

Análise Comparativa do Efeito Cicatrizante da *Calendula Officinalis* em Feridas Cutâneas Induzidas em Camundongos da Linhagem Swiss

Comparative Analysis of the Healing Effect of *Calendula Officinalis* on Wounds Healing Induced in Mice of the Swiss Lineage

Análisis Comparativo del Efecto Cicatrizante de la *Calendula Officinalis* en Heridas Cutâneas Inducido en Ratones del Linaje Swiss

Recebido: 20/11/2022 | Revisado: 29/11/2022 | Aceitado: 30/11/2022 | Publicado: 09/12/2022

Lenise Ascensão Silva Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8471-1819>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: lenisenunes@outlook.com

Herman Ascensão Silva Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5349-9093>
Universidade Federal do Oeste do Pará, Brasil
E-mail: hasn.herman@gmail.com

Joyce Nascimento Dergan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1960-6005>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: joyce.dergan@outlook.com

Raissa Nalanda Pinto de Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5591-8105>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: raissanalanda@hotmail.com

Juarez de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0852-2623>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: souza644@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a evolução da cicatrização de feridas cutâneas induzidas em camundongos Swiss tratados com auxílio do *Calendula officinalis* em comparação a loção oleosa à base de ácidos graxos essenciais, pomada de dexpanthenol e solução fisiológica. **Metodologia:** Foram utilizados 40 camundongos Swiss *Mus musculus* pesando entre 20g ~ 40g, com aproximadamente 90 dias de idade, sendo divididos em 8 grupos com 5 animais em cada. Foram testados o óleo de calêndula, o óleo de girassol, solução salina estéril a 0,9% e a pomada de dexpanthenol. A avaliação macroscópica da área das lesões foi obtida a partir de fotografias feitas com 0, 7 e 14 dias de iniciado o experimento, a partir disso foi realizada a análise no *software* ImageJ®, após isso a análise estatística foi expressa como média ± desvio padrão da média (e.p.m.) e analisados utilizando o 't' de Student, quando duas médias pareadas forem comparadas ou análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações, seguida do teste de Turkey; considerando-se significativos os valores com intervalo de confiança igual a 95% e $p \leq 0,05$. **Resultados:** Observou-se o avanço do processo de cicatrização em todos os grupos analisados. As lesões foram tratadas conforme o tratamento preconizado para o seu respectivo grupo, sendo que ao término de 14 dias quase todas estavam totalmente fechadas. **Conclusão:** A *Calendula officinalis* demonstrou eficácia na redução das áreas das lesões, entretanto não demonstrou superioridade no desempenho do potencial cicatrizante em relação aos medicamentos utilizados na presente pesquisa. **Palavras-chave:** Cicatrização; Plantas medicinais; Experimentação animal; Calendula.

Abstract

Objective: Evaluate the healing evolution of induced cutaneous wounds in Swiss mice treated with *Calendula officinalis* in comparison with essential fatty acid based oil lotion, dexpanthenol ointment and saline solution. **Methods:** Forty Swiss *Mus musculus* mice weighing between 20g ~ 40g, approximately 90 days old, were used and divided into 8 groups with 5 animals in each. Calendula oil, sunflower oil, sterile 0.9% saline solution and dexpanthenol ointment were tested. The macroscopic evaluation of the lesion areas was obtained from photographs taken at 0, 7 and 14 days after the beginning of the experiment. After that, the analysis was performed using ImageJ® software, and the statistical analysis was expressed as mean ± standard deviation of the mean (s.e.p.m.) and analyzed using Student's t-test when two paired means were compared or analysis of variance (ANOVA) for multiple

comparisons, followed by Turkey's test; values with confidence interval equal to 95% and $p \leq 0.05$ were considered significant. **Results:** Progress in the healing process was observed in all groups analyzed. The lesions were treated according to the recommended treatment for their respective groups, and at the end of 14 days almost all were completely closed. **Conclusion:** *Calendula officinalis* showed efficacy in reducing the areas of the lesions; however, it did not demonstrate superiority in the performance of healing potential in relation to the drugs used in this research.

Keywords: Wound healing; Plants, medicinal; Animal experimentation; Calendula.

Resumen

Objetivo: Evaluar la evolución de la cicatrización de heridas cutáneas inducida en ratones suizos tratados con la ayuda de *Calendula officinalis* en comparación con loción oleosa a base de ácidos grasos esenciales, pomada de dexpantenol y solución salina. **Metodología:** 40 ratones Swiss *Mus musculus* con un peso entre 20g ~ 40g, con aproximadamente 90 días de edad, fueron divididos en 8 grupos de 5 animales cada uno. Se probaron aceite de caléndula, aceite de girasol, solución salina estéril al 0,9% y pomada de dexpantenol. La evaluación macroscópica del área de la lesión se obtuvo a partir de fotografías tomadas a los 0, 7 y 14 días después del inicio del experimento, a partir de las cuales se realizó el análisis en el software ImageJ®, luego de lo cual el análisis estadístico se expresó como media \pm desviación estándar. de la media (e.p.m.) y se analiza mediante la 't' de Student, cuando se comparan dos medias pareadas o análisis de varianza (ANOVA) para comparaciones múltiples, seguido de la prueba de Turkey; considerando valores significativos con un intervalo de confianza del 95% y $p \leq 0.05$. **Resultados:** Se observó progreso en el proceso de curación en todos los grupos analizados. Las lesiones fueron tratadas de acuerdo al tratamiento recomendado para su respectivo grupo, y al cabo de 14 días, casi todas estaban completamente cerradas. **Conclusión:** *Calendula officinalis* demostró eficacia en la reducción de las áreas de lesiones, sin embargo, no demostró superioridad en el desempeño del potencial curativo en relación a los fármacos utilizados en el presente estudio.

