <i>Arnica montana</i> L. estudada
CONFORTI et al. (2007)	Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies	Medicamento homeopático
HAGEN - KAROW et al. (2008)	Efficacy of <i>Arnica montana</i> D4 for healing of wounds after Hallux valgus surgery compared to diclofenac	Medicamento homeopático
HUBER et al. (2011)	<i>Arnica</i> and stinging nettle for treating burns - a self-experiment	Mistura com <i>Urtica urens</i> L.
CASTRO et al. (2012)	Effects of microcurrent application alone or in combination with topical <i>Hypericum perforatum</i> L. and <i>Arnica montana</i> L. on surgically induced wound healing in Wistar rats	Mistura com <i>Hypericum perforatum</i> L.
CRACIUNESCU et al. (2012)	Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of <i>Arnica montana</i> L. and <i>Artemisia absinthium</i> L. ethanolic extracts	Extrato
HOSTANSKA et al. (2012)	A homeopathic remedy from arnica, marigold, St. John's wort and comfrey accelerates in vitro wound scratch closure of NIH 3T3 fibroblasts	Mistura com <i>Calendula officinalis</i> L., <i>Hypericum perforatum</i> L. e <i>Symphytum officinale</i> L.
PERUSSOLO et al. (2015)	<i>Arnica montana</i> does not affect mast cell populations in experimentally induced oral ulcers in rats	Tintura
OLIOSO et al. (2016)	<i>Arnica montana</i> effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative Real-Time PCR	Extrato
KANG et al. (2017)	Assessing the Effectiveness of <i>Arnica montana</i> and <i>Rhododendron tomentosum</i> ( <i>Ledum palustre</i> ) in the Reduction of Ecchymosis and Edema after Oculofacial Surgery: Preliminary Results	Mistura com <i>Ledum palustre</i> L.
COLOBATIU et al. (2019)	Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material	Extrato
MARZOTTO et al. (2020)	Fibronectin Gene Up-regulation by <i>Arnica montana</i> in Human Macrophages: Validation by Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay	Medicamento homeopático

FONTE: A autora (2022).

Dentre os 13 estudos elencados na Tabela 5, observa-se que 5 deles (38,5%) realizaram os estudos utilizando a *Arnica montana* L. na forma de medicamento homeopático (WOLF et al., 2003; BRINKHAUS et al., 2006; CONFORTI et al., 2007; HAGEN - KAROW et al., 2008; MARZOTTO et al., 2020) seguida por 4 (30,8%) que utilizaram na forma de mistura associada a outras drogas vegetais (HUBER et al., 2011; CASTRO et al., 2012; HOSTANSKA et al., 2012; KANG et al., 2017) , 3 (23,1%) que utilizaram na forma de extrato vegetal (CRACIUNESCU et al., 2012; OLIOSO et al., 2016; COLOBATIU et al., 2019) e 1 (7,7%) que utilizou na forma de tintura vegetal (PERUSSOLO et al., 2015).

A predominância do uso de *Arnica montana* L. sob a forma de medicamento homeopático é justificada por sua toxicidade para ingestão por via oral. As altas diluições das preparações homeopáticas concedem segurança para a ingestão por esta via. Algumas das reações adversas ao seu uso incluem a sensação de boca seca, dor na região da língua, cefaleia, sonolência, queixas abdominais e eventos cardiovasculares (KRIPLANI et al., 2017). Apesar de bastante conhecida, não foram encontrados muitos estudos na literatura detalhando a toxicidade por administração pela via oral de *Arnica montana* L.

A próxima análise realizada foi em relação à forma farmacêutica da formulação de *Arnica montana* L. utilizada nos estudos, a qual originou a Tabela 6.

