

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DA CALENDULA E DO ÓLEO DE GIRASSOL NA
CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO DE FERIDAS EM PEQUENOS
ANIMAIS.**

Curitiba

Junho de 2005

SIMONE BALLÃO TAQUES WENDT

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DA CALENDULA E DO ÓLEO DE GIRASSOL NA
CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO DE FERIDAS EM PEQUENOS
ANIMAIS.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, Curso de Pós – Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Dr^a. Itaira Susko

**Curitiba
2005**

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária SIMONE BALÃO TAQUES WENDT após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Dissertação intitulada “COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DA CALÊNDULA E DO ÓLEO DE GIRASSOL NA CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO DE FERIDAS EM PEQUENOS ANIMAIS” foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) A Candidata apresentou-se muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03 – CEPE considerou a candidata APROVADA concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 3 de junho de 2005.

Profa. Dra. Itaira Susko
Presidente/Orientadora

Prof. Dr. João Caetano Fortes

Membro

Prof. Dr. Edison Luiz Prisco de Farias

Membro

Dedico este estudo a

"Minha família"

Que têm sido a razão da minha existência neste mundo.

Ao Hamilton, esposo, companheiro que têm sido o maior incentivador em tudo que faço.

À Paula, Fernanda e Alessandra, minhas filhas, a razão do meu orgulho.

Minha mãe, pelo carinho, amor e compreensão durante todo o meu trajeto.

AGRADECIMENTOS

A todos que colaboraram direta ou indiretamente na concretização deste trabalho, com certeza sem a ajuda e compreensão de todos que nos cercam é impossível a realização de tamanha grandeza.

À Iana Maria Marin, bioquímica, que me ajudou no decorrer do trabalho manipulando as pomadas.

Ao professor Dr. Luiz Mário Fedalto pela disponibilidade, sugestões e contribuição na realização do estudo estatístico deste trabalho.

Ao professor Dr. João Caetano Fortes pelo profundo conhecimento na área de Biologia Celular e estímulo na conclusão deste trabalho

Ao professor Dr. Celso Pillati, pelo auxílio na realização das análises histológicas deste trabalho.

Aos funcionários do Hospital Veterinário da UnC-Campus Canoinhas pela ajuda e incentivo constantes.

Em especial

À professora Doutora Itáira Susko, um exemplo de pessoa, mulher, professora e profissional que conduziu esta caminhada com paciência, dedicação, segurança e competência científica.

“Meta a gente busca
Caminho a gente acha
Desafio a gente enfrenta
Saudade a gente mata
Sonho a gente realiza”

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	PELE.....	16
2.2	FERIDA.....	19
2.3	CICATRIZAÇÃO.....	27
2.4	UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS.....	39
2.4.1	A <i>Calêndula officinalis</i>	41
2.4.1.1	Descrição macroscópica da <i>Calêndula officinalis</i>	44
2.4.1.2	Características químicas da <i>Calêndula officinalis</i>	45
2.4.1.3	Indicações.....	46
2.4.1.4	Contra-indicações.....	47
2.4.1.5	Precauções.....	47
2.4.1.6	Interação com outros fitoterápicos.....	47
2.4.1.7	Dosagem e modo de usar.....	48
2.4.1.8	Precauções de armazenamento.....	48
2.4.2	<i>Helianthus annuus</i>	48
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	54
4	RESULTADOS.....	57
5	DISCUSSÃO.....	64
6	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE.....	75
	ANEXOS.....	79

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	ESTRUTURA DA PELE	18
FIGURA 2 -	PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO	30
FIGURA 3 -	FISIOPATOLOGIA DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO.....	35
FIGURA 4 -	<i>CALENDULA OFFICINALIS</i>	45
FIGURA 5 -	<i>HELIANTHUS ANNUS</i>	49
FIGURA 6 -	PDGF(fator de crescimento derivado de plaquetas) RECEPTORES E AÇÕES.....	51
FIGURA 7 -	FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DA FERIDA AOS 14DIAS DE CICATRIZAÇÃO UTILIZANDO POMADA DE GIRASSOL, EM COELHOS SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE. AUMENTO DE 10X, COLORAÇÃO HEMATOXILINA EOSINA.....	60
FIGURA 8 -	FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DA FERIDA AOS 14DIAS DE CICATRIZAÇÃO UTILIZANDO SORO FISIOLÓGICO, EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE.AUMENTO DE 10X, COLORAÇÃO HEMATOXILINA EOSINA.....	60
FIGURA 9 -	ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE POMADA DE GIRASSOL EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE.....	61
FIGURA 10-	ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE POMADA DE CALÊNDULA EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE.....	61
FIGURA 11-	ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE POMADA DE CALÊNDULA E ÓLEO DE GIRASSOL EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE.....	62
FIGURA 12-	ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE SORO FISIOLÓGICO EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE.....	62
FIGURA 13-	ANIMAL Nº 11 DIA 05/11/03.....	77
FIGURA 14-	ANIMAL Nº 11 DIA 05/11/03.....	77
FIGURA 15-	ANIMAL Nº 2 DIA 20/08/03.....	78
FIGURA 16-	ANIMAL Nº 2 DIA 03/09/03.....	78
FIGURA 17-	ANIMAL Nº 7 DIA 22/09/04.....	78
FIGURA 18-	ANIMAL Nº 7 DIA 25/10/04.....	78
FIGURA 19-	ANIMAL Nº 9 DIA 01/04/05.....	78
FIGURA 20-	ANIMAL Nº 9 DIA 28/04/05.....	78

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO E ATRIBUIÇÃO DE ÍNDICES AOS ACHADOS HISTOLÓGICOS DE HEMATOXILINA EOSINA(HE)DA FERIDA EM COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE.....	56
TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DA FASE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO DE ACORDO COM O ESCORE FINAL DE CADA TRATAMENTO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE.....	56
TABELA 3 - MÉDIAS ESTIMADAS DE DIAS PARA CICATRIZAÇÃO USANDO-SE OS DIFERENTES TRATAMENTOS.....	57
TABELA 4 - TEMPO DE CICATRIZAÇÃO TOTAL DOS GRUPOS QUE RECEBERAM POMADA (TCCP) E DOS GRUPOS QUE NÃO RECEBERAM POMADA (TCSP).....	57
TABELA 5 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE NEUTRÓFILOS AOS SETE DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO.....	58
TABELA 6 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE NEUTRÓFILOS AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO..	58
TABELA 7 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DO TECIDO DE GRANULAÇÃO AOS 7 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO.....	58
TABELA 8 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DO TECIDO DE GRANULAÇÃO AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO.....	59
TABELA 9 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE FIBROSE AOS 7 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO.....	59
TABELA 10- ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE FIBROSE AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO.....	60
TABELA 11- ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS GRUPOS DE COELHOS TRATADOS COM AS DIFERENTES POMADAS FITOTERÁPICAS (TCCP) UTILIZANDO-SE O TESTE DE TUKEY.....	63

TABELA 12-	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS GRUPOS DE COELHOS TRATADOS COM SORO FISIOLÓGICO (TCSP) UTILIZANDO-SE O TESTE DE TUKEY.....	63
TABELA 13-	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS ANIMAIS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM POMADAS À BASE DE CALÊNDULA E ÓLEO DE GIRASSOL NA UNIVERSIDADE DO CONTESTADO <i>CAMPUS</i> CANOINHAS - 2003/2005.....	76

1 INTRODUÇÃO

A cicatrização é um processo orgânico de restauração de lesão induzida por agressão local e desde os mais remotos tempos pesquisam-se incessantemente fármacos que acelerem o processo cicatricial normal. A cicatrização de feridas consiste em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a repavimentação e reconstituição do tecido. Para a escolha do tratamento correto de uma ferida é necessário conhecer o processo de cicatrização da mesma. A cicatrização primária é aquela efetuada quando a ferida é classificada como limpa ou contaminada-limpa e não há grande perda tecidual e as bordas são então aproximadas por sutura realizada de forma asséptica. Uma ferida limpa é aquela criada cirurgicamente sob condições assépticas e uma ferida limpa-contaminada tem entre 0 e 6 horas e apresenta pouca contaminação. A cicatrização por segunda intenção ocorre no caso de feridas contaminadas ou quando existe grande perda tecidual com necessidade de restauração por tecido neoformado. A ferida contaminada apresenta debris celulares sem exsudato, com maior tempo de exposição à agentes contaminantes (6 a 12 horas) e as feridas sujas e infectadas são caracterizadas por processo infeccioso com presença de exsudato, tecidos desvitalizados, corpos estranhos e pus, e têm mais de 12 horas de duração (WALDRON; TREVOR, 1993, p. 264). Existem outros fatores que indicam a cicatrização por segunda intenção como o extenso comprometimento e desvitalização dos tecidos, o comprometimento das defesas teciduais locais, a presença de infecção grave, grandes defeitos cutâneos que impedem a oclusão primária e considerações de cunho financeiro. Embora o tempo de cicatrização seja prolongado e os resultados estéticos e funcionais possam não ser ideais, freqüentemente as feridas são tratadas por esse processo, com resultados favoráveis (WALDRON; TREVOR, 1993, p. 266).

As grandes mudanças ocorridas nas últimas décadas nos conceitos referentes à cicatrização têm mobilizado as indústrias a desenvolver e colocar no mercado produtos cada dia mais específicos que sejam eficazes e adequados a cada tipo de ferida em termos de custo/benefício (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 393).

Normalmente a proteção das feridas que cicatrizarão por segunda intenção é feita pelo uso de curativos artificiais que, basicamente, consistem de gaze impregnada com substâncias emolientes ou anti-sépticas. Vários estudos têm sido realizados no sentido de procurar encontrar uma substância que reduza os efeitos da contaminação e favoreça o processo cicatricial.

Considerando a preocupação em se oferecer alternativas para o aceleração do processo cicatricial este trabalho teve como propósito avaliar o efeito de dois fitoterápicos, calêndula (*Calendula officinalis*) e óleo de girassol (*Helianthus annuus*) sobre feridas que cicatrizaram por segunda intenção.

As plantas medicinais correspondem, incontestavelmente, às mais antigas armas empregadas no tratamento de enfermidades humanas e de animais. Etimologicamente fitoterapia significa tratamento por meio das plantas e o termo fitoterapia deriva de duas palavras gregas, a saber: *phyton*, que significa planta, e *therapeia*, que encerra a idéia de tratamento (OLIVEIRA; AKISUE, 1997, p. 157).

A *Calendula officinalis* é uma planta anual que se cultiva em todo o mundo e suas flores são utilizadas tanto para fins ornamentais como para a preparação de produtos nas indústrias farmacêuticas e cosméticas (VALDES; GARCIA, 1999, p. 188). Cultivada pelos egípcios, gregos, hindus e árabes, a calêndula cresceu em jardins europeus e desde então tem sido usada medicinalmente desde o século XII. Seu nome é originário do latim, *calends*, o primeiro dia de cada mês, porque é quando ela floresce. Devido ao fato de suas flores seguirem o sol (abrem pela manhã e fecham ao alvorecer), ela está ligada astrológicamente ao signo do verão, leão e então primeiramente foi utilizada para as conseqüências da exposição excessiva ao sol (KEMPER, 1999, p. 1). Pertence à família botânica *Asteraceae* (Compositae) e possui numerosas folhas simples, caule ramificado, flores linguladas de coloração amarelo-alaranjada e pétalas centrais tubulosas da mesma cor (CORRÊA *et al.*, 1994, p. 5) e o aparecimento regular de pétalas e folhas fortes contribui para a sua utilização freqüente (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66). Na medicina popular italiana a calêndula era usada como antipirética e antiinflamatória e chás eram usados em compressas para tratar conjuntivites ou em gargarejos para tratar faringites e estomatites (KEMPER, 1999, p. 2). Durante a guerra civil americana os médicos nos campos de batalha utilizavam suas

flores e folhas para tratar feridos (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66). Essa planta vem sendo amplamente utilizada com finalidade medicinal há séculos baseada somente em conhecimentos empíricos e, atualmente, após estudos realizados em grandes centros como a Alemanha, sua utilização vem sendo embasada em conhecimentos científicos. Todos os estudos apontam que os extratos aquosos das flores da *C. officinalis* apresentam as seguintes propriedades farmacológicas: cicatrizante, antiinflamatória, antibacteriana e tranqüilizante o que torna esta planta uma matéria prima de interesse para a indústria farmacêutica (VALDES; GARCIA, 1999, p. 189).

O girassol (*Helianthus annuus*) é uma planta originária do México e cresce bem na Europa central e na Rússia meridional, necessitando de muito sol e de umidade. As suas sementes possuem em seu óleo, ácido oléico e uma grande abundância de ácidos graxos não saturados, especialmente o ácido linoleico, que melhoram a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares após injúria tecidual (MARQUES *et al.*, 2004, p. 2).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a evolução clínica, aspectos microbiológicos e histopatológicos da aplicação cutânea de pomadas à base de calêndula e de óleo de girassol na cicatrização, por segunda intenção, de feridas cutâneas em pequenos animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

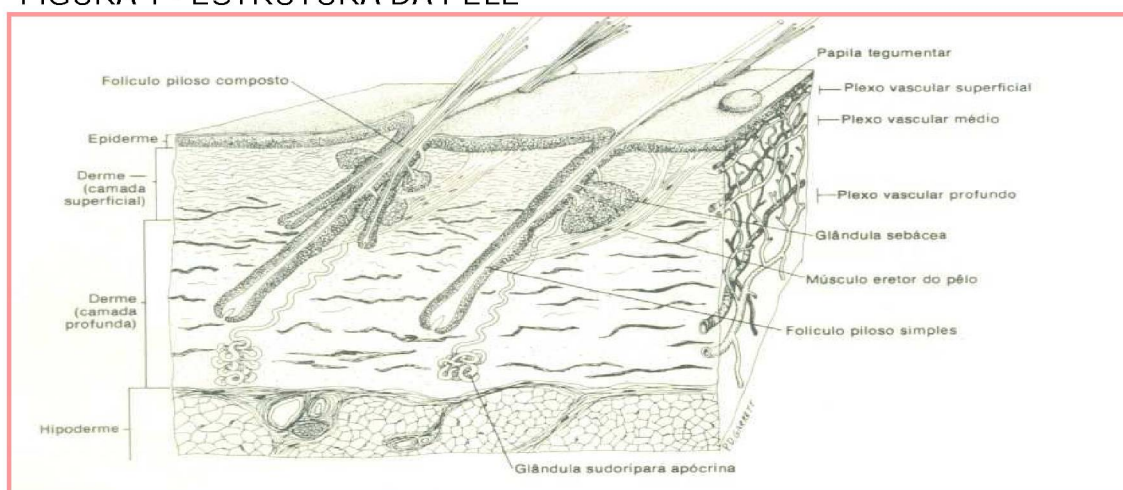
2.1 PELE

A pele recobre a superfície corporal e apresenta-se constituída por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme; abaixo e em continuidade com a derme está a hipoderme, que não faz parte da pele, apenas lhe serve de suporte e união com os órgãos subjacentes (figura 1). A pele é um dos maiores órgãos do corpo e pode atingir, no ser humano, 16% do peso corporal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999, p. 303), 24% do peso corporal de um cão filhote e 12% do peso corporal de um cão adulto (SLATTER, 1998, p. 323). Este tipo de epitélio é um envoltório impermeável e desse modo funciona como uma barreira seletiva entre o corpo e o meio externo, inibindo a entrada de microorganismos e toxinas enquanto previne a perda de fluídos, eletrólitos e calor (FITCH; SWAIM, 1995, p. 167). Embora a absorção não seja uma função principal do epitélio estratificado pavimentoso da pele, está bem estabelecido que muitas substâncias podem atravessar a barreira epidérmica (DELLMANN; BROWN; 1982, p. 360). A espessura e a estrutura da epiderme variam com o local estudado, sendo particularmente fina em áreas com pêlos abundantes e ligeiramente mais espessas em áreas sem muitos pêlos como nariz e coxins digitais (FOSSUM, 2002, p. 101; SLATTER, 1998, p. 324). A epiderme canina e felina é composta por cinco camadas: *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* e *stratum basal*. A maioria das epidermes, contudo, é composta de somente três dessas cinco camadas (*stratum corneum*, *stratum spinosum* e *stratum basal*), as outras duas camadas (i.e., *stratum lucidum* e *stratum granulosum*) estão localizados entre o *stratum corneum* e *stratum spinosum* em peles onde a queratinização é retardada (FITCH; SWAIM, 1995, p. 167), como por exemplo, em torno dos orifícios dos folículos pilosos (SLATTER, 1998, p. 323). O estrato lúcido nos animais, só é encontrado nas regiões desprovidas de pêlos como o plano nasal e as almofadas dos pés (DELLMANN; BROWN, 1982, p. 362). Esta é uma diferença primária entre a pele de cães e gatos e a pele humana (FITCH; SWAIM, 1995, p. 167). A epiderme contém células de Langerhans, que fazem parte do sistema imunológico, e são células que possuem receptores para o segmento Fc das imunoglobulinas e para o

fator C3 do complemento, são apresentadoras de antígenos podendo processar e acumular na sua superfície os antígenos cutâneos, apresentando-os aos linfócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999, p. 309). A epiderme é avascular, recebendo nutrição de um fluído que penetra a partir das camadas mais profundas e dos capilares dérmicos (FOSSUM, 2002, p. 101). A derme contém rede de capilares cutâneos, linfáticos, componentes nervosos, músculos eretores dos pêlos, folículos pilosos e estruturas glandulares derivadas do ectoderma. Consiste de fibras colágenas, reticulares e elásticas, circundadas por uma substância basal fundamental amorfa. Esta substância amorfa é composta de ácido hialurônico e sulfato de condroitina, e é o principal componente da derme. Noventa por cento das fibras dérmicas se compõem de colágeno. Fibroblastos, macrófagos, plasmócitos e mastócitos estão presentes por toda a derme, sendo mais numerosos na camada superficial. A derme de cães e gatos está dividida em duas camadas indistintas, o estrato papilar superficial e o estrato reticular profundo. O estrato papilar consiste de feixe de colágenos finos e densamente entrelaçados, com fibras elásticas e reticulares (SLATTER, 1998, p. 324), estas fibrilas de colágeno que se inserem na membrana basal e penetram profundamente na derme teriam a função de prender a derme à epiderme (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999, p. 309). O estrato reticular se compõe de feixe de colágeno intensamente entrelaçado, de natureza mais grosseira, e com menor número de elementos celulares e com fibras elásticas em maior número, responsáveis em parte, pela elasticidade da pele. Áreas em que a pele é menos flexível (cauda, orelhas, coxins digitais) apresentam feixes de colágeno mais espessos e mais compactados, com menor quantidade de fibras elásticas. As regiões cutâneas mais elásticas (axila, flanco, dorso do pescoço) possuem feixes de colágeno menores e mais frouxamente entrelaçados e nestas áreas as fibras elásticas são mais numerosas (SLATTER, 1998, p. 325). O colágeno representa 30% do total de proteínas do organismo e essa família de proteínas é produzida por diversos tipos celulares e se distingue pela composição bioquímica, características morfológicas, distribuição, funções e patologia. Inicialmente se admitia que a síntese de colágeno era restrita a um pequeno número de células, como fibroblastos, osteoblastos, odontoblastos e condroblastos, porém atualmente se sabe que essa atividade é muito

generalizada e que muitos tipos celulares produzem colágenos como as células musculares lisas, células endoteliais e células de Schwann.