Palabras clave: Cicatrización de heridas; Plantas medicinales; Experimentación animal; Calendula.

1. Introdução

As feridas são definidas como a interrupção na continuidade do sistema tegumentar, e podem ter diversos fatores que influenciam no seu tratamento, desde fatores sistêmicos como a nutrição e a idade à fatores locais como extensão e local da ferida (Campos et al, 2016 & Oliveira et al, 2019).

O tratamento de feridas visa estimular a cicatrização, reduzir a dor e a proliferação de microrganismos, garantindo a segurança e o conforto do paciente. O protocolo básico de um curativo envolve a limpeza, o desbridamento (caso haja a presença de necrose) e cobertura, objetivando a proteção da ferida e a prevenção de infecção (Campos et al, 2016). Inúmeros tratamentos podem ser utilizados para acelerar e aumentar a eficácia do processo de cicatrização natural de um indivíduo, entre eles tem-se o uso de plantas medicinais, que se caracteriza pela utilização de plantas medicinais em suas diferentes preparações farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal em um mesmo produto, seja ele em formato de óleo, tintura, pomada ou capsula (Ministério da Saúde, 2016).

As feridas podem possuir um grande impacto na vida de um indivíduo, principalmente quando estão relacionadas a doenças crônicas não transmissíveis, como comprometimento vasculares diversos, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e neuropatias periféricas; estas têm tratamento prolongado e difícil, com cuidados domiciliares e especializados. Caso não sejam tratadas, podem levar a amputação do membro lesado, sendo que 80% das amputações em membros inferiores são realizadas em pacientes com doença vascular periférica e/ou diabetes, o que reforça o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes tanto pela dificuldade na mobilidade urbana quanto pela falta de acesso a empregos formais (Brasil, M. S. 2013).

Existem poucas opções terapêuticas eficazes e baratas no mercado, esse panorama também constitui um entrave para a prevenção da amputação, pois a mesma se dá através da atenção básica, que deve realizar o diagnóstico precoce das doenças que possam levar a amputação de membros, para assim desenvolver as medidas eficazes (Brasil, M. S. 2013). Como a ocorrência de feridas de difícil cicatrização pode ser evitada através da educação em saúde, sua prevalência maior se encontra em pessoas de baixa escolaridade e logo, baixo poder aquisitivo, dificultando ainda mais a adesão ao tratamento quando instalada a ferida, pois os medicamentos de uso corrente no mercado possuem alto custo.

Portanto a busca por novas terapias que realizem a cicatrização rápida, eficaz e funcional, além de possuírem baixo

custo é de fundamental importância para todos os pacientes que portam feridas crônicas e feridas de difícil cicatrização. Dentre essas terapias está o uso do *Calendula officinalis*, que possui atividade anti-inflamatória, cicatrizante e antisséptica, (Agência Nacional de Vigilância Sanitária apud [ANVISA], 2016) que já possui certa aceitação por parte da população brasileira e possui ação biológica conhecida, além de ter seu comércio difundido por todo território nacional.

A *Calendula officinalis* demonstra inúmeras ações biológicas no corpo humano, dentre elas convém destacar a atividade cicatrizante, a atividade anti-inflamatória e a atividade antimicrobiana. Seu caráter cicatrizante é corroborado pelo estudo de Okuma et al, 2015 onde foi formulado uma emulsão em gel no qual as proporções dos ingredientes era de 15,0% óleo de calêndula; 10,0% de surfactantes de mistura e 75,0% de água purificada, em que não foi observado nenhum traço de citotoxicidade; neste estudo foram utilizados 80 ratos da linhagem Wistar que sofreram lesões cirúrgicas com punch 1,5cm de diâmetro, a avaliação do processo de cicatrização foi através da avaliação histológica da pele lesionada feita com a elaboração de lâminas coradas com hematoxilina e eosina, e de avaliação macroscópica realizada através do *software* ImageJ, no qual o gel demonstrou capacidade para modular a fase inflamatória da cicatrização de feridas.