TABELA 6 – FORMA FARMACÊUTICA DA FORMULAÇÃO DE *Arnica montana* L. UTILIZADAS NOS ESTUDOS ANALISADOS

(continua)

<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Forma farmacêutica da formulação de <i>Arnica montana</i> L. estudada</b>
WOLF et al. (2003)	Efficacy of Arnica in varicose vein surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study	Glóbulos
BRINKHAUS et al. (2006)	Homeopathic arnica therapy in patients receiving knee surgery: Results of three randomised double-blind trials	Glóbulos
CONFORTI et al. (2007)	Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies	Solução
HAGEN - KAROW et al. (2008)	Efficacy of <i>Arnica montana</i> D4 for healing of wounds after Hallux valgus surgery compared to diclofenac	Glóbulo

TABELA 6 – FORMA FARMACÊUTICA DA FORMULAÇÃO DE *Arnica montana* L. UTILIZADAS NOS ESTUDOS ANALISADOS

(conclui)		
<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Forma farmacêutica da formulação de <i>Arnica montana</i> L. estudada</b>
HUBER et al. (2011)	Arnica and stinging nettle for treating burns - a self-experiment	Gel
HOSTANSKA et al. (2012)	A homeopathic remedy from arnica, marigold, St. John's wort and comfrey accelerates in vitro wound scratch closure of NIH 3T3 fibroblasts	Solução
PERUSSOLO et al. (2015)	Arnica montana does not affect mast cell populations in experimentally induced oral ulcers in rats	Gel e solução
OLIOSO et al. (2016)	<i>Arnica montana</i> effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative Real-Time PCR	Solução
KANG et al. (2017)	Assessing the Effectiveness of <i>Arnica montana</i> and <i>Rhododendron tomentosum</i> ( <i>Ledum palustre</i> ) in the Reduction of Ecchymosis and Edema after Oculofacial Surgery: Preliminary Results	Formulação tópica não especificada no estudo
COLOBATIU et al. (2019)	Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material	Biofilme
MARZOTTO et al. (2020)	Fibronectin Gene Up-regulation by <i>Arnica montana</i> in Human Macrophages: Validation by Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay	Solução

FONTE: A autora (2021).

As formas farmacêuticas alopáticas e homeopáticas mais utilizadas foram: as soluções (CONFORTI et al., 2007; CRACIUNESCU et al., 2012; HOSTANSKA et al., 2012; PERUSSOLO et al., 2015; OLIOSO et al., 2016; MARZOTTO et al., 2020) e as formulações tópicas (HUBER et al., 2011; CASTRO et al., 2012; PERUSSOLO et al., 2015; KANG et al., 2017; COLOBATIU et al., 2019), seguida pela forma farmacêutica de glóbulos (WOLF et al., 2003; BRINKHAUS et al., 2006; HAGEN - KAROW et al., 2008). Dentre as formulações tópicas destaca-se o uso de géis (HUBER et al., 2011; CASTRO et al., 2012; PERUSSOLO et al., 2015).

Em relação às formas farmacêuticas de uso tópico, é possível relacionar seu uso com a toxicidade da *Arnica montana* por administração pela via oral. Entretanto,

há relatos na literatura de casos em que ocorreu o surgimento de dermatite alérgica de contato por conta da administração por via tópica (KRIPLANI et al., 2017).

A Tabela 7 compara os estudos em relação ao modelo experimental da pesquisa realizada.

TABELA 7 – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESTUDOS E O MODELO EXPERIMENTAL DA PESQUISA REALIZADA

(continua)

<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Pesquisa em seres humanos, animais ou células</b>	<b>Testes <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i></b>
WOLF et al. (2003)	Efficacy of Arnica in varicose vein surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study	Seres humanos	<i>In vivo</i>
BRINKHAUS et al. (2006)	Homeopathic arnica therapy in patients receiving knee surgery: Results of three randomised double-blind trials	Seres humanos	<i>In vivo</i>
CONFORTI et al. (2007)	Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies	Animais	<i>In vivo</i>
HAGEN - KAROW et al. (2008)	Efficacy of <i>Arnica montana</i> D4 for healing of wounds after Hallux valgus surgery compared to diclofenac	Seres humanos	<i>In vivo</i>
HUBER et al. (2011)	Arnica and stinging nettle for treating burns - a self-experiment	Seres humanos	<i>In vivo</i>
CASTRO et al. (2012)	Effects of microcurrent application alone or in combination with topical <i>Hypericum perforatum</i> L. and <i>Arnica montana</i> L. on surgically induced wound healing in Wistar rats	Animais	<i>In vitro</i>
CRACIUNESCU et al. (2012)	Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of <i>Arnica montana</i> L. and <i>Artemisia absinthium</i> L. ethanolic extracts	Células	<i>In vitro</i>
HOSTANSKA et al. (2012)	A homeopathic remedy from arnica, marigold, St. John's wort and comfrey accelerates in vitro wound scratch closure of NIH 3T3 fibroblasts	Células	<i>In vitro</i>