FIGURA 1 - ESTRUTURA DA PELE



Fonte: DELMANN (1982, p.360)

Os principais aminoácidos encontrados no colágeno são glicina (33,5%), prolina (12%) e hidroxiprolina (10%). O colágeno contém dois aminoácidos que são característicos desta proteína: hidroxiprolina e hidroxilisina. A unidade protéica que se polimeriza para formar fibrilas colágenas é uma molécula alongada denominada de tropocolágeno, que mede 280 nm de comprimento por 1,5 nm de espessura. A molécula de tropocolágeno consiste em três cadeias polipeptídicas dispostas em hélice e as diferenças na estrutura química dessas cadeias são responsáveis pelos vários tipos de colágeno. As fibras elásticas distinguem-se facilmente das colágenas por serem mais delgadas e, portanto cedem facilmente à trações mínimas. O principal componente das fibras elásticas é a glicoproteína estrutural elastina e as principais células produtoras de elastina são os fibroblastos e as células musculares lisas dos vasos sanguíneos. O fibroblasto sintetiza colágeno, elastina, proteoglicanas e glicoproteínas estruturais. Há dois tipos extremos de fibroblastos, separados por tipos intermediários. A célula, em intensa atividade sintética, tem morfologia diferente do fibroblasto que já sintetizou muito e que se situa entre as fibras

por ele fabricadas. Geralmente, a célula mais ativa é designada de fibroblasto e a quiescente é conhecida como fibrócito. Havendo um estímulo adequado, como na cicatrização, o fibrócito pode voltar a sintetizar fibras, reassumindo a estrutura de fibroblasto. Na cicatrização de feridas aparece uma célula diferenciada chamada de miofibroblasto com característica própria e intermediária entre o fibroblasto e a célula muscular lisa. Essa célula tem a morfologia de fibroblasto, mas contém maior quantidade de actina e de miosina e os miofibroblastos participam do fechamento dos ferimentos pela contração da cicatriz formada. No tecido conjuntivo adulto os fibroblastos não se dividem com frequência, entrando em mitose apenas quando ocorre uma solicitação, como por exemplo, nas lesões do tecido conjuntivo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999, p. 81).

2.2 FERIDA

Ferida é uma palavra de origem latina (*ferire*) e representa a separação dos tecidos do corpo ou qualquer lesão tecidual, seja epitelial, mucosas ou órgãos com prejuízo de suas funções básicas. As feridas podem ser produzidas por fatores extrínsecos como a incisão cirúrgica e as lesões acidentais, corte ou trauma, ou por fatores intrínsecos, como aquelas produzidas por infecção, e as úlceras crônicas, causadas por alterações vasculares, defeitos metabólicos ou neoplasias (CENTRE FOR MEDICAL EDUCATION, 1994, p. 100)

Uma ferida é uma lesão caracterizada pela ruptura da continuidade normal da estrutura do corpo. Os cuidados com as feridas são conhecidos desde a antiguidade, como é relatado no papiro cirúrgico de Edwin Smith, datado de 1.700 a.C., onde este documento descreve o tratamento que cirurgiões egípcios aplicavam em feridas, que consistia na combinação de mel e unguento aplicados diariamente na lesão com ataduras de pano fino (HADDAD *et al.*, 1983, p. 152). Este documento constitui no mais antigo documento cirúrgico conhecido e se destaca por suas orientações sobre o tratamento das infecções (SOUZA FILHO *et al.*, 1997, p. 169).

Estudiosos mencionam que desde tempos remotos diversos produtos de origem animal, vegetal e mineral têm sido largamente usados na terapêutica das feridas. O

papiro de Elbers, referente ao ano de 1.500 a.C., que se encontra na Alemanha, na Universidade de Leipzig, recomenda manter as bordas das feridas unidas/aproximadas por meio de bandagens de linho embebidas em mirra e mel e removidas/retiradas após quatro dias (DEALEY, 2001, p. 49). O procedimento místico e doença como castigo divinos são também registrados no papiro. Ainda, esta civilização possuía um livro que descrevia o tratamento para mais de 50 lesões traumáticas, como o uso de óleos vegetais, oclusão das feridas com cataplasmas ou faixas de algodão, hemostasia com carne fresca, papa com pão para lesões infecciosas e algumas ervas com a finalidade de acelerar a cicatrização. Os egípcios sabiam e julgavam fundamental o equilíbrio dos líquidos pelo corpo, o que implicava no bem estar total do organismo (UTYAMA, 2003, p. 2).

Hipócrates (460-377 a.C) criou a base da medicina científica com ênfase na observação cuidadosa. Em geral, preconizava a manutenção das feridas limpas e secas. Como na civilização egípcia, utilizavam óleos vegetais (rícino, oliva), ervas medicinais, mel, acrescidos de leite, banhas, secreção de caramujo e vinho. Recomendava água tépida, vinho para limpar a ferida e para assepsia o vinagre. Sugeria a aplicação de emplastos ou cataplasmas em feridas com indício de inflamação para amaciar os tecidos e permitir a drenagem de pus (UTYAMA, 2003, p. 3).

Galeno (129-199 d.C) que viveu na época do Império Romano, como médico dos gladiadores, observou que as feridas recentes extensas, quando lavadas com vinho e fechadas com fio de linho, curavam logo sem formação de pus. Esta teoria passou a ser conhecida como "teoria do pus louvável", que por muitos era considerada benéfica, fazendo pensar que acelerava a cicatrização (WHIPLLE, 1961, p. 20).

No período medieval a bruxaria assume importante papel no tratamento de feridas, associando preces, plantas medicinais, teias de aranha, ovo e cauterização com óleo quente. A partir do século XI, da era medieval, os padres foram proibidos pela Igreja de desenvolverem atividades que envolviam contato com sangue humano, assim surge a figura do barbeiro-cirurgião. Com o passar dos tempos os barbeiros saíram dos muros do monastério para curar nos feudos e nos povoados. (UTYAMA, 2003, p. 4).

Celsius fez a compilação histórica e detalhada da prática médica, desde a época de Hipócrates até o ano de 100 d.C. Este estudioso classificou os tipos das feridas, os tratamentos, as técnicas de debridamento e descreveu os quatro sinais clássicos da inflamação, tal como, dor, calor, rubor e edema. Ainda, preconizou a limpeza e a remoção de corpos estranhos antes do fechamento primário de lesões por meio de sutura (DEALEY, 2001, p. 49).

Ainda, na época medieval, a "spezieria", considerada a farmácia de manipulação na atualidade, preparava produtos naturais provenientes de ervas, venenos ou pele de cobras. Na farmacopéia medieval, o óleo de oliva, era empregado no tratamento de feridas e úlceras, misturado com vinho. No final do século XVI, Ambroise Pare, passou a defender o princípio da intervenção mínima, afirmando que o processo de cicatrização ocorreria naturalmente e ainda verificou que com a instilação de terebentina em feridas por arma de fogo obtinha-se uma cicatrização melhor do que a produzida com auxílio de óleo fervente (UTYAMA, 2003, p. 4).

No final do século XIX e início do século XX, Halsted e Carrel, mostraram a importância da limpeza da ferida por meio de debridamento meticuloso e a possibilidade de aproximação das bordas por meio de sutura. Por outro lado, Lister, Pasteur e Semmelweis, mudaram inteiramente o panorama da área de saúde neste século, demonstrando a importância de controle da infecção por meio da limpeza, higienização, anti-sepsia, desinfecção e esterilização de instrumentos cirúrgicos (FERRAZ, 1982, p. 2).

Na I Guerra Mundial, os feridos tinham que esperar por vários dias para receberem um simples curativo, assim sendo, muitos ferimentos infeccionavam e gangrenavam. Com esta catástrofe, foram criados anti-sépticos como Eusol (Edinburgh University Solution of Lime), solução de ácido bórico com alvejante e solução de Dakin, para resolver o problema da infecção na úlcera das pernas (UTYAMA, 2003, p. 5).

Em 1928, a descoberta da Penicilina por Fleming, revolucionou a terapêutica de feridas infectadas, considerando sua utilização clínica em fevereiro de 1941 na cidade de Oxford, e a sua produção em escala industrial a partir de 1942. Na época, julgou-se essa droga miraculosa para controle bacteriano, no entanto, o aparecimento de

bactérias resistentes acabou desencantando a maioria dos adeptos do uso deste fármaco (UTYAMA, 2003, p. 7).

DEALEY (2001, p. 50) afirmou que por milhares de anos, tem-se aplicado substâncias naturais para ajudar na cicatrização de feridas. Ainda hoje o cuidado com feridas é realizado de maneira ritualística, algumas vezes sem fundamentação científica. Alertou para as desvantagens desse ritual e explicou que o curativo não significa simples cobertura. RIJSWIJK (2003, p. 23) explicou que a palavra curativo, deriva do francês *drecie* que literalmente significa, fazer reto, fazer correto, para colocar em ordem correta.

No entanto, na década de 1960, um novo conceito no cuidado com a ferida foi introduzido, ou seja, a manutenção do leito da ferida limpo e úmido acelerava a cicatrização. O estudo realizado por WINTER (1962, p. 293), utilizando modelo animal, verificou que a epitelização foi duas vezes mais rápida nas feridas cobertas. Posteriormente, EAGLSTEIN; MERTEZ (1981, p. 150) e DEALEY (2001, p. 50) verificaram a diminuição da dor local com curativo úmido. Os mesmos estudiosos detectaram que os processos autolíticos aumentavam no meio úmido, provocando a lise dos tecidos necróticos, iniciando a revolução dos curativos. UTYAMA (2003, p. 7), revisou e listou os tipos de curativos com base na farmacopéia Britânica, observando que de 1923 a 1980, poucas mudanças foram registradas a respeito. Ressaltou que o curativo era feito sempre com os materiais que estivessem à mão, com gazes, chumaços de lã de algodão, gaze impregnada, fitas de gaze e bandagens com medicamentos.

Ainda os mesmos estudiosos esclarecem que nas décadas passadas uma variedade de substâncias químicas foram utilizadas no tratamento de feridas, sem qualquer fundamentação científica. Muitos escolhiam os produtos para aplicação em feridas sem questionar o porque de se usar este ou aquele produto, geralmente a escolha era feita sem base científica.

Atualmente é amplamente reconhecida que, para estabelecer o tratamento adequado das feridas infectadas é necessária a identificação do agente etiológico. Em suma, o produto de escolha para o tratamento de feridas deve apresentar atividade

antimicrobiana, contra o agente infectante, e conseqüentemente, contribuir para a cicatrização da lesão (BAJAY *et al.*, 1999, p. 28).

Com a evolução da Medicina, surgiram miríades de substâncias que tinham o crédito de ajudar no processo de cicatrização. Algumas permaneceram com este crédito, outras não, daí vê-se a necessidade de que qualquer substância que preconize esta ajuda seja submetida a estudos experimentalmente controlados.

Um ferimento pode causar lesão às estruturas cutâneas superficiais e à estruturas subjacentes da pele. A tolerância à lesão varia com o tipo de tecido. Em cães e gatos, a pele tem excelente tolerância às lesões devido à sua vascularização e elasticidade (SLATTER, 1998, p. 334). As feridas são divididas em duas categorias: acidentais e cirúrgicas. As feridas acidentais são aquelas resultantes da ação de um agente físico do meio exterior e são de origens diversas como, por exemplo: ferida por acidente de carro, por chute, por mordedura, por arma de fogo e muitos outros. As feridas cirúrgicas compreendem não só aquelas efetuadas através de uma intervenção cirúrgica mas também relacionam-se com aquelas que resultam de uma ação terapêutica: injeção, punção, biópsia, debridamento, tatuagem e outros (REMY, 1994, p 2). As feridas também podem ser classificadas por tempo de duração e grau de contaminação. Feridas limpas são aquelas criadas cirurgicamente, sob condições assépticas. Uma ferida limpa-contaminada tem entre 0 e 6 horas e apresenta pouca contaminação, que pode ser removida com manejo adequado. A ferida contaminada apresenta debris celulares sem exsudato, com maior tempo de exposição (6 a 12 horas) e geralmente decorre de mordeduras e atropelamento. Já as feridas sujas e infectadas são caracterizadas por processo infeccioso com presença de exsudato, tecidos devitalizados, corpos estranhos e pus, e têm mais de 12 horas de duração (PEREIRA; ARIAS, 2002, p. 34). Em termos simples, os ferimentos podem ser abertos e fechados. Ferimentos abertos são as lacerações ou perdas de pele e os ferimentos fechados são as lesões por esmagamento ou contusão. As feridas abertas, pela etiologia, são classificadas em: abrasão (lesão à pele, consistindo da perda da epiderme e parte da derme), avulsão (laceração do tecido), incisão (causada por objeto cortante onde as bordas da ferida são regulares e ocorre mínimo traumatismo tecidual nos tecidos vizinhos), laceração (ferida irregular causada pelo rompimento dos tecidos causando

lesão variável ao tecido superficial e profundo) e finalmente ferimento por punção (causada por um projétil ou objeto pontiagudo com lesão superficial mínima, podendo ocorrer lesão às estruturas mais profundas) (WALDROM; TREVOR, 1993, p. 269). Os ferimentos com menos de 6 a 8 horas, com traumatismo e contaminação mínimos devem ser tratados por meio de lavagem, debridamento e fechamento primário; os ferimentos penetrantes não devem ser aproximados primariamente sem uma exploração cirúrgica; os ferimentos intensamente traumatizados e contaminados, aqueles com mais de 6 a 8 horas ou os infectados devem ser tratados como ferimentos abertos para permitir debridamento e redução do número bacteriano. A maior parte das lesões de desenlramento dos membros dos cães e gatos cicatriza bem com tratamento adequado do ferimento e freqüentemente não se torna necessário um enxerto (FOSSUM, 2002, p. 105)

A inflamação é um pré-requisito para o reparo da ferida, evidenciado pelo papel das plaquetas e dos macrófagos (PEREIRA; ARIAS, 2002, p. 34). A inflamação é a resposta dos tecidos à presença de microorganismos ou à uma lesão. É um mecanismo protetor vital, já que corresponde ao meio pelo qual as células fagocíticas e as moléculas de defesa, tais como os anticorpos e o complemento, ganham acesso aos locais de invasão microbiana ou de danos teciduais. A inflamação proporciona um meio através do qual os mecanismos-chave protetores são focalizados numa determinada região, portanto, localiza e elimina os invasores e ajuda a iniciar o reparo do dano tecidual. A inflamação aguda desenvolve-se 1 hora após o dano tecidual, apresentando os sinais de calor, vermelhidão, inchaço, dor e perda de função. Todos esses sinais resultam de alterações nos vasos sanguíneos pequenos, pois logo após a lesão ocorre uma constrição transitória das artérias locais, seguidas imediatamente pela dilatação de todos os pequenos vasos sanguíneos, na área danificada, como resultado aumenta o fluxo de sangue para o tecido lesado e quando os vasos se dilatam, aumenta-se a sua permeabilidade, de forma que o fluído se movimenta do sangue para os tecidos, nos quais provoca edema e aumento de volume. Ao mesmo tempo em que ocorrem essas mudanças no sangue, acontecem as respostas celulares. As mudanças nos vasos sanguíneos permitem aos neutrófilos e monócitos aderirem às células endoteliais que revestem os pequenos vasos sanguíneos (arteríolas, vênulas e capilares). Se os vasos

forem danificados, então as plaquetas também podem se ligar e liberar fatores vasoativos e de coagulação. Após aderirem às paredes dos vasos, os leucócitos emigram para o interior dos tecidos adjacentes, pela compressão através de fendas endoteliais (GABAY; KUSCHNER, 1999, p. 448). Os leucócitos aderem ao epitélio vascular, inserem seus pseudópodos entre as células e se comprimem entre as células endoteliais e a membrana basal, em seguida eles se movem no interior do fluido tecidual sob influência de moléculas quimiotáticas. Pelo fato dos neutrófilos serem as células mais móveis de todos os leucócitos sanguíneos, são os primeiros a chegar ao tecido danificado e o primeiro passo na emigração dos neutrófilos é a aderência às paredes dos vasos pequenos. Normalmente os neutrófilos flutuam livremente no sangue e não se ligam às células endoteliais e a ligação resulta quando as moléculas de aderência são expressas pelas células endoteliais. Essa expressão é desencadeada por produtos bacterianos, tais como lipopolissacarídeos ou por moléculas produzidas pelos tecidos danificados, como trombina, histamina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina- 1 (IL-1). Essas moléculas fazem com que as células endoteliais expressem uma glicoproteína chamada de selectina P. A selectina é normalmente armazenada dentro dos grânulos, mas é translocada para a superfície celular dentro de minutos após as células serem estimuladas. A selectina P pode se ligar às cadeias laterais de carboidratos em uma proteína de superfície presente nos neutrófilos denominada de selectina L. Essa adesão é transitória em virtude da rápida liberação de selectina P da superfície do neutrófilo. Como resultado os neutrófilos não se ligam firmemente, mas se movem gradualmente, rolando ao longo das superfícies das células endoteliais perdendo a velocidade até parar por completo. À medida que os neutrófilos rolam ao longo da superfície endotelial, ocorre o segundo estágio de adesão. Um lipídeo denominado fator ativador plaquetário (PAF), secretado pelas células endoteliais, ativa os neutrófilos circulantes e como resultado ocorre um aumento da expressão da integrina na superfície do neutrófilo. Essa ligação da integrina faz com que o neutrófilo chegue a uma parada completa e se ligue firmemente às células endoteliais apesar da força de separação do fluxo sanguíneo e uma vez que os neutrófilos se liguem firmemente eles inserem seus pseudópodos entre as células endoteliais e migram para fora do vaso sanguíneo no interior dos espaços teciduais sob

influência de moléculas quimiotáticas. Uma das mais importantes moléculas quimiotáticas produzidas durante a inflamação aguda é um peptídeo pequeno originário do sistema de complemento, o C5a. Outras proteínas que apresentam atividade quimiotática são denominadas de quimiocinas. As quimiocinas, em sua maior parte, são produzidas nos tecidos inflamados ou lesados e fornecem informação direcional para o movimento dos leucócitos na inflamação e no deslocamento nos tecidos. Uma vez alcançado o sítio de dano tecidual ou invasão, os neutrófilos fagocitam e destroem o material estranho e grande parte deles morre após esse procedimento e são então removidos pelos macrófagos (TIZARD, 2002, p. 42). Quando o fluido escapa da corrente sanguínea para o interior dos tecidos, três cascatas de enzimas são ativadas: o sistema de complemento, o sistema de coagulação e o sistema fibrinolítico. O sistema de coagulação ativado leva a uma série de reações enzimáticas e como resultado forma-se uma grande quantidade de trombina, a principal enzima coagulatória. A trombina age no fibrinogênio, no fluido tecidual e no plasma, para produzir fios de fibrina insolúveis. A fibrina é, portanto, depositada nos tecidos inflamados e capilares, formando uma barreira efetiva para o alastramento da infecção. A ativação da cascata de coagulação também inicia o sistema fibrinolítico, isso leva à ativação do ativador de plasminogênio que, por sua vez gera plasmina, uma potente enzima fibrinolítica. Na destruição da fibrina a plasmina libera os fragmentos de peptídeos que são quimiotáticos para os neutrófilos (STROM; THOMSEN, 1990, p. 210). A adesão de monócitos às células endoteliais é mediada por processos semelhantes aos que afetam os neutrófilos, e eles começam a chegar várias horas após os neutrófilos terem atingido um foco inflamatório. Os monócitos são atraídos por muitas das mesmas moléculas que atraem os neutrófilos: pelo colágeno, elastina e fibronectina que quebram os produtos e pelas quimiocinas. A fibronectina e a laminina são glicoproteínas adesivas do conjuntivo, biologicamente importantes. A fibronectina representa uma família de glicoproteínas, encontradas no plasma, com sítios de aderência para células, colágeno e glicosaminoglicanas. Essa aderência torna possível a migração das células, que só pode ser feita sobre um substrato, e a fixação das células em locais determinados (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999, p. 91). A fibronectina possui profundos efeitos na cicatrização de feridas, incluindo a formação de substrato para migração e crescimento

de células durante o desenvolvimento e organização do tecido de granulação e também durante a remodelação e síntese de matriz de tecido conjuntivo. A fibronectina é secretada por uma variedade de células incluindo fibroblastos, células endoteliais e hepatócitos (GRINNEL *et al.*, 1981, p. 181).