Sua atividade inflamatória possui relação com a inibição de certos sinais químicos como metaloproteinase e interleucinas, que são mediadores químicos para o recrutamento de células inflamatórias durante a inflamação aguda, como evidenciado pelo estudo de Saini et al, 2012 onde foi utilizado cultura de células (fibroblastos de gengivas humanas) além de evidenciar a ligação da calêndula com a inibição de sinais químicos da inflamação, observou a redução da degradação de colágeno nas placas em que se foi utilizado calêndula quando comparado com o grupo controle (colônia de células sem adição de nenhuma substância).

Sua atividade antimicrobiana se demonstrou eficaz contra variados tipos de bactérias, como a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, sendo corroborado pelo estudo de Buzzi; et al., 2016, onde foi utilizado um spray a base de *Calendula officinalis* a 2% em 41 pacientes portadores de úlceras por pressão, possuindo feridas com tamanho inicial de 1,1 - 11,0 cm², as quais 70% se encontravam no grau III, sobre o leito da úlcera 12,2% apresentavam presença de tecido necrótico e 43,9% eram colonizadas por bactérias sendo as principais *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* com 15% de prevalência cada, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* respectivamente 7% e 5%.

Dentre as etapas para a validação de um medicamento perante a ANVISA é necessário que seja apresentado evidências científicas que sustentem seu potencial positivo perante a população, uma das etapas necessárias é a experimentação animal, a qual é amplamente utilizada para a verificação do nível de toxicidade de uma substância além de observar seu grau de eficácia em diferentes dosagens e em diferentes finalidades, dentro as quais os usos mais pesquisados são os de ação anti-inflamatória, analgésica e antimicrobiana, sendo o uso de espécies in vivo regulamentado no Brasil pela Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, mais conhecida como Lei Arouca e o uso é supervisionado pelas várias Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA) espalhadas pelo país (Castro, 2013). Portanto, a fim de enriquecer o conhecimento existente a respeito desta planta medicinal, a utilização de camundongos da linhagem Swiss para a realização da pesquisa é um método eficaz e viável para a demonstração da eficácia cicatrizante do óleo de *Calendula officinalis* em feridas cutâneas.

Diante desta temática, o objetivo do estudo é avaliar a evolução da cicatrização de feridas cutâneas induzidas em camundongos Swiss tratados com auxílio do *Calendula officinalis* em comparação a loção oleosa à base de ácidos graxos essenciais, pomada de dexpantenol e solução fisiológica.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa experimental, de caráter prospectivo, longitudinal, quantitativo, intervencional, controlado e

primário. (Hochman et al, 2005). O desenvolvimento da pesquisa ocorreu no Biotério da Universidade do Estado do Pará (UEPA) – Campus XII, sendo realizada em 2021. Esse estudo foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA da UEPA, recebendo aprovação registrada sob o parecer de nº 07/2021.

A aquisição do óleo se deu através do método de prensagem a frio e filtração, sendo a parte da planta utilizada a flor e folha. Sua compra foi realizada na Farmácia Santo Antônio Homeopática, de CNPJ 10.471.158/0001-01. O óleo da *Calendula officinalis* está registrado sob I. E. 15.279.714-9.

O modelo animal utilizado foi o Camundongo Swiss *Mus musculus*, 40 animais pesando entre 20g ~ 40g, com aproximadamente 90 dias de idade. Foram mantidos em condições ambientais controladas, com 12 horas de ciclo claro/escuro; ambiente devidamente higienizado diariamente; temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e ventilação adequada com exaustão de ar, além da oferta de alimento e água *ad libitum* aos animais durante todo o experimento.

Foi ofertado enriquecimento ambiental para o bem-estar dos animais por meio de algodão e rolos de papelão para a formação de tocas e ninhos, como de costume da espécie escolhida. Após o início do experimento os animais foram realocados individualmente em gaiolas de polietileno com medidas de 30 cm x 20 cm x 13 cm, utilizando como cama papel picado, e mantendo o enriquecimento ambiental com rolo de papelão.

Também foi oferecido a todos os animais do experimento medicação analgésica para alívio da dor que pode ocorrer após a indução da lesão cutânea, sendo o fármaco selecionado Paracetamol (Tylenol ®) na dose de 110 – 305 mg/kg via oral (Brito, 2016).

Os animais foram anestesiados para realização da lesão com Tiopental (40 a 80 mg/Kg) por via Intraperitoneal (Brito, 2016). A lesão foi realizada com o instrumento cirúrgico punch com 8 mm de diâmetro no dorso do animal, após tricotomia elétrica. Após a realização da lesão foi realizado as fotografias do ferimento, com altura de 10cm de distância entre a câmera de 13MP e o animal, sendo realizadas novamente com 7 e 14 dias após o ferimento. As fotografias foram feitas novamente após a eutanásia dos animais.

Os animais foram divididos aleatoriamente em 8 grupos com 05 animais em cada grupo, totalizando 40 animais, sendo descrita a divisão dos grupos e os medicamentos utilizados em cada grupo, na Tabela 1.

Tabela 1 - Organização dos Grupos de Tratamento.