TABELA 7 – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESTUDOS E O MODELO EXPERIMENTAL DA PESQUISA REALIZADA

(conclui)			
<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Pesquisa em seres humanos, animais ou células</b>	<b>Testes <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i></b>
PERUSSOLO et al. (2015)	<i>Arnica montana</i> does not affect mast cell populations in experimentally induced oral ulcers in rats	Animais	<i>In vivo</i>
OLIOSO et al. (2016)	<i>Arnica montana</i> effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative Real-Time PCR	Células	<i>In vitro</i>
KANG et al. (2017)	Assessing the Effectiveness of <i>Arnica montana</i> and <i>Rhododendron tomentosum</i> ( <i>Ledum palustre</i> ) in the Reduction of Ecchymosis and Edema after Oculofacial Surgery: Preliminary Results	Seres humanos	<i>In vivo</i>
COLOBATIU et al. (2019)	Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material	Animais	<i>In vivo</i>
MARZOTTO et al. (2020)	Fibronectin Gene Up-regulation by <i>Arnica montana</i> in Human Macrophages: Validation by Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay	Células	<i>In vitro</i>

FONTE: A autora (2022).

A Tabela 7 evidenciou que as pesquisas em seres humanos foram as mais encontradas (WOLF et al., 2003; BRINKHAUS et al., 2006; HAGEN - KAROW et al., 2008; HUBER et al., 2011; KANG et al., 2017), seguida pela pesquisa em células (CRACIUNESCU et al., 2012; HOSTANSKA et al., 2012; OLIOSO et al., 2016; MARZOTTO et al., 2020) e animais (CONFORTI et al., 2007; CASTRO et al., 2012; PERUSSOLO et al., 2015; COLOBATIU et al., 2019).

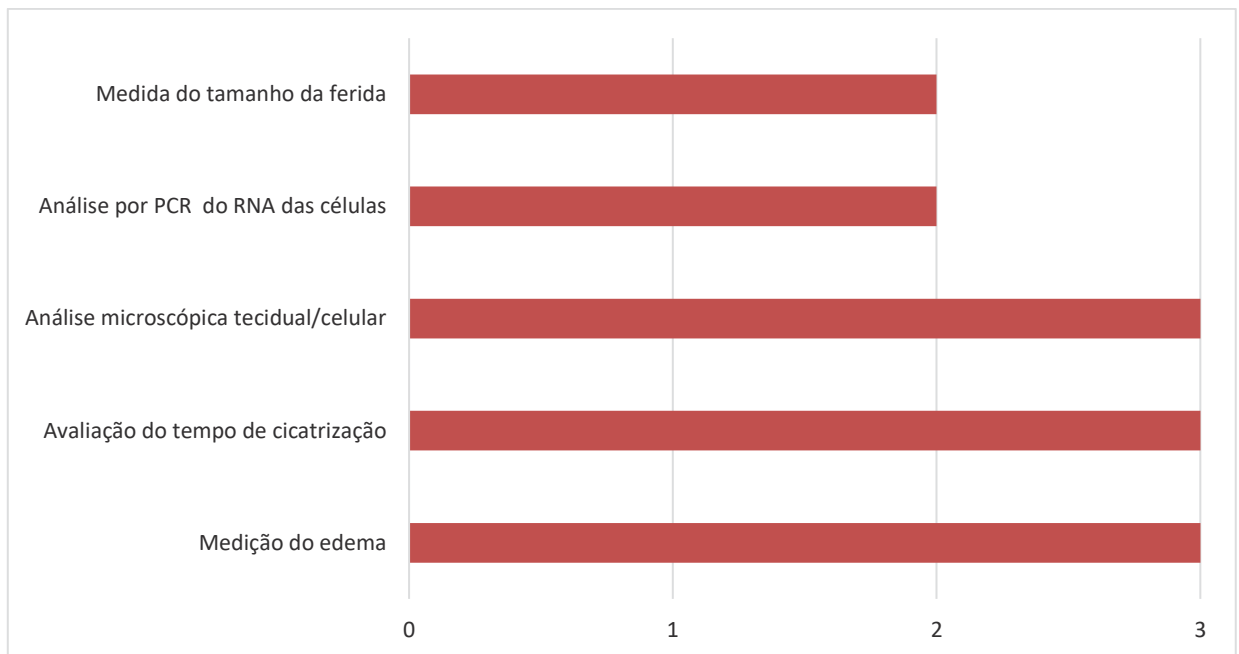
Em relação à classificação em testes *in vivo* / *in vitro* é possível perceber que 9 estudos (WOLF et al., 2003; BRINKHAUS et al., 2006; CONFORTI et al., 2007; HAGEN - KAROW et al., 2008; HUBER et al., 2011; PERUSSOLO et al., 2015; KANG et al., 2017; COLOBATIU et al., 2019) realizaram testes *in vivo* em suas

