

**Avaliação cicatrizante de plantas medicinais frente lesões dérmicas em modelo murino:
uma análise comparativa**

**Healing evaluation of medicinal plants front dermal damages in murine model: a
comparative analysis**

**Evaluación asustadora de las plantas medicinales delante de daños dermales en un
modelo murino: un análisis comparativo**

Recebido: 26/05/2020 | Revisado: 14/06/2020 | Aceito: 18/06/2020 | Publicado: 30/06/2020

Caio José Florêncio dos Anjos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8410-7539>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: caioanjosfcm@gmail.com

Bruna Silva Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9826-161X>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: brunandrade137@gmail.com

Mariana Plácido Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3740-0724>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: marianaplacido.jrf@gmail.com

Daniela de Araújo Vilar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-0381>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: dani_1011@yahoo.com.br

Marina Suênia de Araújo Vilar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-0752>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: peritaquimica@yahoo.com.br

Resumo

A pele é um dos mais importantes órgãos do corpo humano, e isto faz com que a cicatrização seja um evento de fundamental importância. Desse modo, as plantas medicinais têm ganhado espaço no manejo de lesões por demonstrarem ótimos resultados clínico, trazendo rápido e

efetivo reparo tecidual e reduzindo complicações. Avaliar o efeito do tratamento tópico de duas formulações contendo o extrato hidroalcoólico de *Anacardium occidentale L.* e do extrato *in-natura* da *Aloe Vera L.* sobre a cicatrização de feridas excisionais em camundongos *Swiss*. Foi utilizado o extrato hidroalcoólico das cascas do cajueiro-roxo obtido através de um processo de maceração dinâmica durante 10 dias e o extrato *in natura* da babosa. No experimento foram utilizados 40 camundongos. Para avaliação da atividade cicatrizante os camundongos foram distribuídos em quatro grupos de dez animais cada (n=10): GCP- Grupo Controle Positivo utilizando Fibrinase®, GCN- Grupo Controle Negativo utilizando o creme base sem extrato, GT-Ao Grupo Tratamento *Anacardium occidentale L* e GT-Av Grupo tratamento *Aloe Vera L.* O GT-Ao apresentou crosta fibrino leucocitária espessa durante o tratamento, não interferindo no reparo cicatricial. O GT-Av expressou melhores dados, como 100% do grupo cicatrizado ao 14º dia e melhores índices de contração durante todo estudo. Ambos os grupos tratamento não apresentaram eventos que interferissem na cicatrização. Os resultados demonstram que o uso tópico das plantas supracitadas utilizadas em feridas excisionais em camundongos apresenta resultados promissores para a cicatrização de lesões.

Palavras- chave: Plantas medicinais; Cicatrização; Terapêutica.

Abstract:

The skin is one of the most important organs of the human body, and this makes healing an event of fundamental importance. In this way, medicinal plants have gained ground in the management of lesions as they demonstrate excellent clinical results, bringing rapid and effective tissue repair and reducing complications. To evaluate the effect of topical treatment of two formulations containing the hydroalcoholic extract of *Anacardium occidentale L.* and of the fresh extract of *Aloe Vera L.* on the healing of excisional wounds in Swiss mice. The hydroalcoholic extract of the cashews of the purple cashew tree obtained through a dynamic maceration process for 10 days and the fresh extract of aloe vera were used. In the experiment 40 mice were used. To evaluate the healing activity, the mice were divided into four groups of ten animals each (n = 10): GCP- Positive Control Group using Fibrinase®, GCN- Negative Control Group using the base cream without extract, GT-Ao Treatment Group *Anacardium occidentale L* and GT-Av *Aloe Vera L.* treatment group. The GT-Ao presented a thick leukocyte fibrin crust during the treatment, without interfering in the scar repair. The GT-Av expressed better data, such as 100% of the group healed on the 14th day and better rates of contraction throughout the study. Both treatment groups did not present any events that would

infer healing. The results demonstrate that the topical use of the aforementioned plants used in excisional wounds in mice presents promising results for wound healing.

Keywords: Medicinal plants; Healing; Therapy.