Grupo	Via	Solução	Dosagem
Controle Negativo (GCN1 e GCN2)	Tópica	Solução Fisiológica a 0,9%	50 µL
Bepantol (GB1 e GB2)	Tópica	Pomada de Dexpantenol	50 µL
Dersani (GD1 e GD2)	Tópica	Óleo de Girassol	50 µL
Calêndula (GC1 e GC2)	Tópica	Óleo de <i>Calendula officinalis</i>	50 µL

Fonte: Dados da Pesquisa.

A tabela acima discorre sobre a nomenclatura dos grupos, a solução terapêutica aplicada, a via de administração escolhida e a dose recebida por cada animal. Os grupos GCN1 e GCN2 receberam 50µL de solução fisiológica a 0,9% por meio da via tópica; os grupos GB1 e GB2 receberam a mesma quantidade de pomada de dexpantenol através de mesma via;

nos grupos GD1 e GD2, foram administradas doses de óleo de girassol com quantidade idêntica as anteriores; finalmente nos grupos GC1 e GC2, foram aplicadas doses de óleo de *Calendula officinalis* de maneira semelhante aos demais grupos.

Todos os grupos G1 foram eutanasiados ao final do sétimo dia de tratamento e todos os grupos G2 foram eutanasiados ao final do décimo quarto dia de tratamento. A eutanásia se deu com sobredose de anestésico, utilizando o fármaco Tiopental (80 a 160 mg/Kg) via intraperitoneal (Brito, 2016).

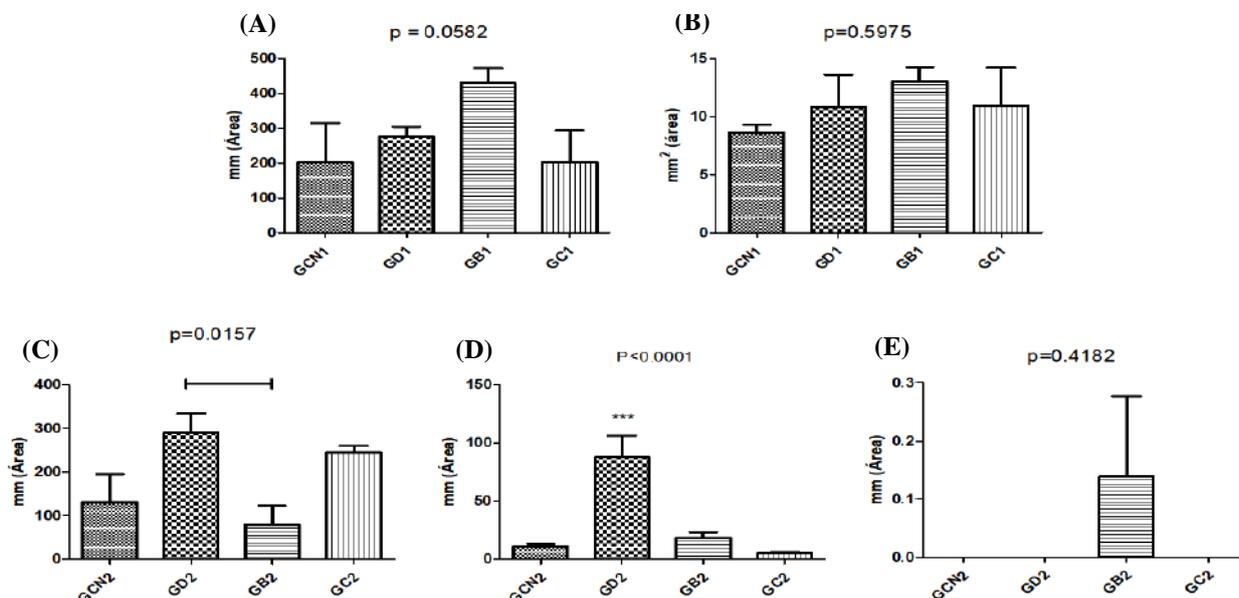
As lesões foram avaliadas macroscopicamente, mensurando o índice de retração da área da lesão conforme o tempo decorrido, e sobre a presença de reepitelização tecidual, sendo classificada em Ausente, Parcial e Completa (Santos; et al., 2019). Todas as lesões foram fotografadas e identificadas conforme seu grupo de origem e o tempo de tratamento (0, 7 e 14 dias). Para isto foi utilizado telefone celular com câmera de 13MP e tirado as fotografias a altura de 10cm do ferimento, assegurada pelo uso de suporte fixo para o celular e aferição da distância com uso de régua. Para esta análise foi utilizado programa ImageJ®, que avalia a lesão graficamente acerca de diâmetro, desta maneira sendo possível avaliar a evolução do processo cicatricial. (Weber, Santos, 2019).

Os resultados da análise macroscópica foram expressos como média \pm desvio padrão da média (e.p.m.) e analisados utilizando o 't' de Student, quando duas médias pareadas forem comparadas ou análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações, seguida do teste de Turkey; considerando-se significativos os valores com intervalo de confiança igual a 95% e $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas utilizando os programas Biostat e GraphPad Prisma 7.0.