Após terem atingido os tecidos, os monócitos são ativados e não só eliminarão quaisquer bactérias invasoras como também fagocitarão e destruirão as células e os tecidos danificados. Os macrófagos liberam as collagenases e as elastases que destroem diretamente o tecido conjuntivo, conseqüentemente os macrófagos primeiro "amaciam" a matriz de tecido conjuntivo local. Ao liberarem IL-1, os macrófagos atraem e ativam fibroblastos. A IL-1 promove a proliferação de fibroblastos e estimula a síntese de colágeno exigido no reparo de qualquer dano tecidual. O colágeno é depositado por toda a lesão e é gradualmente remodelado por várias semanas ou meses à medida que a área retorna ao normal. Além disso, a redução de pressão de oxigênio no meio de um ferimento estimula os macrófagos a secretar as moléculas que promovem o crescimento de novos vasos sanguíneos. Uma vez que o nível de oxigênio seja restaurado ao normal, cessa-se a formação de novos vasos sanguíneos. Se o material ou os microorganismos não puderem ser removidos o processo inflamatório pode persistir e nesses casos a persistência do agente irritante provoca um aporte contínuo de novos macrófagos e fibroblastos e uma deposição excessiva de colágeno nos tecidos afetados. A lesão que se desenvolve dessa maneira é conhecida como granuloma. Os granulomas são compostos de tecidos de granulação, que é um acúmulo de macrófagos, fibroblastos, tecido conjuntivo frouxo e novos vasos sanguíneos. O termo tecido de granulação é derivado da aparência granular desse tecido quando cortado. Os grânulos são, na verdade, novos vasos sanguíneos (TIZARD, 2002, p. 45).

2.3 CICATRIZAÇÃO

A cicatrização de feridas consiste em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a repavimentação e reconstituição do tecido. Tal evento é um processo dinâmico que envolve fenômenos

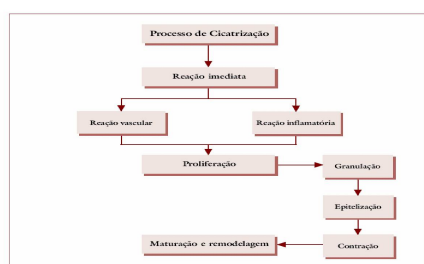
bioquímicos e fisiológicos que se comportam de forma harmoniosa a fim de garantir a restauração tissular (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 394). Diante de uma ferida em cicatrização, a atitude médica tem sido permitir que esses fenômenos promovam a reparação, apenas minimizando os fatores que comprometem sua efetividade. Apenas recentemente, graças às aquisições de conhecimentos em fisiologia, bioquímica e nutrição, está surgindo um novo período no qual se pretende interferir na biologia molecular, influenciando a síntese de substâncias responsáveis pelos fenômenos cicatriciais (CORSI *et al.*, 1995, p. 47). Uma abrangente compreensão do processo normal de cicatrização de feridas, e a consideração dos fatores que podem afetar adversamente sua cicatrização são instrumentos necessários ao serem estudadas as opções terapêuticas para as feridas cutâneas (SLATTER, 1998, p. 336). De um modo geral, o processo de cicatrização é devido a um mecanismo competitivo entre a síntese e a lise de colágeno. Assim é que, qualquer fator que aumente a lise ou faça diminuir a síntese do colágeno pode concorrer para a alteração da cicatrização. Os animais idosos tendem a cicatrizar lentamente, talvez em decorrência de doenças intercorrentes ou debilitação (FOSSUM, 2002, p. 104) e fisiologicamente diminuem em intensidade e velocidade quase todas as fases da cicatrização, principalmente a epitelização (MODOLIN; BEVILACQUA, 1988, p. 133). Os animais desnutridos e aqueles com concentrações séricas protéicas abaixo de 1,5 a 2 mg/dL podem apresentar retardo na cicatrização e diminuição na força de contração dos ferimentos (FOSSUM, 2002, p. 104), todos os estados de desnutrição, mormente aqueles de instalação rápida, levando a uma queda de peso corpóreo, vão determinar alterações no processo de síntese protéica na cicatriz, além de poder estimular simultaneamente uma maior lise de colágeno. Experimentalmente comprovou-se que a desnutrição protéica retarda a contração das feridas abertas por alteração do substrato morfológico responsável pela reparação; todavia, essa situação reverte-se rapidamente à normalidade pela introdução de dieta com níveis protéicos adequados (MODOLIN *et al.*, 1985, p. 126). A hepatopatia pode causar deficiências de fatores de coagulação (FOSSUM, 2002, p. 104) e o aumento dos níveis de uréia *in vitro* acarreta uma quebra da estrutura helicoidal do colágeno com precipitação das proteínas componentes da fibra (MODOLIN; BEVILACQUA, 1988, p. 135). O hiperadrenocorticismismo retarda a

cicatrização de ferimentos, devido ao excesso de glicocorticóides circulantes (FOSSUM, 2002, p. 104). Os esteróides antiinflamatórios reduzem a força tênsil das feridas fechadas, diminuem a produção de colágeno reduzem a velocidade de epitelização, a neovascularização e inibem profundamente a contração da ferida, suprimem ainda a inflamação, incluindo o aparecimento de macrófagos na área lesada (CORSI *et al.*, 1995, p. 50). O retardo na cicatrização se faz nitidamente quando os corticóides são administrados durante os primeiros três ou quatro dias após a incisão ou ferimento. Após esta fase, sua ação se faz sentir de forma menos intensa, fixando-se ao ribossoma e impedindo a síntese do colágeno. Apenas a contração pode ser paralisada pelos esteróides em qualquer época e pacientes submetidos à corticoterapia prolongada são mais suscetíveis a infecções, podendo também acentuar a lise do colágeno (OLIVER, 1987, p. 572). A cicatrização depende do suprimento sangüíneo, que carrega oxigênio e substratos metabólicos para as células. Um prejuízo no suprimento sangüíneo devido a traumatismos, ataduras justas ou um movimento do ferimento retarda a cicatrização. Os macrófagos resistem à hipóxia, mas a epitelização e a síntese de proteínas fibroblásticas dependem de oxigênio (FOSSUM, 2002, p. 104). Qualquer diminuição ulterior da pressão parcial de oxigênio terá um efeito deletério, pelo fato da prolina e lisina não serem hidroxiladas, impedindo assim as fases subseqüentes da síntese protéica (KNIGHTON; FIEGEL, 1989, p. 1109). A tensão de oxigênio no tecido é importante para que haja resistência a infecção e o mecanismo dessa ação é através do sistema imunológico inespecífico, o oxigênio é necessário para a destruição das bactérias fagocitadas pelos granulócitos. Pacientes anêmicos ou com problemas ventilatórios têm retardo na cicatrização de uma ferida. A hipóxia, mesmo que temporária, pode resultar em formação de um colágeno menos estável, com produção de fibras de menor força mecânica (JONSSON *et al.*, 1991, p. 607).

Materiais estranhos em ferimentos, tais como sujeira, resíduos, fios de sutura e implantes podem causar intensa reação inflamatória que interfere na cicatrização normal. A liberação de enzimas destinadas a degradar corpos estranhos destrói a matriz do ferimento, prolonga a fase inflamatória e retarda a fase fibroblástica do reparo tecidual (FOSSUM, 2002, p. 104) e geralmente ocorre uma síntese patológica do colágeno, cujas fibrilas dispõem-se desordenadamente (CORSI *et al.*, 1995, p. 51). A

infecção do ferimento interfere na fase de reparo da cicatrização. Os tecidos contaminados ficarão infectados se bactérias invasivas se multiplicarem para 100.000 microorganismos por grama de tecido (FOSSUM, 2002, p. 104; SLATTER, 1998, p. 335). Inflamação e infecção são as causas mais importantes de lise excessiva de colágeno, alterando o equilíbrio mencionado e impedindo a união das bordas das feridas. As bactérias ativam a via alternativa do complemento exagerando e prolongando a fase inflamatória, elaboram toxinas e proteases que causam danos celulares diretos, competem pelo oxigênio e nutrientes levando à hipóxia que causa aumento do ácido lático estimulando a liberação de enzimas proteolíticas pelas células inflamatórias. Através desse mecanismo, um número limiar de 100.000 bactérias por grama de tecido ou mais, impede que ocorram os fenômenos de fibroplasia e maturação (HUNT, 1988, p. 1266). KUMAR *et al.*, (1992, p. 302) ressaltaram que a infecção representa a causa mais importante de retardo na cicatrização, uma vez que estimula os leucócitos a liberar lisozimas. Vale explicar que esta enzima destrói o colágeno existente. Ainda, acresce-se o fato de que os microorganismos invasores captam o oxigênio e nutrientes necessários à cicatrização, podendo estender a infecção aos tecidos adjacentes, à corrente sanguínea e com isso podendo desencadear a septicemia e até a morte, caso não tratada. Por outro lado, LEVENSON *et al.*(1983, p. 318) demonstraram em trabalhos experimentais que quando a ferida é infectada por certos tipos específicos de bactérias, aumenta o ganho de resistência e acelera o processo de cicatrização. A infecção, mesmo que não no local da ferida, compromete a cicatrização, pois causa uma depleção nutricional e freqüentemente, diminuição da ingestão alimentar (GREENHALGH; GAMELLI, 1987, p. 310).

FIGURA 2 – PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO



Fonte – Cadernos de Reabilitação em Hanseníase (Brasil, 2002)

Existem autores como MANDELBAUM *et al.* (2003, p.394) que consideram três estágios no processo de cicatrização (Figura 2) inicialmente um estágio inflamatório, seguido por um de proliferação e finalizando com o reparo em um estágio de remodelação. Outros autores (FAZIO *et al.*, 2000, p. 23) classificam de uma forma mais complexa dividindo o processo em cinco fases principais: coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelação e outros (FOSSUM, 2002, p. 102) consideram quatro os estágios da cicatrização: inflamação, debridamento, reparo e maturação. Em um determinado período de tempo as fases coincidem e acontecem simultaneamente, permitindo assim o sucesso da cicatrização. A fase de coagulação tem início imediato após o surgimento da ferida e essa fase depende da atividade plaquetária e da cascata de coagulação. A hemorragia limpa e preenche os ferimentos imediatamente após a lesão. Os vasos sanguíneos se contraem por cinco a dez minutos para limitar a hemorragia, mas depois se dilatam e escoam fibrinogênio e elementos de coagulação pelos ferimentos. O mecanismo de coagulação extrínseco é ativado pela tromboplastina liberada pelas células lesionadas. A fibrina e os transudatos plasmáticos preenchem os ferimentos e tampam os vasos linfáticos, localizando a inflamação e "colando" as bordas do ferimento (FOSSUM, 2002, p. 102) e a formação do coágulo serve não apenas para coaptar as bordas das feridas, mas também para cruzar a fibronectina, oferecendo uma matriz provisória, em que fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos possam ingressar na ferida (GRINNELL *et al.*, 1981, p. 181). Quando o coágulo seca formam - se crostas que protegem o ferimento evitando hemorragias adicionais e permitindo que a cicatrização progrida por baixo de sua superfície (FOSSUM, 2002, p. 102). A fase inflamatória está intimamente ligada à fase anterior e a inflamação depende, além de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos. Os PMN chegam no momento da injúria tissular e ficam por um período que varia de três a cinco dias e são responsáveis pela fagocitose das bactérias. O macrófago é a célula mais importante dessa fase e permanece do terceiro ao décimo dia e fagocita bactérias, debrida corpos estranhos além de direcionar o desenvolvimento de tecido de granulação (DIEGELMANN *et al.*, 1981, p. 107). Fatores quimiotáticos (complemento, fragmentos de colágeno, endotoxinas bacterianas, produtos celulares inflamatórios)

direcionam os macrófagos para o tecido lesionado. Os macrófagos também recrutam células mesenquimatosas, estimulam a angiogênese e modulam a produção de matriz dentro dos ferimentos. Os linfócitos aparecem mais tarde (FOSSUM, 2002, p. 102) em aproximadamente uma semana (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 400) e eles secretam fatores solúveis que podem estimular ou inibir a migração e a síntese protéica de outras células; no entanto eles geralmente melhoram a qualidade e a velocidade do reparo tecidual (FOSSUM, 2002, p. 102). Além das células inflamatórias e dos mediadores químicos a fase inflamatória conta com o importante papel da fibronectina que adere simultaneamente à fibrina, ao colágeno e a outros tipos de células, funcionando como uma "cola" para consolidar o coágulo de fibrina, as células e os componentes da matriz (GRINNELL *et al.*, 1981, p. 183).

A fase de proliferação é subdividida em três subfases e é responsável pelo "fechamento" da lesão propriamente dita. A primeira das fases da proliferação é a reepitelização, e faz-se a migração de queratinócitos não danificados das bordas da ferida e dos anexos epiteliais, quando a ferida é de espessura parcial, e apenas das margens nas de espessura total. Fatores de crescimento são os prováveis responsáveis pelos aumentos das mitoses e hiperplasia do epitélio e sabe-se que o plano de movimento dos queratinócitos é determinado também pelo conteúdo de água no leito da ferida, ou seja, feridas superficiais abertas e ressecadas reepitelizam mais lentamente do que as ocluídas (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 398). A segunda fase da proliferação inclui a fibroplasia e a formação da matriz, que é extremamente importante na formação do tecido de granulação. A formação do tecido de granulação depende do fibroblasto, célula crítica na formação da matriz. Os macrófagos estimulam o DNA e a proliferação de fibroblastos, além do que, um teor de oxigênio tecidual de 20mmHg e ligeira acidez também estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. Os fibroblastos se originam de células mesenquimatosas diferenciadas no tecido conjuntivo circundante e migram para os ferimentos ao longo dos fios de fibrina no coágulo de fibrina e invadem os ferimentos para sintetizar e depositar colágeno, elastina e proteoglicanos que amadurecem no tecido fibroso (MANDELBAUM, 2003, p. 397; FOSSUM, 2002, p. 102). A orientação é inicialmente casual, mas depois de cinco dias, a tensão nos ferimentos faz com que fibroblastos, fibras de capilares se orientem

paralelamente à incisão ou à margem do ferimento e a fibrina do ferimento desaparece à medida que se deposita colágeno. A quantidade de colágeno atinge o máximo em duas a três semanas após a lesão e à medida que o teor de colágeno aumenta nos ferimentos o número de fibroblastos e a velocidade e síntese de colágeno diminuem, marcando o final do estágio. A fase fibroblástica da cicatrização dura duas a quatro semanas, dependendo da natureza do ferimento e se os macrófagos ficarem ausentes, a migração de fibroblastos irá se atrasar e conseqüentemente a produção de colágeno também (FOSSUM, 2002, p. 102). A última fase da proliferação é a angiogênese, essencial para o suprimento de oxigênio e nutrientes para a cicatrização. Nos animais vivos, as células endoteliais formam novos capilares aonde houver necessidade. Quando as células nos tecidos são privadas de oxigênio, eles liberam fatores angiogênicos que induzem a formação de novos capilares. Provavelmente, por esta razão, aproximadamente todas as células num vertebrado estão localizadas à 50 μ m de um capilar. De forma semelhante, depois de um ferimento, uma explosão de crescimento capilar é estimulada na vizinhança do tecido danificado. As células endoteliais invasoras devem responder a um sinal produzido pelo tecido que requer suprimento de sangue. A resposta das células endoteliais inclui pelo menos quatro componentes. Primeiro, as células devem romper a lâmina basal que circunda um vaso sanguíneo existente; mostrou-se que as células endoteliais produzem proteases durante a angiogênese, que as capacitam a digerir o seu caminho através da lâmina basal do capilar. Segundo as células endoteliais devem mover-se em direção à fonte do sinal. Terceiro, elas devem proliferar. Quarto, elas devem formar tubos (ALBERTS *et al.*, 1994, p. 1153). Resumindo, inicialmente as células endoteliais migram para a área ferida e a seguir ocorre proliferação dessas células. Os capilares invadem os ferimentos atrás dos fibroblastos migrantes e os capilares novos aumentam a tensão de oxigênio nos ferimentos, o que aumenta a fibroplasia. (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 394). Existem fatores de crescimento que podem evocar juntos todos os quatro componentes da resposta angiogênica. O mais importante entre esses fatores é uma proteína conhecida como VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) um parente distante do PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas). Este atua seletivamente sobre as células endoteliais para estimular a angiogênese. Outros fatores de crescimento,

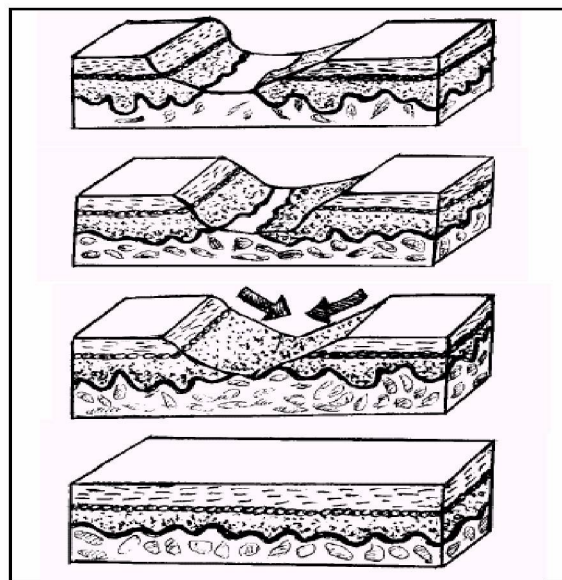
incluindo alguns membros da família do fator de crescimento de fibroblasto também estimulam a angiogênese (ALBERTS *et al.*, 1994, p. 1154).