pesquisas, enquanto 4 estudos (CASTRO et al., 2012; CRACIUNESCU et al., 2012; HOSTANSKA et al., 2012; OLIOSO et al., 2016; MARZOTTO et al., 2020) realizaram testes *in vitro*.

Apesar de realizar pesquisa em animais, o estudo publicado por Castro et al. (2012) fez testes classificados como *in vitro*, uma vez que os animais foram abatidos e os tecidos passaram por análise morfológica e estrutural.

A análise seguinte traz os parâmetros utilizados nos testes realizados pelos estudos para avaliação da cicatrização de feridas, conforme o Gráfico 1.

GRÁFICO 1 – TESTES REALIZADOS PARA AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS



FONTE: A autora (2022).

A análise do Gráfico 1 evidencia que os parâmetros mais utilizados para avaliação da cicatrização de feridas foram a análise microscópica tecidual/celular, realizada por 3 estudos (CASTRO et al., 2012; CRACIUNESCU et al., 2012; PERUSSOLO et al., 2015), avaliação do tempo de cicatrização, realizada por 3 estudos (HUBER et al., 2011; HOSTANSKA et al., 2012; KANG et al., 2017) e a medição do edema, realizada por 3 estudos BRINKHAUS et al., 2006; CONFORTI et al.; 2007; HAGEN - KAROW et al., 2008).

Os parâmetros medição do edema, avaliação do tempo de cicatrização e medida do tamanho da ferida foram os parâmetros utilizados nos testes *in vivo*, com exceção do estudo publicado por Perussolo et al. (2015), que utilizou a análise microscópica tecidual/celular para avaliar a cicatrização de feridas. Já os parâmetros

análise microscópica tecidual/celular e análise por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) do RNA (ácido ribonucleico) das células foram utilizados nos estudos cujos testes foram classificados como *in vitro*.

A última análise realizada com os dados obtidos foi em relação ao mecanismo de ação da *Arnica montana* L., sendo ela em mistura com outras drogas vegetais ou isoladamente, sobre a cicatrização de feridas. Dentre os 13 artigos analisados, apenas 5 deles apresentaram a descrição de algum mecanismo de ação da arnica sobre a cicatrização de feridas. Um dos mecanismos de ação descrito foi a modulação da expressão gênica. Oliosio et al. (2016), publicou em seu estudo que o efeito é dado pela modulação da expressão de genes que regulam o recrutamento de neutrófilos e a angiogênese. Marzotto et al. (2020) descobriu que o efeito cicatrizante se dá através da modulação da expressão de genes que regulam a estimulação da matriz extracelular. Hostanska et al. (2012) publicou que o efeito sobre a cicatrização de feridas é dado por meio de estímulo da proliferação e migração celular para que ocorra o preenchimento da ferida. Este estímulo da proliferação celular também é descrito por Craciunescu et al. (2012), incluindo também a proteção celular contra danos oxidativos nos efeitos sobre a cicatrização. Perussolo et al. (2015) descobriu que o efeito anti-inflamatório da *Arnica montana* não está relacionado à inibição da degranulação dos mastócitos, mas sim, a um outro mecanismo de ação ainda não elucidado.

## 4.2 ASTERACEAE E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A segunda busca na literatura científica relacionou todos os membros da família Asteraceae com a atividade de cicatrização de feridas e foi realizada na base de dados Science Direct. Resultou em um total de 654 artigos, sendo que apenas 9 destes se enquadraram em todos os critérios de inclusão. O objetivo desta busca foi estabelecer um comparativo com os resultados obtidos na primeira pesquisa, conforme as Tabelas 8 a 13.