3. Resultados

Observou-se o avanço do processo de cicatrização em todos os grupos analisados. As lesões foram tratadas conforme o tratamento preconizado para o seu respectivo grupo, sendo que ao término de 14 dias quase todas estavam totalmente fechadas. Durante o experimento evidenciou-se que o tratamento com óleo de *Calendula officinalis* apresentou retração tecidual superior em comparação com os outros tratamentos utilizados conforme demonstra a Figura 1 abaixo.

Figura 1 - (A) Área inicial da lesão dos grupos 01, (B) Área da lesão após 7 dias. (C) Área inicial da lesão dos grupos 02, (D) Área da lesão após 7 dias, (E) Área da lesão após 14 dias.

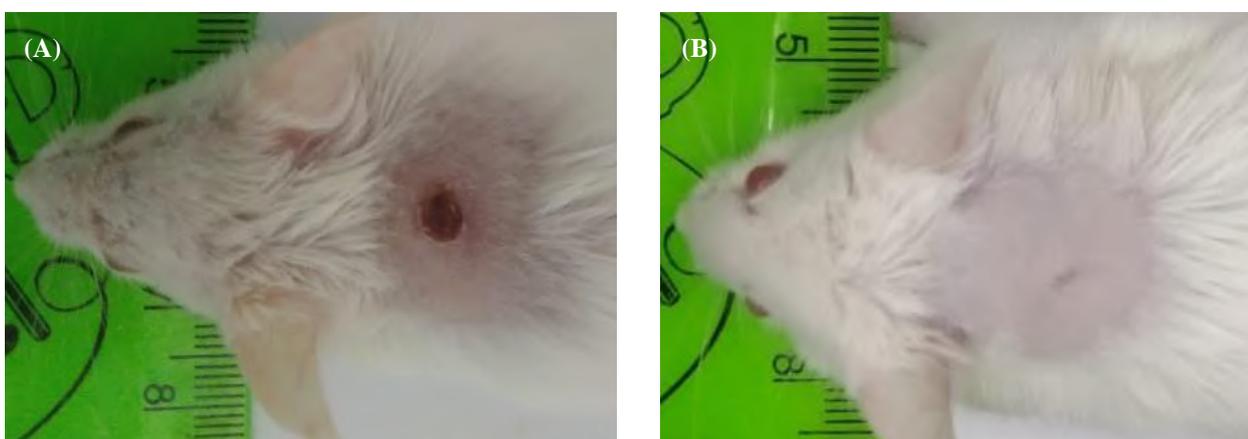


Fonte: Dados da Pesquisa.

Na figura acima é possível observar os dados da evolução macroscópica encontrada por cada grupo, em cada período de tempo previamente estabelecido (0, 7 e 14 dias), onde na parte superior da figura encontram-se os grupos que participaram do experimento até 7 dias (G1- da esquerda para direita, 0, 7 dias) e na parte inferior os grupos que participaram até 14 dias (G2 - da esquerda para direita, 0, 7 e 14 dias).

Ao final do experimento também foi observado que nos grupos que utilizou óleo de *Calendula officinalis*, além de melhor resultado na cicatrização, evidenciou-se que não houve crescimento de pêlos na área ao redor da ferida, independente do tempo analisado, conforme demonstra a Figura 2 abaixo.

Figura 2 - (A) Animal com 7 dias de tratamento. (B) Animal com 14 dias de tratamento.



Fonte: Dados da Pesquisa.

A figura acima demonstra a ausência de crescimento de pêlos nos animais que foram submetidos ao tratamento com a Calêndula, sendo sugestivo o seu potencial estético, podendo ser utilizado em novas pesquisas para averiguação do seu potencial de retardar e/ou impedir o crescimento dos folículos pilosos, desta forma prolongando os resultados de depilações.

As feridas se mantiveram com aspecto limpo, seco e sem secreção em todos os grupos. Apresentaram o desenvolvimento de crosta durante os 7 dias iniciais, com aparência delgada, em progressão para oclusão da lesão. Nos grupos que continuaram o tratamento até 14 dias, foi possível observar que as feridas mantiveram aspecto limpo, seco e sem secreções, e as crostas começaram a cair entre o 10º e o 12º dia de tratamento, com as cicatrizes apresentando tonalidade rosácea e pálido. Com exceção de um animal do grupo Bepantol, que ainda apresentava uma discreta lesão com 0,69 mm² de área no 14º dia de tratamento. A evolução macroscópica das lesões pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2 - Evolução macroscópica das feridas.

Grupos	0º Dia de Lesão	7º Dia de Lesão	14º Dia de Lesão
GCN1			X
GCN2			
GD1			X
GD2			
GB1			X

GB2



GC1



X

GC2



Fonte: Arquivos da Pesquisa

4. Discussão

Como o camundongo Swiss é um animal de ampla versatilidade, seu uso ocorre em pesquisas dos mais variados tipos, como as que envolvam o desenvolvimento de novas terapias ou medicamentos para inúmeras enfermidades, como o transtorno de ansiedade e a cicatrização de feridas cutâneas. Seu uso também busca averiguar qual os potenciais de fármacos em fases experimentais, sendo as propriedades mais buscadas o potencial anti-inflamatório, antioxidante, antimicrobiano, ansiolítico e cicatrizante (Brito, 2016).