A drenagem linfática dos ferimentos é ruim durante a cicatrização inicial e a combinação de capilares novos, fibroblastos e tecido fibroso forma um tecido de granulação carnosos e vermelho brilhante entre três a cinco dias após a lesão. O tecido de granulação é formado em cada borda do ferimento na velocidade de 0,4 a 1 mm/dia e o tecido de granulação não saudável fica branco e apresenta alto teor de tecido fibroso com poucos capilares sendo que um tecido de granulação saudável é altamente resistente à infecções pois preenche os defeitos e protege os ferimentos. Ele proporciona superfície para migração epitelial e origem de fibroblastos especiais, chamados de miofibroblastos. A fase de contração da ferida é exercida pelos miofibroblastos e eles não são encontrados em tecidos normais, ferimentos incisados e coaptados, ou tecidos que circundam um ferimento em contração. A contração dos ferimentos reduz seu tamanho subsequentemente à contração miofibroblástica no tecido de granulação. A contração ocorre simultaneamente com a granulação e epitelização, mas é independente dessa última. A contração puxa para dentro bordas cutâneas de espessura completa e centrípeta e os ferimentos podem ficar notavelmente menores cinco a nove dias depois da lesão. A contração progride em velocidade aproximada de 0,6 a 0,7 mm/dia. A contração dos ferimentos será limitada se a pele ao redor dos ferimentos estiver fixa, não elástica, ou sob tensão e será inibida se houver prejuízo do desenvolvimento ou da função dos miofibroblastos. A contração também pode ser prejudicada por esteróides antiinflamatórios, drogas antimicrotubulares e aplicação local de relaxantes da musculatura lisa. A contração de um ferimento pára quando as bordas deste se encontram (FOSSUM, 2002, p. 103). A epitelização ocorre durante a fase de reparo e é essencial para a ferida ser cicatrizada (FITCH, 1995, p. 167). Em ferimentos suturados, com boa aproximação das bordas, a epitelização começa em 24 a 48 horas pois não há nenhum defeito para o tecido de granulação preencher; mas em ferimentos abertos a epitelização somente começa quando se forma um leito de granulação adequado em torno de quatro a cinco dias. A migração epitelial é aleatória, mas orientada por fibras colagenosas. As células epiteliais migrantes aumentam de tamanho, se achatam e se mobilizam, perdendo suas ligações

na membrana basal e nas outras células epiteliais (FOSSUM, 2002, p. 103). Uma teoria da migração epidermal é conhecida como teoria do deslizamento. Durante este tipo de migração as células epiteliais não migram sobre a ferida como células isoladas e sim elas se movem em pequenos grupos. Este modo de movimento foi demonstrado por células epiteliais em cultura de tecido. A teoria do "pulo" para o movimento epidermal também foi proposta nas quais as células implantadas do final da borda precisem das células atrás para migrarem acima do topo e avançar para o final. A epitelização é contínua (Figura 3) até a ferida ser coberta e a migração cessa devido á inibição por contato (FITCH; SWAIN, 1995, p. 169).

A cicatrização por segunda intenção por epitelização e contração é bem sucedida em pequenos animais, devido à abundância de fibras altamente elásticas. Embora a oclusão cirúrgica talvez não seja necessária, a durabilidade da cicatriz epitelizada torna indesejável a cicatrização por segunda intenção nas áreas sujeitas a traumatismos físicos. Em muitos casos é óbvia a decisão de "fechar" ou "não fechar" uma ferida. Feridas cirúrgicas submetidas à incisão limpa são ocluídas primariamente, enquanto que as feridas visivelmente exsudativas são tratadas como abertas (WALDRON; TREVOR, 1993, p. 279). A força dos ferimentos aumenta até seu nível máximo devido à alterações na cicatriz durante a fase de maturação da cicatrização. A maturação dos ferimentos começa quando o colágeno já foi depositado adequadamente (17 a 20 dias após a lesão) e pode continuar por vários anos (FOSSUM, 2002, p. 103). Essa é a última das fases, também conhecida como remodelação; ocorre no colágeno e na matriz e é responsável pelo aumento da força de tensão e pela diminuição do tamanho da cicatriz e do eritema. Reformulações dos colágenos, melhoria nos componentes das fibras colágenas, reabsorção de água são eventos que permitem uma conexão que aumenta a força da cicatriz e diminui sua espessura (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 395). As fibras colagenosas se remodelam com a alteração de sua orientação e o aumento de sua ligação cruzada, o que melhora a força dos ferimentos. As fibras se orientam ao longo das linhas de estresse. As fibras colagenosas orientadas não funcionalmente desaparecem e as orientadas funcionalmente ficam mais grossas. Há diminuição do colágeno Tipo III e aumento do colágeno Tipo I.

FIGURA 3 – FISIOPATOLOGIA DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO
(MIGRAÇÃO CELULAR)



FONTE- Cadernos de Reabilitação em Hanseníase (Brasil, 2002)

Nos ferimentos, nunca se reobtem a força tecidual normal, uma cicatrização normal tem aproximadamente 80% da força de tensão da pele normal, não é volumosa e é plana (FOSSUM, 2002, p. 104; MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 400). O número de capilares diminui no tecido fibroso, fazendo com que a cicatriz fique mais pálida. Adicionalmente, durante a maturação, as cicatrizes tornam-se menos celulares, se achatam e amolecem. Nas cicatrizes em maturação a síntese e a lise de colágeno se dão na mesma velocidade (FOSSUM, 2002, p. 104).

Atualmente, não existe nenhum agente farmacológico disponível que aumente significativamente a velocidade do processo cicatricial, ou a resistência de feridas reparadas (MANDELBAUM *et al.*, 2003, p. 400; AYELLO; FRANZ, 2003 p. 48). Em geral deve haver mínima interferência com a ferida antes que seja ministrado o tratamento definitivo. Agentes tópicos como anti-sépticos adstringentes, pomadas, soluções e pós podem inibir a cicatrização normal da ferida, causando lesão química aos tecidos. Sempre deve-se evitar a maior contaminação e o contato da ferida com instrumentos, bandagens e mãos não assépticas. Isto deverá ser evitado para que não

ocorra a introdução de microorganismos hospitalares resistentes à antibióticos. O modo mais simples de proteger uma ferida consiste em usar gaze ou esponjas não aderentes (esterilizadas) e o anti-séptico ideal para uma ferida deve ser bactericida, sem entretanto afetar os tecidos em processo de cicatrização (WALDRON; TREVOR, 1993, p. 267). O enfaixamento da ferida é essencial durante o tratamento da lesão aberta. O curativo da ferida serve para proteção da área de traumatismo e da infecção, absorção do material drenante, compressão dos espaços mortos e estabilização dos tecidos. Os curativos do tipo "úmido-seco" provavelmente são mais adequados, como por exemplo, compressas de gaze embebidas em solução salina. Essas compressas ajudam no microdebridamento a cada troca de curativo (comumente duas trocas por dia) e como em qualquer curativo aplicado deve-se sempre ter grande cuidado com a técnica asséptica (SLATTER, 1998, p. 339).

Sempre que houver indicação pode-se deixar que as feridas cicatrizem completamente por segunda intenção ou por contração e epitelização, embora o tempo de cicatrização seja prolongado e os resultados estéticos e funcionais possam não ser ideais, freqüentemente as feridas tratadas por esse processo têm resultados favoráveis. A cicatrização por segunda intenção depende da formação de tecido de granulação, contração e da epitelização para que ocorra a oclusão da ferida (SWAIN; GILLETTE, 1998, p. 1.133). O debridamento adequado da ferida, a aplicação apropriada de bandagens e curativos, o controle da infecção e a nutrição geral satisfatória ajudam na formação de um leito de granulação sadio (BRIGHT; PROBST, 1985, p. 440). O debridamento consiste na remoção física do tecido necrótico e desvitalizado, levando a uma ferida limpa com suprimento vascular adequado à cicatrização (WALDRON; TREVOR, 1993, p. 270). A cicatrização não pode ocorrer até que todo material estranho ou resultante do processo inflamatório seja removido do leito das feridas; no entanto, feridas submetidas a traumas pela limpeza são mais suscetíveis à infecção e têm mais dificuldade para a cicatrização (UTYAMA, 2003, p. 9). MANDELBAUM *et al.* (2003, p.398) recomenda não utilizar a força mecânica para limpar a ferida com gaze, algodão ou esponja, pois podem traumatizar o tecido que se torna mais suscetível à infecção e com cicatrização mais lenta. DEALEY (2001, p. 63) estudando o método de limpeza da ferida, verificou que a limpeza mecânica com uso de gazes não reduzia a quantidade

de bactérias na pele, apenas as redistribuía. Para não causar trauma na ferida, indica a irrigação suave com solução fisiológica porque esta solução não prejudica os tecidos e promove a limpeza da ferida adequadamente. O autor afirma que a irrigação de soro fisiológico na limpeza da ferida é o procedimento mais indicado, pois remove corpos estranhos e os tecidos frouxamente aderidos, além de preservar o tecido de granulação neoformado. A solução fisiológica é usada para a higienização das feridas, com cicatrização por primeira ou segunda intenção e não causa lesão para os tecidos, todavia, não possui ação antibacteriana, dependendo do processo mecânico de lavagem para livrar a ferida de bactérias e debris (DAVIDSON, 1998, p. 974). Convencionalmente, o tratamento da ferida envolve a aplicação de produtos com a finalidade de limpeza, mas vale esclarecer que a limpeza é feita com os seguintes objetivos: eliminar restos celulares, materiais estranhos, remover sujidades, tecido necrótico, desvitalizados e fragmentos soltos; e reduzir a carga microbiana com vistas a prevenir a infecção (DEALEY, 2001, p. 101). No entanto, RODEHEAVER (1997, p. 100) recomenda não usar anti-sépticos em feridas para redução da bactéria, pois o uso contínuo destes pode prejudicar as células e dificultar a cicatrização, ao contrário dos antibióticos que matam as bactérias sem causar danos aos tecidos e alerta que substâncias formuladas para limpeza de pele íntegra não devem ser utilizadas em feridas devido à possível citotoxicidade e ainda reforçou que "o benefício do anti-séptico como limpeza da ferida não têm sido documentado cientificamente". Neste sentido, cabe mencionar a legislação brasileira que considera adequadas as seguintes substâncias anti-sépticas como microbicidas ou microbiostáticas de uso na pele, mucosas e ferimentos: soluções alcoólicas, soluções iodadas, iodóforos, clorexidina, solução aquosa de permanganato de potássio, formulações á base de prata e outros princípios que atendam à legislação específica. Não permitindo formulações que contém mercuriais orgânicos, acetona, cloreto de benzalcônio (quaternário de amônio), líquido de dakin, éter e clorofórmio (BRASIL, 1992). Há estudos na literatura que descrevem os benefícios de diferentes anti-sépticos, entretanto, não há documentação científica validando o benefício. RODEHEAVER (1997, p. 101) cita que os anti-sépticos são substâncias químicas tóxicas quando utilizados na limpeza da ferida, causando mais prejuízo que benefício. SOUZA FILHO *et al.*, (1997, p. 169) realizaram um estudo

comparando macroscopicamente e bacteriológicamente, os efeitos do ágar com os da solução salina isotônica em feridas infectadas, na qual cobaias foram inoculadas com *Staphylococcus aureus*. Os autores observaram que as vantagens do uso do agarol foram marcantes nos parâmetros de desaparecimento de secreção purulenta, hiperemia e aparecimento do tecido de granulação. Houve diferença no desaparecimento de necrose, porém sem significância estatística ao nível de confiança pré determinado. Interessante é que o tempo médio em dias para o fechamento da úlcera cutânea foi muito parecido, talvez porque para o fechamento completo da ferida haveriam muitas outras variáveis não consideradas no estudo, porém o valor significativo de diferença entre as outras variáveis já justificam o seu uso, segundo conclusão dos autores.

Segundo AYELLO e FRANZ (2003, p. 103), "o sucesso no tratamento de feridas depende mais da competência e do conhecimento dos profissionais envolvidos, de sua capacidade de avaliar e selecionar adequadamente técnicas e recursos, do que da disponibilidade de recursos e tecnologias sofisticadas".

Desde os meados do século XX, vem crescendo o desenvolvimento de pesquisas com vistas a avaliar o tratamento mais eficaz, e conseqüentemente, favorecer o processo de cicatrização. Em se tratando de feridas, é possível identificar que há lacunas no conhecimento as quais devem ser identificadas e atendidas, principalmente reconhecendo a complexidade multifatorial que envolve o processo de cicatrização. O uso de produtos químicos com ação germicida para o tratamento de feridas representa uma série problemática agravada principalmente pela diversidade de opções, o que gera insegurança no profissional da saúde sobre qual é a mais indicada.

Muitos recursos naturais ou industrializados têm sido alvo freqüente de investigação, na busca de estabelecer estratégias eficazes de prevenção de infecção e de tratamento por meio de estimulação da cicatrização da ferida. No entanto, poucos estudos apresentam evidências significativas que possam garantir a segurança do tratamento e a sua viabilidade na prática.

2.4 UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS

Planta medicinal é todo vegetal que contém em um ou vários de seus órgãos substâncias que podem ser empregadas para fins terapêuticos ou precursores se substâncias utilizadas para tais fins. Chama-se de parte usada do vegetal os órgãos vegetais nos quais estas substâncias ocorrem em quantidades maiores, e, por esta razão, são empregadas como matéria-prima do medicamento. Define-se como princípios ativos as substâncias quimicamente definidas presentes nas matérias-primas e nos fitoterápicos responsáveis pela atividade farmacodinâmica, ou seja, pelos efeitos terapêuticos desses materiais. Chama-se produto fitoterápico a todo medicamento obtido e elaborado empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais ativas com finalidade curativa ou profilática, com benefício para o usuário (OLIVEIRA; AKISUE, 1997, p. 158). A história da utilização de vegetais pelo homem é tão antiga quanto sua própria existência. O primeiro uso era para a nutrição, mas a seguir as propriedades medicinais das ervas foram descobertas. Diversas ervas, tais como a lavanda e a calêndula, foram introduzidas na agricultura para a retirada de seus óleos essenciais ou seus compostos medicinais (DI STADI, 1996, p. 65). Nos papiros egípcios estão descritas milhares de receitas mostrando que os óleos do alecrim e do castor foram utilizados em aplicações cosméticas e conservadoras. Além disso, os manuscritos dos hebreus e chineses descrevem com detalhes sobre 2000 ervas, que são até hoje úteis (VINATURO, 2001, p. 303). Nos impérios grego e romano, houveram os processos de expansão para o uso terapêutico das ervas. Galênico descreveu, no segundo século, cerca de trinta papéis e receitas com extratos ervais que possuíam finalidades medicinais. A "água húngara", conhecida desde 1380, foi o primeiro extrato alcoólico do alecrim, e por cinco séculos foi utilizada extensivamente na Europa. Paracelsus, no século XVI, realizou uma importante contribuição ao estudo de ervas aromáticas e medicinais, introduzindo as ervas "a um banho quente" (ainda utilizado na Romênia, no Instituto Geriátrico Ana Aslan). No século XIX, investigadores franceses estenderam suas pesquisas no campo de produtos naturais, para obtenção de extratos dirigidos pela demanda do crescimento de perfumes. Em Bucarest (1700) o Hospital Coltea incluiu a venda de plantas medicinais em sua farmácia. No século XIX, os produtos naturais foram introduzidos na farmacopéia romena e em 1904 foi fundado o primeiro Instituto de Plantas na cidade de Cluj (CRUZ, 1982, p. 142).

Sabendo que as plantas fornecem compostos medicinais para a síntese laboratorial, alguns desses compostos foram introduzidos na indústria, como a aspirina, descoberta inicialmente como ácido salicílico oriundo do salgueiro. Está na Bíblia, em Levítico, que "as folhas e galhos do salgueiro que nasce nos riachos são medicinais" . Há 2.400 anos, Hipócrates já recomendava folhas de salgueiro para doenças e trabalhos de parto. Hoje a aspirina (ácido acetilsalicílico) é o fármaco mais popular em todo o mundo (LÈVESQUE; LAFONT, 2000, p. 10).

De acordo com a filosofia antiga, para a saúde de uma pessoa doente, inicialmente utilizava-se a fisioterapia ou terapia do corpo, se esta não surtisse efeito utilizava-se a fitoterapia, e se as duas terapias falhassem, far-se-ia o uso da cirurgia (LEVÈSQUE; LAFONT, 2000, p. 16). Atualmente, após a inclusão da medicina moderna, ainda utilizam-se compostos sabidamente antiinflamatórios como tratamentos profiláticos antes de processos cirúrgicos.

As plantas medicinais correspondem, incontestavelmente, às mais antigas armas empregadas no tratamento de enfermidades humanas e de animais. Houve época, entretanto, em que a fitoterapia parecia estar morrendo. A indústria químico-farmacêutica produzia os mais diversos tipos de fármacos, que se mostravam eficazes no tratamento de diversos tipos de enfermidades. Entretanto, o custo desses medicamentos era cada vez mais alto. Grande parte da população do mundo permanecia marginalizada e sem acesso a esses benefícios. Por outro lado, efeitos colaterais decorrentes do uso de medicamentos obtidos por síntese eram cada vez mais freqüentes. Não existia vantagem em se tratar rápida e eficientemente um mal introduzindo-se outro. Os medicamentos precisam ser ao mesmo tempo eficazes, seguros e de custo acessível a todos. Um "sopro" vivificador alcançou a fitoterapia em 1978. A Assembléia Geral da Organização Mundial de Saúde (OMS) deu início a um programa em que se dava ênfase ao uso de plantas medicinais. O objetivo maior da OMS era alcançar a meta "Saúde para Todos no Ano 2000". O estudo de plantas medicinais começou a ser incentivado. No Brasil, a Central de Medicamentos (CEME) elaborou a lista de plantas destinadas a serem pesquisadas em suas propriedades medicinais. A grande variedade de espécies vegetais, atributo da flora brasileira, fez com que a atenção de pesquisadores do mundo inteiro se voltasse para o Brasil. No

Brasil, muito ainda há por ser feito. O grande problema da fitoterapia parece ainda, ser a identificação da planta medicinal e da droga vegetal utilizada. As panacéias, isto é, plantas medicinais que se acredita servirem para todos os males, têm igualmente contribuído para o desprestígio da fitoterapia. Outro problema não menos importante é a crença popular que "se é vegetal é natural, é bom, se não fizer bem mal não faz". Muitas plantas possuem princípios tóxicos e o uso indiscriminado de plantas pode trazer problemas, portanto o controle de qualidade dos fitoterápicos é necessidade que se impõem. Desde que os problemas mencionados sejam resolvidos, a fitoterapia poderá contribuir muito a favor da saúde, tanto humana como animal (OLIVEIRA; AKISUE, 1997, p. 157).