TABELA 8 – COMPARATIVO ENTRE OS TIPOS DE FORMULAÇÃO ENCONTRADOS NAS PESQUISAS

	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela família Asteraceae</b>	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela <i>Arnica montana</i> L.</b>
Medicamento homeopático	0	5
Mistura	0	4
Extrato	8	3
Tintura	0	1
Óleo essencial	1	0

FONTE: A autora (2022).

TABELA 9 – COMPARATIVO ENTRE AS FORMAS FARMACÊUTICAS ENCONTRADAS NAS PESQUISAS

	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela família Asteraceae</b>	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela <i>Arnica montana</i> L.</b>
Solução	2	5
Tópica	7	5
Glóbulos	0	3

FONTE: A autora (2022).

TABELA 10 – COMPARATIVO ENTRE OS MODELOS EXPERIMENTAIS ENCONTRADOS NAS PESQUISAS

	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela família Asteraceae</b>	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela <i>Arnica montana</i> L.</b>
Seres humanos	0	5
Células	4	4
Animais	5	4

FONTE: A autora (2022).

TABELA 11 – COMPARATIVO ENTRE OS TESTES DE AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela família Asteraceae</b>	<b>Número de artigos encontrados na pesquisa pela <i>Arnica montana</i> L.</b>
Teste de raspagem	1	0
Análise microscópica tecidual/ Celular	3	3

(continua)

TABELA 11 – COMPARATIVO ENTRE OS TESTES DE AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

	(conclui)	
	Número de artigos encontrados na pesquisa pela família <i>Asteraceae</i>	Número de artigos encontrados na pesquisa pela <i>Arnica montana</i> L.
Avaliação por escala específica	0	0
Medida do tamanho da ferida	1	2
Medida do edema	0	3
Avaliação do tempo de cicatrização	2	3
Análise por PCR do RNA das células	0	2
Atividade inibitória da colagenase, elastase, hialuronidase ou tirosinase	2	0

FONTE: A autora (2022).

Observa-se uma diferença de perfil entre as duas buscas: a busca com foco na família *Asteraceae* revelou um destaque para estudos que utilizaram as plantas na forma de extrato, com aplicação tópica e extensiva pesquisa em animais. A busca por pesquisas que utilizaram *Arnica montana* destaca estudos que usaram a planta na forma de medicamento homeopático, administrada sob forma farmacêutica de solução ou de uso tópico em pesquisas em seres humanos e animais. Em relação ao teste utilizado para avaliação da cicatrização de feridas, a pesquisa pela família *Asteraceae* revelou um maior número de análise microscópica celular/tecidual, enquanto os parâmetros utilizados nos estudos de *Arnica montana* foram medição do edema, avaliação do tempo de cicatrização e análise microscópica tecidual/celular.

Dentre os 9 artigos incluídos na pesquisa, apenas 7 deles trouxeram o mecanismo de ação que elucida a ação cicatrizante da família. Dentre eles, é possível citar a redução do estresse oxidativo (HEIDARI et al., 2019; ROCHA et al.,

2021), a capacidade de inibir a colagenase e a elastase (AKKOL et al., 2019; BAHADIR ACIKARA et al., 2019), o aumento da taxa e migração dos queratinócitos (HYUN et al., 2018), a ligação de compostos ao DNA do fator nuclear kappa B (SCHMIDT et al, 2009), a redução do infiltrado inflamatório e estímulo da angiogênese (MOREIRA et al., 2021).

## 5 CONCLUSÃO

Apesar de seu uso secular, a literatura científica a respeito da atividade cicatrizante da *Arnica montana* L. ainda é escassa. Com o presente trabalho foi possível reunir as evidências disponíveis nas principais bases de dados e, apesar do pequeno número, foi possível delinear o perfil dos estudos já existentes, bem como verificar a potencial atividade cicatrizante da *Arnica montana* L. sobre feridas. Em síntese, é possível determinar que a *Arnica montana* L. foi utilizada, na maioria dos estudos, em formulação de medicamento homeopático, sob as formas farmacêuticas de solução ou de uso tópico, com estudos desenvolvidos no modelo de pesquisa de testes *in vivo*, avaliação da cicatrização de feridas por meio de parâmetros de medição do edema, avaliação do tempo de cicatrização e análise microscópica tecidual/celular e mecanismo de ação sobre a cicatrização de feridas por meio de modulação da expressão gênica e estímulo da proliferação celular.