As feridas são lesões que causam perda na continuidade da pele, causando uma sequência de eventos que irá se dedicar a reparar a pele e a retornar as suas funções normais, o qual depende da organização de células, da matriz extracelular e sinais químicos. Para ocorrer o reparo tecidual das feridas ocorre uma cascata de eventos celulares, que são comumente divididos em três etapas: inflamatória, a qual se manifesta os sinais cardinais da inflamação (edema, eritema, calor, dor e perda da função), sendo caracterizada pela presença de mecanismos vasculares como a homeostase e a coagulação, e por mecanismos celulares, como o recrutamento de neutrófilos e macrófagos; a etapa proliferativa que se diferencia pela reepitelização e angiogênese, e por fim a etapa de remodelagem a qual se distingue pela reorganização das fibras de colágeno (Laureano, Rodrigues, 2011; Campos et al, 2016).

O tratamento convencional de feridas varia conforme o tipo de lesão a ser tratada, que podem ser de diversas etiologias, como traumas, queimaduras, doenças crônicas, procedimentos cirúrgicos entre outros; e cada tipo necessita de cuidados específicos para melhor efetividade e eficácia da cicatrização (Campos et al, 2016). Entre os tratamentos considerados mais eficazes dentro da terapia convencional se encontram: desbridamento, enxertia precoce, controle bacteriano e a manutenção das condições adequadas de umidade no leito da lesão (Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia

Ocupacional apud [COFFITO], 2018).

A partir dessas deliberações é possível constatar que a equipe multiprofissional deve estar envolvida no tratamento de feridas, pois através dela que é ofertado a atenção integral ao paciente levando ao sucesso terapêutico, e este sucesso pode ser encontrado por meio de inúmeros meios, como uso de terapias de eletroestimulação, de fotobiomodulação, de fitoterápicos e zooterápicos; as quais têm-se provado cada vez mais efetivas no tratamento destas lesões como o uso de pele de tilápia em pacientes queimados e o uso de pomada a base de Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) em úlceras diabéticas (Ribeiro, 2018; Lima-Junior et al, 2017).

Um dos registros mais antigos a respeito do uso de plantas para fins curativos data 3000 a.C. na China, onde se cita o Ginseng em registros escritos por imperadores; e no antigo Egito também existem registros, inclusive nomeados, como o papiro de Ebers onde houve a catalogação de 125 plantas e mais de 800 receitas de uso (Starosca; dos Anjos, 2020). O Brasil valendo-se dos saberes e práticas das populações tradicionais demonstra grande prevalência no uso de plantas medicinais em todo o território nacional, porém tal prática baseia-se principalmente no empirismo, sendo tais conhecimentos passados de geração em geração. Tal prática é estimulada pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos de 2006, promulgada pelo Decreto nº 5.813, a qual estabeleceu diretrizes prioritárias para o desenvolvimento de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos em nosso país, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, ao fortalecimento dos arranjos produtivos e ao uso sustentável da biodiversidade brasileira (Brasil, 2016).

A *Calendula officinalis* é uma planta da família Asteraceae, que possui prevalência em climas temperados, tem suas origens na Europa e na América do Norte. Existem registros do seu uso medicinal desde o século XII, por egípcios, gregos, hindus e árabes; como suas flores abrem ao amanhecer e se fecham ao anoitecer foi amplamente utilizada para o tratamento de queimaduras e outras enfermidades causadas por calor. Seu nome advém do latim calends em alusão sua floração perdurar o ano inteiro, no Brasil seus nomes populares são calêndula, mal-me-quer, maravilha, margarida-dourada, maravilhas do campo, calêndula de panela. Atualmente é considerada uma planta cosmopolita, sendo cultivada em vários países do mundo, inclusive no Brasil (Wendt, 2005; Volpato, 2005; Brasil, 2014).

Seu uso empírico é praticamente ilimitado sendo usado para diversas enfermidades, porém no Brasil seus usos se concentram na infusão (chá) das flores para ação expectorante, para amenizar dores de garganta e alergias, e para combater infecções das vísceras; a maceração das pétalas em compressas com álcool também são utilizadas sobre feridas abertas e queimaduras (Citadini-Zanette; et al., 2012).

A composição química da planta pode variar segundo inúmeros fatores, como parte da planta selecionada, local de origem e forma de extração, além do clima, solo e o estágio de crescimento que a planta se encontra no momento da extração. Seu componente predominante são as saponinas triterpênicas (2-10%) tendo como base o ácido oleanólico e flavonoides (0,88-0,33%), incluindo os compostos astragalina, hiperosídeo, isoquercitrina e rutina. Outros constituintes que também estão presentes são os óleos essenciais (0,02%), sesquiterpenos e triterpenos (Brasil, 2014; Volpato, 2005).