2.4.1 A *Calendula officinalis*

A calêndula é uma das plantas mais versáteis e muito popular pelo seu uso em cosmética e dermatologia (DELLA LOGGIA *et al.*, 1994, p. 516). Pelo fato de parecer estar em flor durante todo o ano, recebeu o nome botânico que reflete a idéia de florescer no primeiro dia de cada mês, do latim *calends*. O aparecimento regular de pétalas e folhas fortes contribuiu para a sua utilização freqüente (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66). Cultivada por egípcios, gregos, hindus e árabes, a calêndula cresceu em jardins europeus e têm sido usada medicinalmente desde o século 12. Como suas flores seguem o sol (abrem pela manhã e fecham ao anoitecer), foi ligada ao signo astrológico do verão, leão, e utilizada para tratamento de queimaduras e outras condições patológicas causadas pelo calor (KEMPER, 1999, p. 1)

Conhecida também como maravilha, mal-me-quer, margarida dourada, maravilha dos jardins, entre outros (FRANCO, 1999, p. 87). Em inglês se denomina *marigold*, sendo que esse último nome data da Idade Média e é devido à uma lenda em que se associava a Virgem Maria com às flores douradas da calêndula (*gold* significa ouro em inglês) (GARCIA *et al.*, 1996, p. 21). Pertence à família botânica *Asteraceae* (*Compositae*) (CORRÊA *et al.*, 1994, p. 5). Possui numerosas folhas simples, caule

ramificado, flores linguladas de coloração amarelo-alaranjada e pétalas centrais da mesma cor (FRANCO, 1999, p. 87).

Esta planta vêm sendo amplamente utilizada com finalidade medicinal há séculos pela população, baseada durante muito tempo em conhecimentos empíricos. Após estudos realizados em grandes centros, como a Alemanha, sua utilização tornou-se embasada nos conhecimentos científicos (SIMÕES, 2000, p. 120).

A calêndula foi considerada como uma espécie de alto valor terapêutico por Albertus Magnus (1193-1280) sendo incorporada em praticamente todos os textos herbários da época. O Padre Sebastian Kneipp (1821-1897) recomendava sua aplicação externa em úlceras, varizes e maculopatias dérmicas (ALONSO, 1998, p. 327). As flores e folhas da calêndula foram muito utilizadas pelos médicos em campos de batalha na Guerra Civil Americana para tratar feridos devido ao seu poder cicatrizante, antiinflamatório e anti-séptico (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66). Na medicina popular italiana, a calêndula é usada como antipirética e antiinflamatória. Chás feitos com essa planta são usados pra lavar os olhos e em gargarejos; compressas são feitas para tratar conjuntivite, além de tratar faringite, aftas, estomatite e outras condições inflamatórias da pele e das membranas mucosas. (KEMPER, 1999, p. 2).

Vários estudos químicos com as flores da calêndula revelaram seus princípios ativos, responsáveis por suas propriedades fisiológicas, dentre eles: óleos voláteis, carotenóides (caroteno, calendulina e licopina), mono, di e triterpenos, mucilagens, resinas, polissacarídeos, substâncias amargas (calendina) nas folhas e flores, ácido salicílico (traços), vários álcoois, saponinas e flavonóides (quercentina, quercentinoglicosídeo e narcisina) (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66; CORDOVA, 2002, p. 95). A principal atividade da calêndula é sua propriedade antiinflamatória, atribuída aos polissacarídeos e às saponinas. Recentemente, o monoéster faradiol, purificado da fração triterpenóide das flores, têm mostrado importante atividade antiinflamatória (DELLA LOGGIA *et al.*, 1994 p. 517). Os carotenóides são utilizados como agentes colorantes em cosméticos, e os óleos voláteis utilizados em perfumaria, entretanto, suas propriedades medicinais são superiores às cosméticas (FOSTER; TYLER, 1999, p. 85).

Além das propriedades conhecidas da calêndula, muitas ainda estão em estudo como por exemplo as pesquisas que demonstram atividade de substâncias encontradas nesta planta que desempenham ação hipoglicemiante, inibitória do esvaziamento gástrico, gastroprotetora, em alguns tipos de câncer e até de ação antiviral na Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) (IAUK, 2003, p. 599). Estudos *in vitro* mostraram efeitos antibacterianos da calêndula contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia. coli* e *Staphylococcus aureos*, além de *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* (JANSSEN *et al.*, 1986, p. 290). Terpenos oxigenados parecem ser os responsáveis pela atividade antimicrobiana (GRACZA, 1987, p. 227). A tintura de flores de calêndula diminuiu a replicação viral de herpes simplex, influenza A2 e influenza APR-8 em estudos *in vitro*, embora o extrato aquoso da planta não ter se mostrado ativo (BOGDANOVA, 1970, p. 349). Como imunoestimulante, estudos *in vitro* demonstraram que polissacarídeos da calêndula podem estimular a fagocitose (WAGNER *et al.*, 1985, p. 1069). Como atividade antiinflamatória, estudos *in vitro* demonstraram que glicosídeos da calêndula inibem a atividade da lipoxigenase além do que em outros estudos os triterpenóides da calêndula (especialmente o faradiol monoéster) reduziram experimentalmente a inflamação induzida em camundongos (DELLA LOGGIA *et al.*, 1994, p. 516). Aplicação externa de extrato hidroalcolico de calêndula acelerou o nível de contração e epitelização de feridas excisionadas em ratos (RAO, 1991, p. 508) e em feridas cirúrgicas promovidas em ratos, a aplicação de pomada contendo 5% de extrato de flor de calêndula associada com alantoína acelerou significativamente a cicatrização, mas como havia mais de um ingrediente ativo na pomada, não foi possível atribuir esse benefício exclusivamente à calêndula (KLOUCHEK-POPOVA *et al.*, 1982, p. 67). ANSARI *et al.* (1997, p. 594) descreveram os efeitos da *Calendula officinalis* em forma de óleo, creme e gel na cicatrização de feridas em búfalos, onde quatro feridas cirúrgicas, medindo 4x3 cm, foram produzidas ao longo da coluna vertebral desses animais e uma delas foi tratada com óleo de calêndula, outra com creme e outro gel e a ferida controle tratada com solução salina. O índice de contração da ferida (ICF) foi significativamente maior nas feridas tratadas comparadas com o controle. O ICF foi mais alto nas feridas tratadas com gel, seguidas pelas feridas tratadas com creme e óleo de calêndula. Uma precoce atividade

fibroblástica e angiogênica foi observada nas feridas tratadas com gel, seguidas pelas feridas tratadas com creme e óleo. Os autores concluíram que esses materiais usados como curativos melhoram a cicatrização de feridas. PATRICK *et al.* (1996, p. 11) descreveram a indução da vascularização usando extrato aquoso de flores de *Calendula officinalis*. A atividade angiogênica do extrato de calêndula foi investigado usando membrana corioalantóide de pintinhos (CAM). A atividade angiogênica foi medida através do exame da CAM usando estereomicroscopia. Mais tarde, foi realizado investigação histológica e quantificação da neovascularização usando contagem microvascular. Cortes histológicos de CAM também foram examinados na investigação da presença de hialurona (HA), uma glicosaminaglicana associada com a neovascularização, e isto foi feito através da digestão do tecido pela hialuronidase tingindo o tecido por alcian azul. Todos os CAM tratados com *Calendula officinalis* foram positivos para HA, e nenhum_HA foi positivo no grupo controle. O número de microvasos no grupo CAM tratado com *Calendula officinalis* foi significativamente mais elevado do que no grupo controle. Mais tarde uma cromatografia indicou que os extratos da calêndula contém compostos_solúveis em água, como flavonóides, mas a exata natureza dos componentes da atividade angiogênica não puderam ser identificados.

As recentes descobertas despertam um interesse ainda maior na pesquisa farmacêutica com essa planta frente aos seus promissores efeitos terapêuticos (KEMPER, 1999, p. 9)

2.4.1.1 Descrição macroscópica da *Calendula officinalis*.

Planta herbácea anual que cresce 30 a 60 cm de altura. O caule é robusto, ereto, às vezes tombado e anguloso. As raízes são amarelo-claro e fasciculadas. As folhas são inteiras ou ligeiramente denteadas, alternas, ovais ou lanceoladas e espatuliforme. As folhas superiores apresentam certa pubescência. As flores surgem na extremidade da haste e têm 4 a 5 cm de diâmetro. O botão central das flores é envolto por 15 a 20 lígulas amarelas ou alaranjadas. As pétalas que formam o disco central são

tubulosas. As flores abrem ao nascer do sol e fecham ao entardecer. O seu odor é desagradável, o fruto, tipo aquênio, é curvo, provido de protuberância no dorso e crenado na face ventral (CORRÊA *et al.*, 1984, p. 39).

Possui flores (Figura 4) dispostas em capítulo de 3 a 7 cm, envolvidas por um involúcro de duas séries de báctras. As flores da periferia são liguladas, pistiladas, de 1,5 cm a 3 cm de comprimento e 0,5 cm a 0,7 cm de largura na porção mediana da lígula. Corolas amareladas ou alaranjadas, com limbo tridentado, apresentando quatro ou cinco nervuras e tubo curto coberto de tricomas, ocasionalmente acompanhadas de um esfilete filiforme e um estigma bifido. As flores do centro são escassas, tubulosas, pequenas, curtas, de aproximadamente 0,5 cm de comprimento, hermafroditas, amarelas ou alaranjadas, raro quase avermelhadas, com corola quinquendentada, antera sagitada e estilete indiviso (WHO, 1999).

2.4.1.2 Características químicas da *Calendula officinalis*

Estudos químicos identificaram a presença de vários compostos na calêndula, compostos estes que lhe conferem várias propriedades. Dentre eles, podemos citar:

- Óleos essenciais, representando aproximadamente 0,1 – 0,2%, abundante em mono e sesquiterpenos oxigenados: carvona, geranilacetona, mentona, isomentona, criofileno, α e β - ionas, pedunculatina, di-hidroactinidiólido (ALONSO, 1998, p. 330)

FIGURA 4- *CALENDULA OFFICINALIS*



Fonte: Endereço Eletrônico (2004)

- Saponinas: isoladas das raízes, folhas e flores, calendulosídeos A., D, D2, F alcançam 6% e suas estruturas foram elucidadas como sendo mono e bidesmosídeos do ácido oleanólico com os açúcares glicose, galactose e ácido glicurônico (SIMÕES, 2000, p. 130).
- Flavonóides (0,2 – 0,9%): derivado de quercetol (quercetina, quercetinoglicosídeo) e narcisina (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66). Os flavonóides são pigmentos hidrossolúveis presentes nos vacúolos das células vegetais. Mais de 3.000 diferentes flavonóides foram descritos, e são os metabólitos secundários vegetais mais intensamente estudados. Os flavonóides afetam o modo como as plantas interagem com outros organismos, tais como bactérias simbióticas que vivem dentro das raízes da planta e microorganismos patogênicos (RAVEN; EVERT, 2001, p. 35).
- Carotenóides (1 – 5%): calendulina, caroteno, licopeno, rubixantina, violaxantina, zeina. Os carotenóides são relativamente estáveis, sendo solúveis em substâncias graxas e insolúveis em água. Isto é importante quando devemos selecionar um método de extração para elaboração de preparações à base de calêndula (ALONSO, 1998, p. 330).
- Álcoois triterpênicos pentacíclicos : arnidiol, faradiol, ácido faradiol –3- mirístico, lupeol, taraxasterol, ácido faradiol –3- palmítico (DELLA LOGGIA *et al.*, 1994, p. 520), presente nas flores, na forma livre ou esterificados com ácidos graxos, sendo a percentagem de aproximadamente 2 a 5% (SIMÕES, 2000, p. 121).
- Polissacarídeos (10% de pectina e 15% de polissacarídeos solúveis): ramnoarabino-galactano e arabinogalactanos (SIMÕES, 2000, p. 122).
- Alantoína: em até 0,7%.

Estão presentes também: ácido salicílico (traços), mucilagens, resinas, goma (calendulina), substâncias amargas (calendeno e calendina), taninos, poliacetilenos, esteróis (citoesterol, estigmasterol, isofucosterol, colesterol), inulina(raiz), arvósido A (glicosídeo sesquiterpeno), minerais como cálcio e sílico, pró-vitamina B, ácido oleanólico (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66).

2.4.1.3 Indicações

A calêndula é indicada, como fitoterápico, em casos de inflamações da pele e mucosas, queimaduras suaves, queimaduras do sol, escaras, avermelhamento de peles sensíveis e delicadas. Também é indicada no tratamento de feridas abertas purulentas de difícil cicatrização, em casos de cólicas e menstruações irregulares, como estimulante da atividade hepática, secreção biliar e para atenuar espasmos gástricos e intestinais e como fitocosmético é indicada no tratamento de acne, eczemas, abscessos e impetigo, além de ser usada na prevenção e tratamento de assaduras de crianças e como protetora dos raios UVA e UVB (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 66-67).

2.4.1.4 Contra- Indicações

A calêndula é contra – indicada em casos conhecidos de alergia a plantas da família *Asteraceae (Compositae)*.

2.4.1.5 Precauções

Extrato da flor de calêndula não demonstrou ser carcinogênico após administração intragástrica diária na dose de 0,15 g/Kg peso em ratos (por 22 meses) ou hamster (por 18 meses). Nenhuma informação disponível existe sobre efeitos teratogênicos na gravidez, ou sobre o seu uso por mães que estão amamentando ou por crianças, portanto a calêndula deverá somente ser administrada durante a gravidez, lactação ou à crianças sob orientação médica (WHO, 1999) até que se existam dados suficientes que certifiquem sua inocuidade (ALONSO, 1998, p. 327)

2.4.1.6 Interação com outros fitoterápicos

Não existe nenhuma interação com outros fármacos fitoterápicos relatada que possa prejudicar o efeito tanto de um como do outro (BLUMENTHAL, 1998, p. 100). Entretanto alguns fármacos vegetais podem ser associados a fim de melhorar o efeito em determinada patologia como, por exemplo, a associação de *Calendula officinalis* com *Germanium herb*, nos casos de úlceras duodenais, ou ao *Ulmus* e *Chondrus*, na forma de loção para cortes e queimaduras. Com *Hydrastis* e *Mirra* como antiséptico (IAUK *et al.*, 2003, p. 600; TESKE; TRENTINI, 1995, p. 68).

2.4.1.7 Dosagem e modo de usar

As doses podem variar de acordo com o tipo e severidade da condição a ser tratada e também de acordo com a condição individual do paciente (KEMPER, 1999, p. 9). A não ser que seja prescrito de outra maneira, as doses normalmente recomendadas são de 1-2 g por copo de água (150 ml) ou 1-2 colheres de chá (2-4 ml) de tintura por 1/4 - 1/5 litro de água, ou então preparar em pomada o equivalente para 2-5 g de droga crua em 100 g de pomada (veículo) (BLUMENTHAL, 1998, p. 100).

Os extratos glicólicos são usados em formulações de pomadas e são obtidos por processo de sete dias de maceração ou percolação de uma erva em um solvente hidro-alcóolico, podendo ser este o propilenoglicol ou a glicerina. A maceração é uma preparação líquida que requer longa imersão; põem-se a planta em água fria, cobre-se o recipiente e deixa-se repousar em lugar fresco durante uma noite (TESKE; TRENTINI, 1995, p. 68).

2.4.1.8 Precauções de armazenamento

Armazenar preferencialmente em recipientes herméticos, em ambiente seco e arejado, ao abrigo da luz solar (KEMPER, 1999, p. 9).

2.4.2 O *Helianthus annuus*

Originário dos Estados Unidos e México, o girassol (*Helianthus annuus*) foi introduzido na Europa no século XVI, inicialmente na Espanha, e depois na Inglaterra e França. (Figura 5). Até o século XVIII, cultivava-se como planta ornamental e medicinal. Foi na Rússia que o girassol começou a ser utilizado como fonte de óleo comestível, tornando-se no início do século XX a principal cultura desses países. No Brasil os estados de São Paulo e Paraná são os que possuem maior potencial para sua cultura, precisando de muito sol e umidade para o seu desenvolvimento. (TESKE, 1997, p. 100)

FIGURA 5 – *HELIANTHUS ANNUS*



Fonte: Endereço Eletrônico (2004)

Encontramos nas flores de girassol diversos corantes, glicosídeos, flavonóides (quercimeritina e quercetina), glicosídeos, uma xantofila que é idêntica à luteína, corante amarelo do ovo. As sementes possuem em seu óleo, ácido oléico e uma grande abundância de ácidos graxos não saturados, especialmente o ácido linoleico.

Um ácido graxo é uma molécula que consiste em vários átomos de carbono ligados entre si por ligações simples ou duplas e que têm um grupo carboxila em uma

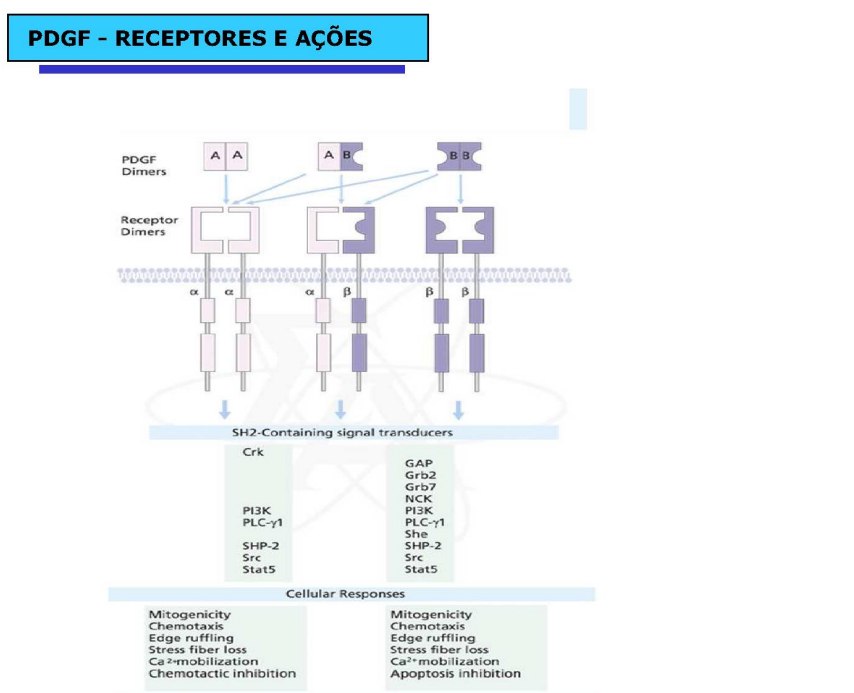
das extremidades e um grupo metila na outra extremidade. Os ácidos graxos são divididos de acordo com a localização das ligações químicas. Dois importantes grupos incluem os n-3 ou ômega-3 e os n-6 ou ômega 6. Os principais ácidos graxos que compõem o grupo ômega 3 são: ácido alfa-linolêico, ácido eicosapentanóico e o ácido docosahexanoico. Os principais ácidos graxos que compõem o grupo ômega 6 são: ácido linoleico e ácido araquidônico. Os ácidos graxos dos grupos ômega 3 e 6 não são sintetizados pelo organismo animal, nem um ácido graxo de um grupo pode ser transformado em outro. Sendo assim, a obtenção destas substâncias tem que vir de uma fonte dietética obtida através da suplementação. Como fontes principais de ômega 6 temos o açafrão, soja, milho, óleo de girassol e gordura animal. Como fontes principais de ômega 3 temos óleo de peixe marinho e algumas plantas terrestres como a semente de linho (MARQUES *et al.*, 2004, p. 7).