O perfil dos estudos encontrados para a *Arnica montana* se diferencia bastante do encontrado para as demais espécies da família Asteraceae, mostrando, assim, a particularidade dos estudos experimentais desta espécie.

As pesquisas a respeito da *Arnica montana* e da família Asteraceae, apesar de apresentarem perfis diferentes, demonstraram ação efetiva sobre a cicatrização de feridas.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho possibilitou, a partir da elaboração de uma revisão integrativa a respeito do uso da *Arnica montana* na cicatrização de feridas, o levantamento e análise, com rigor metodológico, das principais informações contidas na literatura científica acerca do tema.

Com este trabalho foi possível apresentar um perfil dos estudos sobre o tema proposto, possibilitando nortear futuros estudos experimentais. Assim como permitiu verificar que a arnica age sobre a cicatrização de feridas a partir de diversos mecanismos de ação sinérgicos entre si, o que auxilia a justificar a efetividade de sua atividade cicatrizante. Recomenda-se, para trabalhos futuros, realizar testes experimentais para avaliar a atividade da *Arnica montana* L. de cicatrização de feridas, podendo-se seguir o perfil de pesquisa apresentado neste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- AKKOL, E. K. et al. Inhibitory activity of *Scorzonera latifolia* and its components on enzymes connected with healing process. **Journal of Ethnopharmacology**, 245, 112168, 2019.
- BAHADIR ACIKARA, Ö. et al. Inhibitory activity of *Podospermum canum* and its active components on collagenase, elastase and hyaluronidase enzymes. **Bioorganic Chemistry**, 93, 103330, 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª ed., 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Homeopática Brasileira**, 3ª ed., 2011a.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2011b.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 26**, de 13 de maio de 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - **PNPIC-SUS**, 2006
- CARVALHO, A. C. B. et al. Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos Brazilian Regulation on Medicinal Plants and Herbal Medicines. **Revista Fitos**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2012.
- CAVALCANTI, B. V. S. et al. Flavonoids From Asteraceae as Multitarget Source of Compounds Against Protozoal Diseases. **Multi-Scale Approaches in Drug Discovery: From Empirical Knowledge to In silico Experiments and Back**, [s. l.], p. 149–190, 2017.
- CIUMAN, R. R. **Phytherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology** *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* Springer, 2012. Disponível em: </pmc/articles/PMC3259400/>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- DAESCHLEIN, G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. **International wound journal**, [s. l.], v. 10 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 9–14, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251838/>. Acesso em: 13 jul. 2021.
- DENISOW-PIETRZYK, M. et al. Asteraceae species as potential environmental factors of allergy. **Environmental Science and Pollution Research International**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 6290, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6428906/>. Acesso em: 9 jul. 2021.
- DROGOSZ, J., Janecka, A. Helenalin - A Sesquiterpene Lactone with

Multidirectional Activity. **Current Drug Targets**, 20(4), 444–452, 2019.

GARCÍA-BORES, A. M. et al., *Verbesina crocata*: A pharmacognostic study for the treatment of wound healing. **Saudi Journal of Biological Sciences**, 27(11), 3113–3124, 2020.

HEIDARI, M. et al. Efficacy of topical application of standardized extract of *Tragopogon graminifolius* in the healing process of experimental burn wounds. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, 9(1), 54–59, 2019.

HYUN, S.W. et al. *Aster koraiensis* extract improves impaired skin wound healing during hyperglycemia. *Integrative Medicine Research*, 7(4), 351–357, 2018

HMPC. Assessment report on *Arnica montana* L., flos. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)>. Acesso em: 12 jul. 2021.

HOSSEINKHANI, A. et al. An Evidence-Based Review on Wound Healing Herbal Remedies From Reports of Traditional Persian Medicine. **Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 334–343, 2017. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5871189/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171757/)>. Acesso em: 30 jun. 2021.