A variação da composição química irá gerar a variação dos potenciais farmacológicos das plantas, entre eles, se encontra a variação do potencial cicatrizante, o que pode ser um fator que justifique a mudanças dos resultados em diferentes pesquisas quando se estuda plantas medicinais e seus efeitos farmacológicos. O estudo de Parente et al, 2009. demonstrou também a redução gradativa da área das feridas em todos os grupos do estudo, sendo dividido em dois grupos, um que utilizou água destilada e o outro que utilizou solução aquosa do extrato etanólico a 1% de *Calendula officinalis* (EEC), onde não foi demonstrado diferença estatisticamente significativa na avaliação macroscópica das feridas entre os grupos, entretanto em relação aos demais aspectos avaliados no estudo, a exemplo da síntese de colágeno, os resultados encontrados foram de aumento da concentração de colágeno nas feridas tratadas com EEC aos 4º e 7º dias de experimento, indica que o EEC estimulou maior síntese colágena, atuando assim, de forma positiva no processo da cicatrização das feridas cutâneas.

A pesquisa de Nitz et al, 2006. também avaliou o processo cicatricial de feridas cutâneas utilizando plantas medicinais, onde se dividiu o experimento em três grupos, onde os medicamentos utilizados foram: soro fisiológico a 0,9%, extrato aquoso de *Coronopus didymus* e extrato aquoso de *Calendula officinalis*. O subgrupo da Calêndula apesar da diferença numérica, estatisticamente, pelo teste de Turkey, não houve diferenças observadas em relação ao grupo que utilizou soro fisiológico, nos aspectos avaliados de contagem de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e outros constituintes do tecido conjuntivo.

Na pesquisa de Farias et al, 2019. há a utilização do fármaco Bepantol como controle positivo, assim como no presente estudo, onde se comparou seu desempenho na atividade cicatrizante com o extrato aquoso da casca do caule da goiabeira 10% e o extrato aquoso da folha da jabuticabeira 1g/mL, além de ter sido utilizado como controle negativo a água destilada. Neste estudo também ao final do experimento foi observado que o processo cicatricial se desenvolveu de forma semelhante em todos os grupos, e sobre o uso deste fármaco como controle positivo justifica-se devido sua capacidade de aliviar o prurido, além de estimular a epitelização e a formação de tecido de granulação em dermatoses discretas e escoriações leve.

O estudo de Magalhães, 2007. se destina a avaliar o efeito da loção oleosa Dersani em comparação a água de coco liofilizada na cicatrização de feridas cutâneas, onde o uso desse fármaco se justifica pela sua composição química, a qual contém os ácidos cáprico, capríco e o linoleico, além da lectina da soja e as vitaminas A e E, sendo comumente utilizado em estudos de experimentação animal como controle positivo por ser o medicamento de uso corrente em afecções de pele pela população em geral, especialmente a população de baixo poder aquisitivo e sem acesso a tratamento especializado de lesões de pele.

Os estudos de Vieira et al, 2008. e De Sousa et al, 2020 discorrem sobre o uso da solução fisiológica a 0,9% como controle negativo, baseando-se na sua pouca interferência na lesão, além de ser parte do procedimento padrão na maioria dos hospitais públicos como método eficaz de higienização do leito de feridas, ademais o soro fisiológico não apresenta efeito particular na atividade cicatrizante além do fato de lavar sujidades, o que reduz a incidência de colonização microbiana no leito da ferida.

A literatura corrobora que ao final do experimento, em todos os grupos, controle ou não, há a reepitelização da área da lesão, e mais, que não há diferença estatisticamente significativa da *Calendula officinalis* em relação a redução da área das feridas e também em relação a velocidade com que essa redução ocorre, entretanto, os estudos indicam um potencial cicatrizante eficaz quando se analisa variáveis mais profundas e específicas, como a síntese de colágeno, produção de fibroblastos e angiogênese.