A eficácia dos ácidos graxos em problemas relacionados com lesões de pele têm sido estudada desde de 1929, quando foi observado pela primeira vez lesões de pele provocadas pela diminuição dos níveis de ácidos graxos na alimentação (BURN; BURN, 1929, p. 435; BURN; BURN, 1930, p. 587). LINN e SHERPHED (1936, p. 329) descreveram a cura dessas alterações pela aplicação tópica de ácidos graxos essenciais. SINCLAIR e BASNAYEKE (1954, p. 55) descreveram uma descamação úmida de pele ou dermatose provocada por perda de água trans epidérmica, devido a uma dieta deficiente em ácidos graxos essenciais. Mais tarde, VANTORP (1974, p. 117) e PROTTEY *et al.*(1975, p. 228) observaram uma reversão e cura de feridas na pele e dermatoses cutâneas após aplicação tópica de óleo de semente de girassol com alta concentração de ácido linoleico. HARTOP *et al.* (1976, p. 14) demonstraram que quando aplicados cutâneamente, ambos, ácido linoleico e ácido γ - linoleico,houve restauração da permeabilidade epidérmica para taxas normais em pele de ratos. De acordo com PROTTEY *et al.* (1977, p. 30) "ácidos linoleico e araquidônico, são importantes na manutenção da barreira cutânea para perda de água e como precursores de prostaglandinas, os quais estão ambos envolvidos na regulação da divisão celular e diferenciação da epiderme, e conseqüentemente no controle do processo de descamação da pele". O ácido linoleico é o mais potente mediador pró inflamatório que causa a migração de granulócitos e macrófagos. De acordo com

GLASGOW E ELING (1990, p. 510) "o ácido linoleico é essencial para regulação dos eventos bioquímicos que precedem a mitogênese fibroblástica, desde que ele estimula alguns fatores de crescimento celular". Os fatores de crescimento são proteínas que ligam-se a receptores na superfície da célula e como resultado ativam a proliferação e/ou diferenciação celular (figura 6).

Os fatores de crescimento são substâncias biologicamente ativas que se tem revelado como recursos extremamente promissores na cicatrização. Suas ações já foram comprovadas em modelos experimentais mas ainda são necessários mais estudos que evidenciem sua aplicação clínica. Segundo MANDELBAUM *et al.* (2003, p. 531) "inúmeras pesquisas em andamento que visam a identificação precisa da ação de cada um desses fatores, dos quais os mais investigados são: o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator transformador (TFG-beta), o fator de crescimento fibroblástico (FGF), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e o fator de crescimento epidérmico (EGF)".

FIGURA 6 – PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas):
RECEPTORES E AÇÕES



FONTE : ENDEREÇO ELETRÔNICO (2005)

Agem na membrana celular (ativa a tirosinaquinase) que entra em contato com o DNA, estimulando a divisão e proliferação celular. Como benefícios ativam macrófagos e fibroblastos acelerando a granulação tecidual. estimulando a divisão e proliferação celular.

ONO *et al.* (2001, p. 110) relataram a importância de citocinas e fatores de crescimento no processo de reparação tecidual. Muitos desses fatores (EGF, FGF, PDGF, TGF-beta) e interleucinas (IL-6) são citocinas que estimulam a proliferação queratinócita. Os fatores de crescimento são produzidos por muitas células, incluindo plaquetas, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais. O uso tópico de fatores de crescimento sobre feridas não só facilita a migração de monócitos, neutrófilos, macrófagos e fibroblastos, como também estimula a proliferação de tecido de granulação (LIPTAK, 1997, p. 412)

A aceleração do processo inflamatório pode ser explicada por eventos biológicos e bioquímicos do ácido linoleico. Este ácido graxo poliinsaturado (18: 2n-6) é transformado, por desnaturação de suas moléculas, em ácido aracdônico (20:4n-6) o qual é metabolizado via 5 – lipoxigenase e cicloxigenase em leucotrienios (LTB₄, LTC₄ e LTD₄), prostaglandinas (PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂) e tromboxanos (A₂) por células polimorfonucleares. Estas substâncias produzidas pelo ácido linoleico têm propriedades pró-inflamatórias que estimulam a neovascularização (angiogênese) local e conseqüentemente a migração celular, proliferação e diferenciação fibroblástica e também a síntese de matriz extracelular (ZIBOH, 1996, p. 249).

O óleo de girassol pode ser produzido industrialmente e artesanalmente. Industrialmente o óleo de girassol passa por um processo de prensagem seguido de extração por solvente, normalmente o hexano (derivado do petróleo) em extratores apropriados. Artesanalmente, em pequena escala, pode-se obter o óleo de girassol a partir de prensagem contínua dos grãos, seguido por filtração ou decantação para separação dos resíduos. Pode-se prensar os grãos em prensas domésticas (contínuas ou hidráulicas) ou em semi-industriais de pequeno porte. Geralmente os grãos de girassol não necessitam de aquecimento, moagem ou descascamento, para se obter dois produtos: o óleo e a torta de girassol. É importante, porém, que se utilizem grãos

com alto teor de óleo (em geral com cascas pretas) e não o girassol empregado para alimentação de pássaros, normalmente grãos maiores e com cascas rajadas (PORTAS, 2001, p. 1)

De uma forma geral o óleo bruto de girassol, extraído à frio, pode ser usado como óleo de salada, como parte da formulação de dietas de pacientes portadores de esclerose múltipla e em formulações tópicas para tratamento de feridas cutâneas como queimaduras (ZANOSCHI *et al.*, 1991, p. 63), úlceras de pressão (VASCONCELOS, 1997, p. 48) e sobre diversos processos cutâneos hiperqueratósicos (FERRANDO, 1986, p. 133) pelo seu alto teor de ácidos graxos insaturados. MARQUES *et al.* (2004, p. 2) demonstraram os efeitos da aplicação tópica de óleo de girassol no tratamento de feridas usando dezoito ovelhas que tiveram na região torácica, próxima à escápula, a produção de uma ferida cirúrgica de 4cm de cada lado; estas feridas tiveram um lado tratado com óleo de girassol com alta concentração de ácido linoleico e o lado controle tratado com vaselina esterilizada. Biópsias de tecidos das feridas pós cirúrgicas foram realizadas no 7º, 14º e 21º dias e avaliadas histologicamente. Como resultado observaram que a aplicação tópica de óleo de semente de girassol acelerou o processo da cicatrização no 7º e 21º dias, reduzindo a área e aumentando a contração das feridas. O tecido de granulação se desenvolveu o mais rápido em feridas tratadas do que nas controle e concluíram que o uso tópico de óleo de girassol acelerou o processo de cicatrização por promover a aceleração da formação do tecido de granulação e a epitelização. Portanto o óleo de girassol com alta concentração de ácido linoleico pode ser indicado como uma terapêutica alternativa para cicatrização de feridas por segunda intenção na Medicina Veterinária.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 27 coelhos da raça Nova Zelândia, com peso corpóreo médio de 4 kg e com idade aproximada de doze meses, provenientes do Biotério da Universidade do Contestado, *campus* Canoinhas-SC. Os animais permaneceram alojados em gaiolas individuais, recebendo ração comercial uma vez ao dia e água *ad libitum*. Para desenvolvimento do experimento, os coelhos foram aleatoriamente separados em três grupos e numerados de um a nove. O primeiro grupo iniciou dia 13 de julho de 2004 e era composto por nove animais, com idade entre dez e doze meses, peso corpóreo variando entre três a quatro quilos sendo quatro machos e cinco fêmeas; após retirada cirúrgica da pele e tecido celular subcutâneo foram numerados na face interna das orelhas de um a nove e então foram sorteados para receberem as pomadas. Os coelhos de número um, dois e cinco tiveram suas feridas tratadas com a pomada à base de calêndula (nº 1), os coelhos de número sete, oito e nove receberam pomada à base de óleo de girassol (nº 2) e os coelhos de número seis, três e quatro receberam pomada de calêndula associada à óleo de girassol (nº 3). O segundo grupo iniciou dia 10 de agosto de 2004 e era composto por nove animais com idade entre dez e doze meses e peso entre três a quatro quilos sendo um macho e oito fêmeas, após o sorteio dos animais ficou estabelecido que os coelhos de número sete, oito e nove receberiam a pomada número um, os coelhos de número um, três e seis receberiam a pomada número dois e os coelhos de número dois, quatro e cinco receberiam a pomada de número três. O terceiro grupo iniciou dia 22 de setembro de 2004 e era composto por nove animais com idade entre dez e doze meses e peso entre três a quatro quilos, sendo todos fêmeas, após o sorteio dos animais ficou estabelecido que os coelhos de número um, nove e cinco receberiam a pomada número um, os de número dois, três e quatro receberiam a pomada número dois e os de número seis, sete e oito receberiam a pomada de número três. Todos os animais tiveram suas feridas tratadas com solução fisiológica de cloreto de sódio a 9% (soro fisiológico). Todos os animais foram submetidos ao mesmo tratamento cirúrgico para obtenção da ferida e as avaliações foram feitas diariamente, no mesmo horário, com auxílio de paquímetro e fotografia digital seriada. As biópsias de pele foram realizadas no sétimo e 14º dias, em

três coelhos de cada grupo, e foram encaminhadas ao laboratório de Patologia do curso de Medicina Veterinária da Universidade do Contestado, *campus* Canoinhas para serem analisadas.

A preparação pré-cirúrgica consistiu em jejum alimentar de 12 horas. O protocolo anestésico adotado foi a associação de xilazina (5mg/kg) e cetamina (30 mg/kg) administradas pela via intramuscular. Após a raspagem dos pêlos do hemitórax direito e esquerdo o animal foi posicionado em decúbito lateral. A anti-sepsia da área operatória foi obtida com Iodo, e a delimitação da área com campo operatório. A incisão da pele foi realizada com lâmina de bisturi nº 22 e as feridas foram obtidas com auxílio de um molde que media 3 cm X 3 cm, por excisão de pele e tecido celular subcutâneo. O hemitórax esquerdo foi escolhido para testar as pomadas à base de calêndula (Tratamento nº1), óleo de girassol (Tratamento nº2) e calêndula associada à óleo de girassol (Tratamento nº 3) e o hemitórax direito como controle recebeu solução fisiológica 0,9%. (Tratamento nº 4). As pomadas e a solução fisiológica eram aplicadas diariamente, com auxílio de tampão estéril.

Para acompanhamento da evolução cicatricial foram registradas diariamente, as medidas dos sentidos crânio-caudal e dorso - ventral, tomando-se os dois pontos de maior distância entre si e aferidos com auxílio de paquímetro. O intervalo entre os registros foi de 24 horas, sendo que a medida inicial (tempo zero) foi tomada logo após a realização da cirurgia e a medida final antes da epitelização total da ferida. As biópsias de pele foram realizadas no sétimo e 14º dia pós operatório, compreendendo os limites da ferida e tecido íntegro de três animais de cada grupo que estavam recebendo pomada 1, 2 e 3 respectivamente. Os fragmentos foram retirados do lado direito e contra-lateral de cada animal. Após a retirada, os fragmentos foram imersos em frasco contendo formol a 10% e identificados de acordo com o dia de retirada, grupo de estudo e número do animal. As peças histológicas foram processadas automaticamente (Histotécnico ONA®) e os cortes em parafina foram realizados na espessura de quatro micrômetros com auxílio de um micrótomo (Leika RM ZIZ 5 RT®) e logo em seguida os mesmos, foram corados com Hematoxilina Eosina (HE) sendo então observados na microscopia óptica.

Foram realizadas observações pertinentes à presença de células predominantes na reação inflamatória (infiltrados polimorfonucleares), formação de tecido de granulação e fibrose. Os dados foram classificados em acentuado, moderado, discreto e ausente de acordo com a intensidade em que foram encontrados, e transformados em variáveis quantitativas através da atribuição de índice aos achados histológicos. O exsudato neutrofílico foi indicativo de processo inflamatório agudo, e o tecido de granulação e a fibrose foram achados indicativos de processo inflamatório crônico. Aos índices do processo inflamatório agudo foi atribuído sinal negativo, e aos índices do processo inflamatório crônico foi atribuído sinal positivo. A atribuição dos índices ocorreu como mostra tabela 1.

Após a atribuição dos índices, procedeu-se à somatória destes, de maneira que cada tratamento teve um escore final, permitindo assim a classificação dos diferentes tratamentos em três fases do processo inflamatório, conforme tabela 2.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO E ATRIBUIÇÃO DE ÍNDICES AOS ACHADOS HISTOLÓGICOS DE HEMATOXILINA EOSINA (HE) DA FERIDA EM COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE

Parâmetros inflamatórios	Intensidade			
	acentuada	Moderada	discreta	Ausente
Neutrófilos	-3	-2	-1	0
Tecido de granulação	3	2	1	0
Fibrose	3	2	1	0

Fonte: VIZZOTO *et al.*, 2003.

A avaliação histológica foi feita sem o conhecimento do tratamento que os diferentes animais de cada grupo recebiam. Desta forma, nem o clínico nem o patologista tinham conhecimento de qual o tratamento a ser avaliado, evitando-se assim a indução de resultados (VIZZOTO *et al.*, 2003).

TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DA FASE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO DE ACORDO COM O ESCORE FINAL DE CADA TRATAMENTO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE

Fase do processo inflamatório	Escore final de classificação
Agudo	-3 a -1
Subagudo	-1,1 a 3
Crônico	3,1 a 6

Fonte: VIZZOTO *et al.*, 2003.

Findo o experimento os animais utilizados no experimento retornaram ao Biotério da Universidade do Contestado – *campus* Canoinhas.

3 RESULTADOS

Os animais não apresentaram complicações durante o ato operatório ou dele decorrentes durante todo o período de observação experimental. No tocante aos efeitos colaterais, os animais tratados com pomadas à base de calendula, óleo de girassol e associação dos dois, não apresentaram nenhum tipo de reação adversa aos produtos.

Como resultado da análise macroscópica observou-se que a média de dias para cicatrização foi de 20,11111 para o tratamento 1 (calendula), 18,97778 para o tratamento 2 (óleo de girassol), 19,57778 para o tratamento 3 (calendula e óleo de girassol) e de 20,77778 para o tratamento 4 (soro fisiológico) não havendo diferença significativa quanto ao número de dias para cicatrização (Tabela 3).

Como resultado do tempo de cicatrização dos animais tratados com pomada (TCCP) em relação ao tempo de cicatrização usando-se soro fisiológico (TCSP) observou-se que o primeiro foi de 19,55556 e o segundo de 20,5556, não havendo portanto diferença significativa entre os tratamentos (Tabela 4).

TABELA 3 - MÉDIAS ESTIMADAS DE DIAS PARA CICATRIZAÇÃO USANDO-SE OS DIFERENTES TRATAMENTOS

Variável dependente	Tratamento	Observações (nº de animais)	Médias estimadas (dias)	Desvio Padrão
Dias		40	19,86111	±0.2217634
Dias	1	9	20,11111	±0.8505336
Dias	2	9	18,97778	±0.7557189
Dias	3	9	19,57778	±0.7557189
Dias	4	13	20,77778	±0.4644923

TABELA 4 – TEMPO DE CICATRIZAÇÃO TOTAL DOS GRUPOS QUE RECEBERAM POMADA (TCCP) E DOS GRUPOS QUE NÃO RECEBERAM POMADA (TCSP)

Nome	Média	Desvio padrão
TCCP (tempo cicatrização com pomada)	19,55556	±3.190531
TCSP (tempo de cicatrização sem pomada)	20,55556	±3.332051

Determinante= 0,5625000E+00

Os animais, de cada grupo e com os diferentes tratamentos receberam os índices de valores dos achados histológicos, conforme apresentado nas tabelas 5, 6,7,8,9 e 10.

TABELA 5 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE NEUTRÓFILOS AOS SETE DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO

Tratamento	Número de animais	Neutrófilos aos 7 dias
T1	03	-3
T2	03	-3
T3	03	-3
T4	09	-3

TABELA 6 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE NEUTRÓFILOS AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO

Tratamento	Nº de animais	Neutrófilos aos 14 dias
T1	03	-3
T2	03	-3
T3	03	-3
T4	09	-3

TABELA 7 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DO TECIDO DE GRANULAÇÃO AOS 7 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO

Tratamento	Nº de animais	Intensidade do tecido de granulação aos 7 dias
T1	03	2
T2	03	1
T3	03	1
T4	09	2

TABELA 8 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DO TECIDO DE GRANULAÇÃO AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO

Tratamento	Nº de animais	Intensidade do tecido de granulação aos 14 dias
T1	03	3
T2	03	2
T3	03	2
T4	09	3

TABELA 9 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE FIBROSE AOS 7 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCISÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO

Tratamento	Nº de animais	Intensidade de fibrose aos 7 dias
T1	03	2
T2	03	1
T3	03	1
T4	09	2

A análise histológica das feridas demonstrou que as mesmas evoluíram para a cicatrização com uma neutrofilia acentuada até o final do processo (Tabelas 5 e 6),

sugerindo que, apesar da intensa atividade inflamatória local, o processo de cicatrização ocorreu. O infiltrado neutrofílico é o principal achado histológico na fase aguda do processo cicatricial. A quantidade de neutrófilos no leito da ferida tem íntima relação com o processo de proliferação, ativação e movimentação celular, bem como com a produção de citocinas, proteínas importantes por serem mediadoras do processo inflamatório (VIZZOTO *et al.*, 2003, p. 171). A análise histológica também demonstrou que o tecido de granulação formado com o uso de pomada de girassol foi menos exuberante em comparação com o tecido de granulação formado com o uso de soro fisiológico (Tabela 8) e a fibrose também foi menos intensa (Tabela 10). A Figura 7 demonstra a área de tecido de granulação (seta) formada com o uso de pomada de óleo de girassol e a figura 8 demonstra a área de tecido de granulação (seta) formada com o uso de soro fisiológico aos 14 dias de cicatrização.