IANNITTI, T. et al. Effectiveness and Safety of *Arnica Montana* in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. **American Journal of Therapeutics**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. e184–e197, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171757/>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

KRIPLANI, P. et al. ***Arnica montana* L. – a plant of healing: review** **Journal of Pharmacy and Pharmacology** Blackwell Publishing Ltd, 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jpp/article/69/8/925/6127789>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

MALIK, K. et al. An ethnobotanical study of medicinal plants used to treat skin diseases in northern Pakistan. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 1, 2019. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6693210/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888888/)>. Acesso em: 30 jun. 2021.

MARZOTTO, M. et al. ***Arnica montana* stimulates extracellular matrix gene expression in a macrophage cell line differentiated to wound-healing phenotype** **PLoS ONE** Public Library of Science, 2016. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5104438/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/)>. Acesso em: 30 jun. 2021.

MOREIRA, J. A. R. et al. Application of *Solidago chilensis* and laser improved the repair of burns in diabetic rats. **Biomedical Journal**, 44(6), 709, 2021.

OGUNTIBEJU, O. O. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. **Veterinary World**, 2019. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6584855/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888888/)>. Acesso em: 30 jun. 2021.

PANDA, S. K.; LUYTEN, W. Antiparasitic activity in Asteraceae with special attention to ethnobotanical use by the tribes of Odisha, India. **Parasite**, [s. l.], v. 25, 2018.

Disponível em: </pmc/articles/PMC5847338/>. Acesso em: 9 jul. 2021.

PAZYAR, N. et al. **Skin wound healing and phytomedicine: A reviewSkin Pharmacology and Physiology**. Karger AG, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993834/>. Acesso em: 2 jul. 2021.

PERUSSOLO, L. B. et al. Arnica montana does not affect mast cell populations in experimentally induced oral ulcers in rats. **MedicalExpress**, [s. l.], v. 2, n. 3, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/medical/a/9D8LpKXVmvHfPLwvYGDqZvM/?lang=en>. Acesso em: 12 jul. 2021.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem\* Integrative literature review: the initial step in the validation process of nursing diagnoses Revisión integradora: etapa inicial del proceso de validación del diagnóstico de enfermería. **Acta Paul Enferm.** 22 (4): 434-8. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/KCrFs8Mz9wG59KtQ5cKbGgK/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 29 mar. 2022.

ROCHA, M. I. et al. Chemical characterization and bioactive potential of *Artemisia campestris* L. subsp. *maritima* (DC) Arcang. essential oil and hydrodistillation residual water. **Journal of Ethnopharmacology**, 276, 114146, 2021.

ROLNIK, A.; OLAS, B. The Plants of the Asteraceae Family as Agents in the Protection of Human Health. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 1–10, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC7999649/>. Acesso em: 9 jul. 2021.

SAKS, F. C. Busca Booleana: Teoria E Prática. **Rev Latino-am Enfermagem**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 2–5, 2005. Disponível em: <http://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/48319/TCC - Flavia do Canto Saks - Monografia.pdf?sequence=1>. Acesso em: 15 set. 2021.

SHEDOEVA, A. et al. **Wound healing and the use of medicinal plantsEvidence-based Complementary and Alternative Medicine** Hindawi Limited, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6778887/>. Acesso em: 2 jul. 2021.

SCHMIDT, C. et al. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, 122(3), 523–532, 2009.

SHRIVASTAV, A. et al. Extracts of *Tridax procumbens* linn leaves causes wound healing in diabetic and Non-diabetic laboratory animals. **Wound Medicine**, 29, 10018, 2020.

STEVINSON, C. et al. Homeopathic arnica for prevention of pain and bruising: Randomized placebo-controlled trial in hand surgery. **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 60–65, 2003. Disponível em: </pmc/articles/PMC539394/>. Acesso em: 28 jun. 2021.

SUGIER, D. et al. Essential Oil from Arnica Montana L. Achenes: Chemical Characteristics and Anticancer Activity. **Molecules**, [s. l.], v. 24, n. 22, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6891426/>. Acesso em: 12 jul. 2021.

VALVERDE, S. S.; OLIVEIRA, T. B.; SOUZA, S. P. *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae) **Revista Fitos**, v. 7 – n. 3 - jul/set, 2012

WERDIN, F. et al. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. **Eplasty**, [s. l.], v. 9, p. e19, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578487>>. Acesso em: 2 jul. 2021.