5. Considerações Finais

A *Calendula officinalis* demonstrou eficácia na redução das áreas das lesões, entretanto não demonstrou superioridade no desempenho do potencial cicatrizante em relação aos medicamentos utilizados na presente pesquisa, sendo os quais, a pomada de dexpanthenol, o óleo de girassol e a solução fisiológica a 0,9%. Ressaltamos a necessidade da realização de novos estudos com maior abordagem ao tema referido, para expandir o conhecimento sobre quais plantas medicinais podem ser empregadas para a construção de uma prática baseada em evidências de forma segura, adequada e eficaz; assim como a elucidação em novas pesquisas dos possíveis efeitos da calêndula no retardo do crescimento do folículo piloso e o esclarecimentos de por quais mecanismos seriam atingidos estes efeitos.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2016). Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira.
- Brasil, M. D. S. (2016). Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica, Brasília.
- Brasil, M. S. (2013). Diretrizes de Atenção à Pessoa Amputada. *Ministério da Saúde, Brasília-DF, 1*, 36.
- Brasil. (2014). Org: Ministério da Saúde e ANVISA. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Calendula officinalis* L. (CALÊNDULA). Brasília.
- Brito, C. V. B. (2016). Manejo prático de animais de experimentação.
- Buzzi, M., Freitas, F. D., & Winter, M. D. B. (2016). Cicatrização de úlceras por pressão com extrato Plenusdermax® de *Calendula officinalis* L. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 69, 250-257.
- Campos, M. G. D. C. A., de Sousa, A. T. O., Vasconcelos, J. D. M. B., de Lucena, S. A. P., & de Assis Gomes, S. K. (2016). FERIDAS COMPLEXAS E ESTOMIAS. *João Pessoa: Ideia*.
- Castro, V. L. S. S. (2013). Uso de Animais de experimentação e legislação correlata: Orientações sobre estudos com peixes e roedores. *Jaguariúna, SP: Embrapa Meio Ambiente*, 27.
- Citadini-Zanette, V., Negrelle, R. R., & Borba, E. T. (2012). *Calendula officinalis* L. (Asteraceae): Aspectos Botânicos, ecológicos e usos. *Visão Acadêmica*, 13(1).
- COFFITO, Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional. (2011). Resolução Nº 394.
- de Sousa, M. B. V., de Araújo Bezerra, A. M. F., Costa, C. V., Gomes, E. B., da Fonseca, H. T. A., Quaresma, O. B., Júnior, O. R. G. B., Costa, S. D. M., Loureiro, S. P. S. D., & da Silva, S. M. (2020). Assistência de enfermagem no cuidado de feridas na atenção primária em saúde: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (48), e3303-e3303
- Faria, J. M. G. D., Valadão, A. F., Lima, L. R. P. D., Motta, P. G. D., Monteiro, J. F. D. S., Costa, R. A., & Soares, J. M. (2019). Potencial de cicatrização da *Psidium Guajava* e *Myrciaria cauliflora* em feridas cutâneas: avaliação histológica em estudo de modelo experimental. *Rev. Salusvita (Online)*, 939-958.
- Lima-Junior, E. M., Picollo, N. S., Miranda, M. J. B., Ribeiro, W. L. C., Alves, A. P. N. N., Ferreira, G. E., Parente, E. A., & Moraes-Filho, M. O. (2017). Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras.
- Magalhães, M. S. F. (2007). Avaliação do efeito do Dersani® e da água de coco liofilizada no modelo cutâneo de cicatrização por segunda intenção em ratos Wistar.
- Nitz, A. C., Ely, J. B., d'Acampora, A. J., Tames, D. R., & Corrêa, B. P. (2006). Estudo morfométrico no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos, usando: *Coronopu didymus* e *Calendula officinalis*. *Arquivos Catarinenses de Medicina Vol. 35, n° 4*, 74-79.
- Okuma, C. H., Andrade, T. A. M. D., Caetano, G. F., Finci, L. I., Maciel, N. R., Topan, J. F., & Rocha-Filho, P. A. D. (2015). Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71, 62-72.
- Oliveira, A. C. D., Rocha, D. D. M., Bezerra, S. M. G., Andrade, E. M. L. R., Santos, A. M. R. D., & Nogueira, L. T. (2019). Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. *Acta Paulista de Enfermagem*, 32, 194-201.
- Parente, L. M. L., Silva, M. S. B., Lino-Júnior, R. D. S., Paula, J. R., Trevenzol, L. M. F., Zatta, D. T., & Paulo, N. M. (2009). Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 11, 383-391.
- Ribeiro, C. R. G. (2018). Efeito do *Stryphnodendron Adstringens* na cicatrização de feridas complexas de pessoas com pé diabético.
- Saini, P., Al-Shibani, N., Sun, J., Zhang, W., Song, F., Gregson, K. S., & Windsor, L. J. (2012). Effects of *Calendula officinalis* on human gingival fibroblasts. *Homeopathy*, 101(02), 92-98.
- Santos, A. T., Júnior, J. M., & Cunha, G. N. (2019). Cicatrização por Segunda Intenção de Feridas Cutâneas em Ratos Wistar com Uso de *Stryphnodendro nadstringens*. *Crit Ciência Animal*, 29(1), 15-29.
- Starosta, J. A., & dos Anjos, M. D. C. R. (2020). "Cantos e saberes": processo de construção de um documentário sobre plantas medicinais. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, 14(1).
- Vieira, A. P., dos Santos, N. R., Borges, J. H. S., Vincenzi, M. P. A., & Schmitz, W. O. (2008). Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 29(1), 65-74.
- Volpato, A. M. D. M. (2005). *Avaliação do potencial antibacteriano de Calendula officinalis (Asteraceae) para seu emprego como fitoterápico* (Doctoral dissertation).
- Weber, J. F., & Santos, A. L. F. D. (2019). Utilização do software ImageJ para avaliar área de lesão dermonecrotica.
- Wendt, S. B. T. (2005). Comparação da eficácia da calêndula e do óleo de girassol na cicatrização por segunda intenção de feridas em pequenos animais.