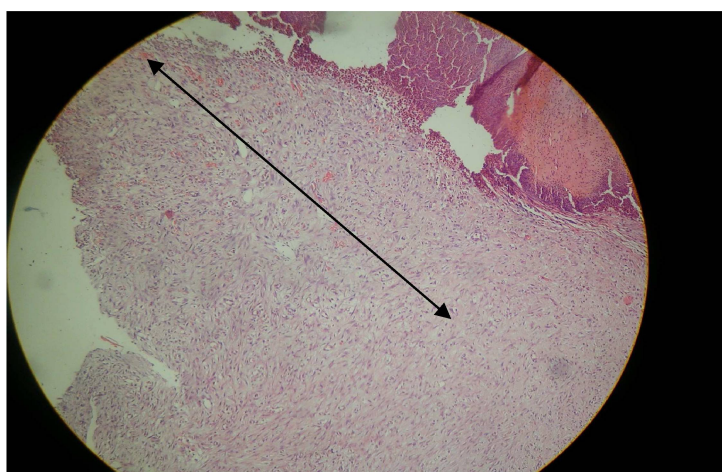
TABELA 10 - ANÁLISE HISTOLÓGICA DA INTENSIDADE DE FIBROSE AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO NOS COELHOS SUBMETIDOS À EXCIÇÃO DE PELE E QUE RECEBERAM APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFERENTES FITOMEDICAMENTOS E SORO FISIOLÓGICO

Tratamento	Nº de animais	Intensidade de fibrose aos 7 dias
T1	03	3
T2	03	2
T3	03	2
T4	09	3

FIGURA 7 - FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DO TECIDO DE GRANULAÇÃO DA FERIDA AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO (*seta*) UTILIZANDO POMADA DE GIRASSOL EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE. AUMENTO DE 10x. COLORAÇÃO HEMATOXILINA EOSINA.



FIGURA 8 - FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DO TECIDO DE GRANULAÇÃO DA FERIDA AOS 14 DIAS DE CICATRIZAÇÃO (*seta*) UTILIZANDO SORO FISIOLÓGICO, EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE. AUMENTO DE 10x. COLORAÇÃO HEMATOXILINA EOSINA



As feridas tratadas com pomada apresentaram, macroscopicamente, tecido de granulação firme, com coloração rósea, não sangrante, sem exsudato e a pele vizinha sem sinais de irritação, seguida de epitelização conforme mostrado nas figuras 7,8 e 9. Não apresentaram presença de secreção as feridas tratadas com pomada, bem como o

do grupo controle. A cicatriz do grupo controle (figura 10) uma epitelização mais exuberante.

FIGURA 9 - ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE POMADA DE GIRASSOL EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE



FIGURA 10 - ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE POMADA DE CALÊNDULA EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE



FIGURA 11 - ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE POMADA DE CALÊNDULA E ÓLEO DE GIRASSOL EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE



FIGURA 12 - ASPECTO MACROSCÓPICO DA FERIDA NO 14º DIA PÓS OPERATÓRIO, UTILIZANDO-SE SORO FISIOLÓGICO EM COELHO SUBMETIDO À EXCISÃO DE PELE



Com relação aos grupos, o grupo 1 iniciou o experimento dia treze de julho de 2004, o grupo 2 iniciou dia nove de agosto de 2004 e o grupo 3 iniciou dia vinte e dois de outubro de 2004. Na análise estatística dos grupos através do teste de Tukey, o grupo 3 foi melhor que os grupos 1 e 2, com nível de significância de 5%, conforme Tabela 3, que mostra os grupos tratados com pomada (TCCP) e Tabela 4, que mostra os grupos tratados com soro fisiológico (TCSP).

TABELA 11- ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS GRUPOS DE COELHOS TRATADOS COM AS DIFERENTES POMADAS FITOTERÁPICAS (TCCP) UTILIZANDO-SE O TESTE DE TUKEY

VARIÁVEL = TCCP (8.313131)

Grupos	Nº de animais	Médias de dias de cicatrização	Comparações 5%
1	9	21.3333	A
2	9	20.1111	A B
3	9	17.2222	B

Q (.050,22) = 3.553 Dms= 3.4145

TABELA 12- ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS GRUPOS DE COELHOS TRATADOS COM SORO FISIOLÓGICO (TCSP) UTILIZANDO-SE O TESTE DE TUKEY

VARIÁVEL = TCSP (8.020202)

Grupos	Nº de animais	Médias de dias de cicatrização	Comparações 5%
1	9	23.0000	A
2	9	20.5556	A B
3	9	18.1111	B

Q (.050,22) = 3.553 Dms= 3.3538

5 DISCUSSÃO

A discussão dos dados está apresentada seguindo a seqüência das tabelas e figuras conforme demonstrado no resultado.

Na análise dos resultados da fase clínica do experimento verificou-se que todos os animais apresentaram tecido de granulação e epitelização das feridas, mas em períodos variados (apêndice). Acreditou-se que foi fundamental o enfaixamento da ferida durante o tratamento das lesões abertas. Foram realizados os curativos do tipo "úmido-seco" com as compressas de gazes embebidas em pomadas, que asseguraram a permanência do fármaco em contato com a lesão, além de promoverem proteção do ferimento contra agentes externos. Tais procedimentos permitiram a retenção da umidade para promover a epitelização e impedir a desidratação do ferimento, evitando assim, maceração tecidual, estando de acordo com a técnica descrita por SLATTER (1998, p. 339).

Outro dado importante refere-se à presença ou ausência de secreção ou exsudação. Algumas das feridas selecionadas para a fase clínica do experimento apresentavam exsudação e secreção purulenta (figuras) que diminuíram após a aplicação de pomadas que continham calêndula na sua formulação. Tais observações estão de acordo com os estudos realizados por JANSSEN (1986, p. 290) que demonstraram, os efeitos antibacterianos da calêndula contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Cândida albicans*, concluindo que terpenos oxigenados presentes nas flores da calêndula são os responsáveis pela atividade antimicrobiana desse fitoterápico.

Todos os pacientes tratados com as pomadas à base de calêndula e/ou óleo de girassol tiveram a recuperação da ferida e acreditou-se que isto aconteceu em decorrência do controle do processo inflamatório proporcionado pela presença de glicosídeos e de triterpenóides na calêndula que inibem a atividade da lipoxigenase, de acordo com estudos realizados por DELLA LOGGIA *et al.* (1994, p.516). O óleo de girassol possui alta concentração de ácido linoléico que, por sua vez, é o mais potente mediador pró-inflamatório causando migração de granulócitos e macrófagos, ou seja, ele é essencial para regulação dos eventos bioquímicos que precedem a mitogênese

fibroblástica pois estimula alguns fatores de crescimento celular, de acordo com estudos realizados por GLASGOW E ELING (1990, p. 510).

A análise dos resultados da fase experimental indicou que não houve aumento de velocidade na cicatrização das feridas cirúrgicas, ou seja, não houve diferença no tempo de cicatrização das feridas tratadas com as diferentes pomadas em comparação com as tratadas apenas com o soro fisiológico, conforme resultados apresentados nas tabelas de número 9 e 10. Este resultado está de acordo com a conclusão feita por MANDELBAUM *et al.* (2003, p. 400) onde em seu trabalho de revisão sobre cicatrização cita que várias técnicas e diferentes fármacos podem ser empregados para auxiliar o processo cicatricial e, segundo AYELLO e FRANZ (2003, p. 48) "o sucesso no tratamento de feridas depende mais da competência e do conhecimento dos profissionais envolvidos, de sua capacidade de avaliar e selecionar adequadamente as técnicas e recursos do que da disponibilidade de recursos e tecnologias sofisticadas", ou seja, os autores concluem que atualmente não existe nenhum agente farmacológico disponível que aumente significativamente a velocidade de cicatrização de feridas. Analisando os resultados apresentados na fase experimental comprovou-se não haver diferença na velocidade cicatricial das feridas tratadas com pomadas a base de calêndula, óleo de girassol e solução fisiológica. Entretanto vale ressaltar o fato de que as feridas estudadas e analisadas na fase experimental foram feridas criadas de forma asséptica, ou seja, não apresentavam nenhum tipo de contaminação ou exsudato purulento, conforme demonstrado nas figuras número 7,8,9 e 10. E, conforme se afirmou anteriormente, a calêndula possui atividade antimicrobiana, atividade esta não exercida nas feridas experimentais pela ausência de infecção. O girassol por sua vez é um potente mediador pró-inflamatório e essa atividade ficou comprovada pela observação microscópica das biópsias. O método histológico é utilizado com grande frequência como meio de avaliação do processo de cicatrização (VIZZOTO *et al.*, 2003, p. 171) Nestas lâminas pode-se comprovar que o tecido de granulação formado nas feridas tratadas com óleo de girassol foi notadamente mais fino, ou seja, gerou um tecido de granulação e fibrose bem menor (figura 7) se comparado com as feridas tratadas com soro fisiológico.(tabelas 5, 6, 7 e 8). O resultado do presente estudo, porém não comprova o estudo realizado por MARQUES *et al.* (2004, p 2) que no seu

experimento com ovelhas, observou aumento da velocidade cicatricial com a aplicação tópica de óleo de girassol, acelerando a formação de tecido de granulação, em relação à aplicação tópica de vaselina. O referido autor pode ter chegado a esse resultado, que difere deste, talvez pelo fato de seu grupo controle estar sendo testado com uma solução que sabidamente não possui atividade cicatrizante como a vaselina, enquanto que neste experimento, por usar solução fisiológica como controle, teve incremento na cicatrização, pois o soro fisiológico é citado por vários autores como auxiliar no processo cicatricial de feridas. DEALEY (2001, p. 63) indica a irrigação suave das feridas com solução fisiológica porque esta não prejudica os tecidos e promove a limpeza adequada além de preservar o tecido de granulação neoformado. Neste experimento todas as feridas, até mesmo aquelas que recebiam o tratamento com as pomadas, eram limpas com solução fisiológica. Este fato pode ter contribuído para a diminuição da carga microbiana das feridas, pois o soro fisiológico, apesar de não possuir ação antimicrobiana, dependendo do processo mecânico de lavagem pode livrar a ferida de bactérias e debris, conforme afirmou DAVIDSON (1998, p. 974).

Em relação aos resultados do tempo de cicatrização entre os diferentes grupos, observamos que os animais pertencentes ao grupo número 3, que iniciou dia 22 de outubro de dois mil e quatro apresentou um tempo de cicatrização significativamente menor em relação ao grupo número 1 (início dia treze de julho de dois mil e quatro) e também em relação ao grupo número 2 (início dia nove de agosto de dois mil e quatro), conforme demonstrado nas tabelas 9 e 10. Acreditamos que esse fato aconteceu devido a variáveis climáticas, ou seja, durante os dias que tiveram temperaturas mais baixas (meses de julho a agosto) o tempo de cicatrização foi aumentado e nos dias de temperatura mais elevada (outubro) o tempo de cicatrização diminuiu. Não encontramos nenhuma referência bibliográfica que afirme que o tempo de cicatrização possa ser influenciado por variação de temperatura, mas fisiologicamente é sabido que nos dias mais frios a irrigação tecidual é prejudicada pela constrição venosa periférica e isso acaba afetando todas as fases do processo cicatricial.

É importante também que se leve em consideração a relação custo-benefício do tratamento com as pomadas à base de calêndula e óleo de girassol. Os dois produtos são facilmente encontrados em farmácias de manipulação e em comparação

com outros fitoterápicos de uso veterinário usados para cicatrização, como por exemplo, o creme à base de *Triticum vulgare*, as pomadas à base de calêndula e óleo de girassol possuem um custo inferior.

6 CONCLUSÃO

Este estudo, que teve como finalidade avaliar a capacidade da calêndula e do óleo de girassol como agentes cicatrizantes em feridas de pequenos animais, contribuiu para que elaborássemos as seguintes conclusões:

1. Nas situações em que a cicatrização por segunda intenção é recomendada, a calêndula e o óleo de girassol se mostraram eficazes, assim como o soro fisiológico.
2. O óleo de girassol favorece o aparecimento de um tecido de granulação mais fino, ou seja, propicia uma recuperação epidérmica não exuberante.
3. Nas feridas pós operatórias, não contaminadas, não há necessidade do uso de qualquer agente cicatrizante, pois a limpeza do leito da ferida com solução fisiológica é suficiente para promover a cicatrização.
4. As pomadas à base de calêndula e óleo de girassol se mostraram eficazes na cicatrização de feridas com processo infeccioso presente (apêndice 1)

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON J. D. **Biologia molecular da célula**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994. 1294 p.

ALONSO, J. R. **Tratado de fitomedicina**: bases clinicas y farmacológicas. Buenos Aires: Isis ediciones, 1998. p. 327-31.

ANSARI, M. A.; JADON, N. S.; SINGH, S. P. Effect of *Calendula officinalis* ointement, charmil and gelatin granules on wound healing in buffaloes- a histological study. **Indian Veterinary Journal**, Tamil Nadu, v. 74, n. 7, p. 594-597, 1997.

AYELLO E.; FRANZ R. Pressure ulcer prevent and treatment: competency- based nursing cuvicula. **Dermatology Nursing**, Pitman, v. 15, n. 1, p. 44-65, 2003.

BAJAY, M. H.; JORGE, S. A.; DANTAS, S. R. P. E. **Tratamento de feridas**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 1999. 79 p.

BLUMENTHAL, M. The complete German Commissione Monographs. **Therapeutic Guide to Herbal Medicines**. Boston, Massachusetts: American Council, 1998. p.100.

BOGDANOVA, N. S. Study of antiviral properties of *Calendula officinalis*. **Farmakologiya Toksikologiya**, Moscow, v. 5, n 4, p.33:349, 1970.

Brasil. Ministerio da Saúde Secretaria de Politicas de Saúde. **Manual de condutas para ulceras neurotróficas e traumáticas**. Brasília, 2002, 56 serie J. Cadernos de Reabilitação em Hanseníase; n.2.

Brasil. Leis e Decretos; Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. **Portaria** nº 930 de 27 de agosto de 1992, Brasília.

BRIGTH, R. M.; PROBST, C. W. Management of superficial skin wounds. In: SLATTER, D. H. **Textbook of small animal surgery**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1985. p. 431-443.

BURN, G. O.; BURN, M. M. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fathy acid from diet. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 82, p. 435-67, 1929.

BURN, G. O.; BURN, M. M. The nature of fatty acids essential in nutrition. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 86, p. 587-621, 1930.

CENTRE FOR MEDICAL EDUCATION. **El programa de las heridas**. Scotland: The University of Dundee, 1994. 188 p.

CORDOVA, C. A. Protective properties of butanolic extract of *Calendula officinalis* L. against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. **Redox Report**, W. Yorks, v. 7, n. 2, p. 95-102, 2002.

CORRÊA Jr., C.; MING, L.; SCHEFFER, M. C. **Cultivo de plantas medicinais condimentares e aromáticos**. Jaboticabal: FUNEP, 1994. p. 5-39.

CORSI, R. C. C.; CORSI, P. R.; PIRANAS, M.; FAE, E.; JORGE, D. Factors which compromise wound healing: a review. **Revista Brasileira de Cirurgia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 47-53, 1995.

CRUZ, G. L. **Dicionário de Plantas úteis do Brasil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1982. p. 141-42.

DAVIDSON, E. B. Managing wound in dogs and cats - Part 1. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Louisiana, v. 20, n. 7, p. 811-20, 1998

DEALEY, C. **Cuidando de feridas: um guia para as enfermeiras**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 49-65.

DELLA LOGGIA, R.; TUBARO, A.; SOSA, S.; BECKER, H.; SAAR, St.; ISAAC, O. The role of triterpenoids in the tropical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flower. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 60, p. 516-20, 1994.

DELLMANN, H. D.; BROWNE; M. **Histologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p.360-365.

DI STADI, L. C. **Plantas medicinais arte e ciências**. São Paulo: UNESP, 1996. p. 65-67.

DIEGELMANN, R. F.; COHEN, I. K.; KAPLAN, A. M. The role of macrophages in wound repair: a review. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, n. 68, p. 107, 1981.

EAGLSTEIN, W. H.; MERTEZ, P. M. Effects of tropical medications on the rate of repair of superficial wounds. In: DINEEN, P.; HILDICK-SMITH, G. (Ed.). **The surgical wound**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1981. p. 150-169.

FAZIO, M. J.; ZITELLI, J. A.; GOSLEN, J. B. Cicatrização de feridas. In: Coleman III W.P; Hanke, C.W.; Alt, T.H; Asken, S. **Cirurgia cosmética: princípios e técnicas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p. 18-23.

FERRANDO, J. Ensayo clinico de um preparado tópico conteniendo: urea,aceite de Helianthus annus, aceite de Oenothera biennis, aceite de germen de trigo y pirualto sódico, sobre diversos processos cultaneos hiperqueratosicos. **Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana**, Barcelona, v. 14, n. 2, p. 133-137,1986.

- FERRAZ, E.M. **Manual de Controle de Infecção em cirurgia do Colégio Brasileiro De Cirurgiões**. São Paulo: Editora Pedagógica Universitária, 1982.
- FITCH, R.; SWAIM, S. F. The role of epithelialization in wound healing. **The Compendium**, Louisiana, v. 7, n. 2, p. 167-177, 1995.
- FOSTER, S.; TYLER, V. E. **Tyler's honest herbal, a sensible guide to the use of herbs and related remedies**. 4. ed. New York: Haworth Herbal Press, 1999. p. 85-86.
- FOSSUM, T. W. **Cirurgia pequenos animais**. São Paulo: Editora Roca, 2002. 1335 p.
- FRANCO, L. L. **As sensacionais 50 plantas medicinais**. 4. ed. São Paulo: O naturalista, 1999. p. 87-88.
- GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, p. 448-453, 1999.
- GARCIA, D.; SANCHEZ, E.; CRESPO, M.; CARBALLO, C. Estudio farmacognóstico de *Calendula officinalis* L. **Revista Cubana Plantas Mediciniais**, La Habana: Cuba, v. 1, n. 3, p. 21-5, 1996.
- GLASGOW, W. C.; ELING, G. T. Epidermal growth factor simulates linoleic acid metabolic in BAB/C 3T3 fibroblast. **Molecular Pharmacology**, Bethesda, v. 38, p. 503-10, 1990.
- GRACZA, L. Oxygen-containing terpene derivatives from *Calendula officinalis*. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 53, p. 227, 1987.
- GREENHALGH, D. G.; GAMELLI, R. I. Is impaired wound healing caused by infection or nutrition deletion? **Surgery**, St. Louis, v. 102, p. 306-12, 1987.
- GRINNEL, F.; BILLINGHAN, R.; BURGESS, L. Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. **The journal of Investigation Dermatology**, Dallas, v. 76, p. 181-189, 1981.
- HADDAD, M. C.; VANNUCHI, M. T. O.; CHENSO, M. Z. B.; HAULY, M. C. O. Uso do açúcar em feridas contaminadas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 36, n. 2, p. 152-163, 1983.
- HARTOP, P. J.; PROTTEY, C.; BLACK, J. C.; Mc CORMACK, J. I. The repair of impaired epidermal barrier function in rats by the cutaneous application of linoleic acid. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 94, p. 13-21, 1976.
- HUNT, T. K. The physiology of wound healing. **Annals of Emergency Medicine**, St. Louis, v. 17, p. 1265-73, 1988.

IAUK, L. Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodonpathic bacteria. **Phytotherapy Research**, New York, v. 21, n. 1, p. 599-604, Jun. 2003.

JANSSEN, A. M. Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. **Pharmaceutish Weekblad**, The Hague, v. 8, p. 289-292, 1986.

JONSSON, K.; JENSEN, J. A.; GOODSON, W. H.; SCHEVENSTUHL, H.; WEST, J., HOPF, H. W.; HUNT, T. K. Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 241, p. 605-13, 1991.

JUNQUEIRA, L. C. ; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1999. 427 p.

KEMPER, K. J. Calêndula. **Longwood Herbal Tark Force**. 1-13,1999. <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>.

KLOUCHEK-POPOVA, E.; POPOV, A.; PAVLOVA, N.; KRUSTEVAS, S. Influence of the physiological regeneration and epithelialization using fractions isolated from *Calendula officinalis*. **Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica**, Sofia, v. 8, p. 63-7, 1982.

KNIGHTON, D. R.; FIEGEL, V. C. Macrophage - derived growth factors in wound healing: regulation of growth factor production by the oxygen microenvironment. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 140, p. 1108-11, 1989.

KUMAR,V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. **Patologia basica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.1992. 608 p.

LEVENSON, S. M.; KAN-GRUBER, D.; GRUBER, C.; MOLNAR, J.; SEIFTER, E. Wound healing accelerated by *staphylococcus aureus*. **Archives of Surgery**, v. 118, p. 310-20, 1983.

LINN, D.S.;SHERPHED, M.I. Evolution of vitamin F. **Drug Cosmetic Industrial**, Washington, D.C. v.38, p.329, 1936.

LÉVESQUE, H.; LAFONT,O. Aspirin throughout the ages: a historical review. **La Revue de Medicine Interne**, Paris, v. 21, n. 1, p. 8-17, 2000.

LIPTAK, J. M. An overview of the topical management of wounds. **Australian Veterinary Journal**, Artamon, v. 75, n. 6, p. 408-413, 1997.

MANDELBAUM, S. H.; DISANTIS, É. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares- Parte I. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p.393-410, jul./ago. 2003.

MARQUES, S. R.; PEIXOTO, P. A.; MESSIAS, J. B.; ALBUQUERQUE, A. R.; SILVA JUNIOR, V. A. Efeitos da aplicação tópica de óleo de sementes de girassol em feridas cutâneas, em carneiros. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 1-13, maio/jun. 2004.

MODOLIN, M.; BEVILACQUA, R. G.; MARGARIDA, N. F.; LIMA GONÇALVES, E. Effects of protein depletion and repletion on experimental open wound contraction. **Annals of Plastic Surgery**, Philadelphia, v. 15, p. 123-6, 1985.

MODOLIN, M.; BEVILACQUA, R. G. Cicatrização das Feridas. In: RAIA, A. A.; ZERBINI, E. J. **Clinica Cirúrgica "Alípio Correa Pinto"**. São Paulo: Sarvier, 1988. v. 1, p. 133-8.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Fundamental de farmacobotânica**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 157-63.

OLIVER, N. A. Altered production of fibronectin and collagen in hypercortisolism may inhibit tissue repair. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 123, p. 570-1, 1987.

ONO, I.; ZHOU, L. J.; TATESHITA, T. Effects of a collagen matrix containing prostaglandin E¹ on wound contraction. **Journal of Dermatological Science**, v. 25, p. 106-15, 2001.

PATRICK, K. F. M.; KUMAR, S.; EDWARDSON, P. A. D. The induction of vascularization by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. **Phytomedicine**, Jena, v. 3, p.1, 11-18, 1996.

PEREIRA, A. de M.; ARIAS, M. V. B. Manejo de feridas em cães e gatos-revisão. **Clinica Veterinária**, Milan, ano III, n. 38, maio/jun. 2002.

PORTAS, A. A. **Produção artesanal de óleo de girassol**. Campinas: Cati, 2001. p.1-10.

PROTTEY C. Investigation of functions of essential fatty acids in the skin. **British Journal of Dermatology**, Oxford, 1977; v. 97, p. 29-47, 1977.

PROTTEY, C.; HARTOP, P. J.; PRESS, M. Correction of cutaneous manifestations of essential fatty acids deficiency in man by application of sunflower seed oil to the skin. **Journal of Investigative Dermatology**, Malden, 1975; v. 64, p. 228, 1975.

RAO, S. G. *Calêndula* and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. **Fitoterapia**, Amsterdam, v. 62, p. 508, 1991.

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F. **Biologia vegetal**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 18-33.

REMY, D. Classification et traitement des plaies. **Encyclopedie Vétérinaire**, Paris, 1994. Chirurgie tissus mous, 0800, p.1-6.

RIJSWIJK, L. V. Princípios gerais no tratamento de feridas. In: GOGIA, P. **Feridas: tratamentos e cicatrização**. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. p. 23-37.

RODEHEAVER, G.T. Wound cleansing, wound irrigation, wound disinfection. In: Krasner, D.; Kane, D. **Chronic wound care: A clinical source book for health care professionals**. 2 ed. USA: Wayne, Health management publications, Inc. ch 13, 1997. p. 97-107.

SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 2. ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 2000. 1104 p.

SINCLAIR, H. M.; BASNAYEKE, V. Skin permeability in deficiency of essential fatty acids. **Journal of Physiology**, Cambridge, v. 126, p. 55, 1954.

SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 323-347.

SOUZA FILHO, Z. A.; REPKA, J. C.; APPEL, L.; CANELLO, G.; FONSECA, O. Estudo comparativo do ágar com a solução salina isotônica no tratamento de feridas infectadas em cobaias. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 169-73, 1997.

STROM, H.; THOMSEN, H. K. Effects of proinflammatory mediators on canine neutrophil chemotaxis and aggregation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 25, p. 209-218, 1990.

SWAIM, S. F.; GILLETTE, R. L. An update on wound medications and dressings. **The compendium**, Jamesburg, v. 20, n. 10, p.1133-1144, 1998.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. **Herbarium**: compendio de fitoterapia. 3. ed. Curitiba: Editora Herbarium, 1995. p. 66-68.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária**. 6. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 39-50.

UTYAMA, I. K. A. **Avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica do vinagre e ácido acético**: perspectiva no tratamento de feridas. Ribeirão Preto, 2003. 448 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

VALDES, H. L.; GARCIA, R. P. Calendulla officinalis. **Revista Cubana de Farmacia**, Havana, v. 33, n. 3, p. 188-94, 1999.

VANTORP, D. A. Essential fatty acids e prostaglandins. XXIV Inter Cong. **Pure Appl Chem**. 1974; 2: 117.

VASCONCELOS, E. The usefulness of topical application on of essential fatty acids to prevent pressure ulcers, **Ostomy/Wound Management** 1997, p 48-52, volume 43.

VINATURO, M. An overview of the ultrasonically assisted extraction of trioactive principles from herbs. **Ultrasonics Sonochemistry**, Netherlands, v. 8, n. 3, p 303-313, jul. 2001.

VIZZOTO, A.O.; A.NORONHA, L.; SCHEFFEL, D.L.; CAMPOS A.C. Influência da cisplatina administrada no pré e pós operatório sobre a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v.39, n.2, p.167-173, 2003

WAGNER, H.; PROKSH, A.; RIESS-MAURER, I.; VOLLMAR, A.; ODENTHAL, S.; STUPPNER, H. Immunostimulating action of polysaccharides (heteroglycans) from higher plants. **Arzneimittelforschung**, Aulendorf, v. 35, p. 1069-75, 1985.

WALDRON, D. R.; TREVOR, R. Management of superficial skin wounds. In: SLATTER, D. S. **Textbook of small animal surgery**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1993. p. 269-80.

WHIPPLE, A. O. História da cirurgia. In: DAVIS, C. **Clínica Cirúrgica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1961. p. 20-30.

WHO (World Health Organization). **Monographs on selected medicinal plants**. v. 1. GENEVA, 1999. Disponível em:<http://www.who.int/medicines/library/trm/medicinal_plants/monograph_volume_two.shtml>. Acesso em: 25 jan. 2005.

WINTER, G. D. Formation on the scar and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. **Nature**, London, n. 193, p. 293, 1962.

ZANOSCHI, C.; CIOBANU, C.; VERBU, T. A.; FRINCU, D. The efficiency of some natural drugs in the treatment of burns. **Revista. Medico. Chirurgicala**, Romania., v. 95, p.63-65, 1991.

ZIBOH, V. A. The significance of polyunsaturated fatty acids in cutaneous biology. **Lipids**, Campaign, 1996, v. 31, p. 249-53, 1996.

7 APÊNDICE

APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA FASE CLÍNICA DO EXPERIMENTO

Foram utilizados treze animais, sendo dez cães, dois gatos e um coelho atendidos no Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade do Contestado-*campus* Canoinhas, portadores de ferida cutânea aberta. Não houve distinção de raça nem sexo, e a idade variou entre quatro meses a doze anos de idade. Após avaliação clínica, os animais tiveram ficha clínica preenchida e permaneceram internados em canis ou gaiolas individuais, mantidos com colar elizabethano, recebendo ração comercial, duas vezes ao dia e água *ad libitum* até cicatrização das feridas. A calêndula e o óleo de girassol foram usados na forma de pomada em curativos a cada 24 horas. Não foi utilizado antibiótico como terapia sistêmica preventiva ou curativa. As pomadas foram designadas pelos nº 1, 2 e 3 (experimento "cego"). A pomada um era composta por calêndula, a pomada dois era composta óleo de girassol por e a pomada três era composta por calêndula e óleo de girassol. As feridas eram previamente limpas, com soro fisiológico e secas com gaze esterilizada, após o que as pomadas eram aplicadas no local e então a ferida era recoberta com gaze estéril e o local enfaixado. A evolução do processo cicatricial nesses animais foi monitorada diariamente com fotografia digital seriada e medição também seriada, com auxílio de paquímetro, das dimensões crânio – caudal e dorso - ventral da ferida e os resultados anotados em ficha individual. Os fenômenos avaliados macroscopicamente foram presença ou não de secreção, formação de tecido de granulação, epitelização, tempo de contração da ferida e aparecimento de cicatriz hipertófica.

Realizou-se avaliação bacteriológica das feridas que apresentaram secreção purulenta nos animais de número 7 e 9. A coleta foi feita com o auxílio de swab. estéril e o material foi encaminhado para o Laboratório de Bacteriologia e Micologia Veterinária da Universidade do Contestado – *campus* Canoinhas. O resultado do exame detectou a presença de *Streptococcus gama hemolítico* para o animal de número sete (Anexo 1) e *Streptococcus beta hemolítico* para o animal número nove

(Anexo 2). Os demais pacientes pertencentes à fase clínica do experimento não tiveram a presença de secreção purulenta no local da ferida.

A tabela número 13 apresenta o resumo dos pacientes utilizados na fase clínica do experimento.

TABELA 13 – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS ANIMAIS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM POMADAS À BASE DE CALÊNDULA E ÓLEO DE GIRASSOL. NA UNIVERSIDADE DO CONTESTADO *CAMPUS* CANOINHAS - 2003/2005

Nº/nome	espécie	raça	sexo	idade	diagnóstico	pomada	Tempo/dias cicatrização
1. Fera	Canino	Fila Br.	fêmea	10 anos	Deiscência	calêndula	07
2. Chimica	Canino	S.R.D	fêmea	12 anos	Deiscência	calêndula	14
3. Mitico	Felino	S.R.D	macho	6 meses	Trauma	girassol	15
4. Emelai	Canino	S.R.D	fêmea	4 anos	Deiscência	girassol	16
5. Preta	Canino	S.R.D	fêmea	2 anos	Deiscência	gir+cal*	20
6. Susi	Canino	S.R.D	fêmea	4 anos	Trauma	gir+cal*	22
7. Lindalva	Canino	S.R.D	fêmea	4 anos	Deiscência	calêndula	25
8. Coelho	Coelho	N.zelândia	macho	4 meses	Deiscência	girassol	33
9. Pingo	Canino	S.R.D	macho	3 anos	Trauma	calêndula	35
10.Chocolate	Canino	Lhasa- apso	macho	8 anos	Trauma	girassol	40
11. Preta	Canino	S.R.D	fêmea	2 anos	Necrose	gir+cal*	48
12. Sadam	Canino	Rottweiler	macho	4 meses	Necrose	calêndula	60
13. Missa	Felino	S.R.D	fêmea	2 anos	Trauma	gir+cal*	110

* Girassol associado com calêndul

APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA FASE CLÍNICA DO EXPERIMENTO

Os resultados do experimento na fase clínica estão descritos na Tabela 13. As principais características apresentadas pelos pacientes tratados com as diferentes pomadas foram:

1. Os pacientes com ferida aberta que receberam aplicação das pomadas apresentaram tecido de granulação eficaz e epitelização (Figuras 14, 16, 18 e 20).
2. Todas as feridas abertas evoluíram para a cicatrização da região; não foi observado nenhum caso de infecção local ou de hipersensibilidade cutânea (Figuras 14, 16, 18 e 20).
3. Os pacientes não apresentaram desconforto, pois não houve aderência da gaze à ferida, promovendo assim uma cicatriz cosmética .
4. A cicatrização ocorreu mesmo na presença de processo infeccioso (*Streptococcus beta e gama hemolítico*) (anexo 1 e 2).

FIGURA 13- ANIMAL N° 13 DIA 05/11/03
(DIA ZERO)



FIGURA 14- ANIMAL N° 13 DIA 05/02/04
(90° DIA)USANDO POMADA
DE GIRASSOL E
CALENDULA



FIGURA 15 - ANIMAL Nº 2 DIA 20/08/03
(DIA ZERO)

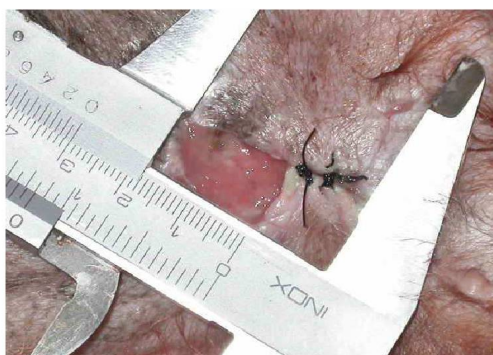


FIGURA 16 - ANIMAL Nº2 DIA 03/09/03
USANDO POMADA DE
CALÊNDULA.(DIA 13º)



FIGURA 17 - ANIMAL Nº8 DIA 22/09/04
(DIA ZERO)



FIGURA 18 – ANIMAL Nº8 DIA 25/10/04
USANDO POMADA
DE GIRASSOL (DIA 33º)

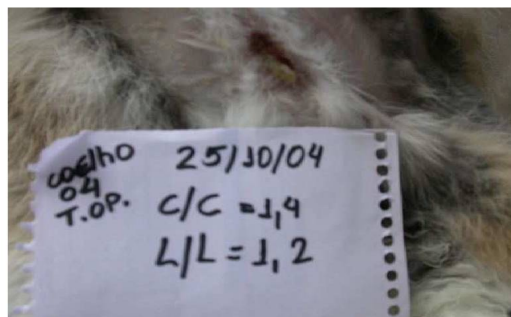
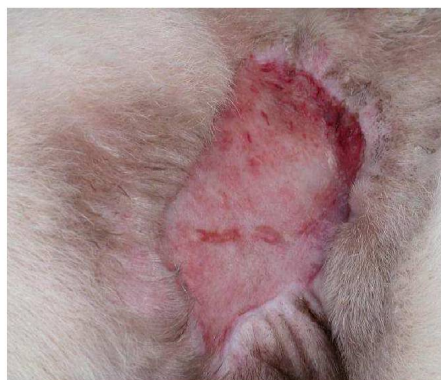


FIGURA 19 - ANIMAL Nº9 DIA 01/04/05
(DIA ZERO)



FIGURA 20 – ANIMAL Nº9 DIA 28/04/05
USANDO POMADA
CALÊNDULA (DIA 27º)



ANEXOS

ANEXO -1 LAUDO BACTERIOLÓGICO DO ANIMAL NÚMERO SETE DA FASE
CLÍNICA DO EXPERIMENTO



UNIVERSIDADE DO CONTESTADO – CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
LABORATÓRIO DE BACTERIOLOGIA E MICOLOGIA VETERINÁRIA

Rua Roberto Elhke, 85, Cx.P. 01 - CEP: 89460-000 Canoinhas – SC – Campus Marcílio Dias
Fone (47) 624-0797 – Fax (47) 627-2216

LAUDO

Protocolo número: 015/05

Nome do Animal: Lindalva
Espécie: felina
Raça: SRD
Sexo: fêmea
Proprietário: -
Cidade: Canoinhas
Fone/Fax:
Data da coleta: 05/04/05
Solicitante: Simone Wendt
Amostra enviada: Swab de pele
Análise solicitada: isolamento bacteriano com antibiograma

RESULTADO

Estreptococos gama hemolítico

Sensível: Nitrofurantoína (13 mm)

Resistente: Amoxicilina (0 mm); Ampicilina (4 mm); Bacitracina (0 mm); Cefalexina (0 mm); Cloranfenicol (10 mm); Doxiciclina (5 mm); Estreptomicina (0 mm); Gentamicina (0 mm); Norfloxacin (1 mm); Novobiocina (8 mm); Penicilina (0 mm); Polimixina (0 mm); Sulfazotrin (7 mm); Tetraciclina (0 mm); Tobramicina (0 mm)

A presente análise tem seu valor restrito somente à amostra recebida pelo laboratório

Canoinhas, 07 de abril de 2005.



Márcia Tkacz

Méd. Vet. CRMV-PR 4911

ANEXO -2 LAUDO BACTERIOLÓGICO DO ANIMAL NÚMERO NOVE DA FASE
CLÍNICA DO EXPERIMENTO



UNIVERSIDADE DO CONTESTADO – CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
LABORATÓRIO DE BACTERIOLOGIA E MICOLOGIA VETERINÁRIA

Rua Roberto Elhke, 85, Cx.P. 01 - CEP: 89460-000 Canoinhas – SC – Campus Marcílio Dias
Fone (47) 624-0797 – Fax (47) 627-2216

LAUDO

Protocolo número: 017/05

Nome do Animal: Pingo
Espécie: -
Raça: SRD
Sexo: macho
Proprietário: -
Cidade: Canoinhas
Fone/Fax:
Data da coleta: 05/04/05
Solicitante: Simone Wendt
Amostra enviada: Swab de pele
Análise solicitada: isolamento bacteriano com antibiograma

RESULTADO


Streptococcus beta-hemolítico

Sensível: Nitrofurantoína (13 mm)

Resistente: Amoxicilina (8 mm); Ampicilina (3 mm); Cefalexina (0 mm); Cloranfenicol (9 mm);
Doxiciclina (7 mm); Estreptomina (0 mm); Gentamicina (0 mm); Norfloxacin (0 mm); Penicilina (0
mm); Polimixina (0 mm); Sulfazotrin (7
mm); Tetraciclina (0 mm); Tobramicina (0 mm)

A presente análise tem seu valor restrito somente à amostra recebida pelo laboratório

Canoinhas, 07 de abril de 2005.


Márcia Thauz
Méd. Vet. CRMV PR 4911