Resumen

La piel es uno de los órganos más importantes del cuerpo humano, y esto hace que la curación sea un evento de importancia fundamental. De esta manera, las plantas medicinales han ganado terreno en el manejo de las lesiones, ya que demuestran excelentes resultados clínicos, brindando una reparación tisular rápida y efectiva y reduciendo las complicaciones. Evaluar el efecto del tratamiento tópico de dos formulaciones que contienen el extracto hidroalcohólico de *Anacardium occidentale* L. y el extracto fresco de *Aloe Vera* L. en la curación de heridas por escisión en ratones suizos. Se utilizó el extracto hidroalcohólico de los anacardos del anacardo morado obtenido mediante un proceso de maceración dinámica durante 10 días y el extracto fresco de aloe vera. En el experimento se usaron 40 ratones. Para evaluar la actividad curativa, los ratones se dividieron en cuatro grupos de diez animales cada uno (n = 10): GCP- Grupo de control positivo usando Fibrinase®, GCN- Grupo de control negativo usando la crema base sin extracto, Grupo de tratamiento GT-Ao *Anacardium occidentale* Grupo de tratamiento L y GT-Av *Aloe Vera* L. El GT-Ao presentó una corteza gruesa de fibrina leucocitaria durante el tratamiento, sin interferir con la reparación curativa. El GT-Av expresó mejores datos, como el 100% del grupo sanado el día 14 y mejores tasas de contracción durante todo el estudio. Ambos grupos de tratamiento no presentaron eventos que pudieran inferir la curación. Los resultados demuestran que el uso tópico de las plantas antes mencionadas utilizadas en heridas por escisión en ratones presenta resultados prometedores para la curación de heridas.

Palabras clave: Plantas medicinales; Curación; Terapéutica.

1. Introdução

A pele é tida como a primeira linha de proteção mecânica contra traumas, patógenos e agentes biológicos externos e por isso está sujeita a constantes agressões, fazendo com que o evento de restauro tecidual tenha fundamental importância para o bom equilíbrio do corpo (Balbino, 2005; Oliveira, 2012; Qing, 2017).

As feridas cutâneas são formadas por perda da continuidade do tecido, alterando sua estrutura funcional e fisiológica. Podendo ser ocasionada por algum trauma de origem química, mecânica, física ou biológica (Souza, 2015).

Desse modo, cicatrização de feridas é um processo fisiológico que consiste em mecanismos que tem por finalidade o reparo (Campos, 2007), envolvendo elementos sanguíneos, substâncias da matriz extracelular e enzimas que provocam a ativação da cascata de coagulação e do complemento. Com isso, há liberação de vários mediadores vasculares e quimiotáticos que conduzem o processo cicatricial mediante atração de células inflamatórias para a região da ferida, assim concedendo os sinais flogísticos após o trauma (Schirato *et al.*, 2006; Capella, 2015; Paula, 2016; Ramalho *et al.*, 2018).

O processo de cicatrização é dividido em três fases que interagem entre si de forma contínua, são elas: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelagem. Na fase inflamatória inicia-se o extravasamento sanguíneo que preenche a área lesada com plasma e elementos celulares, principalmente plaquetas, gerando um tampão rico em fibrina provocando a hemostasia, formando barreira contra a invasão de microrganismos e organizando a matriz provisória necessária para a migração de células de defesa, como os neutrófilos, mastócitos, macrófagos (Qing, 2017; Furtado *et al.*, 2019). Os macrófagos são células-chave, pois além de todo o papel fagocitário a célula atrai fatores que liberam citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, favorecendo as próximas fases do processo (Wu *et al.*, 2014; Paula, 2016).

A fase proliferativa caracteriza-se pelo fechamento da lesão propriamente dito, que se inicia horas após a lesão, com a movimentação dos fibroblastos e dos miofibroblastos, células epiteliais oriundas tanto da margem e no centro da lesão, tendo uma principal função de contrair a ferida. A angiogênese é responsável por formar o chamado tecido de granulação responsável pela ocupação do tecido lesionado, a partir dos vasos pré-existente, através da hemostasia das plaquetas na fase inflamatória (Mendonça, 2009; Furtado *et al.*, 2019). Nesta fase fibroblastos convertem o colágeno como forma de proporcionar força e integridade ao tecido, enquanto os novos vasos sanguíneos carregam oxigênio através da hemoglobina e nutrientes necessários ao processo local (Metsavaht *et al.*, 2016).

A remodelação tecidual é a fase final da cicatrização, tem por característica a atividade dos fibroblastos que sintetizam o colágeno e outros componentes da matriz extracelular, responsável pela formação de um tecido cicatricial maduro. É um processo lento, que inicia desde a formação do tecido de granulação e da reorganização das fibras de colágeno. É fase marcada por maturação dos elementos e alterações na matriz extracelular, ocorrendo o

depósito de proteoglicanos e colágeno tipo um, em uma forma mais resistente, e transformam fibroblastos em miofibroblastos, que estimulam o músculo liso, pois estes estão diretamente relacionadas com o tamanho da cicatriz. Por fim, há reorganização da matriz extracelular, que se transforma de provisória em definitiva (Sarandy, 2007; Mendonça, 2009; Oliveira, 2012).

Frente a temática, o uso de agentes de origem natural tem conquistado muita importância no tratamento e manejo de feridas. Estudos atuais demonstram que o reparo tecidual tem se apresentado de maneira rápida e efetiva diante das terapias convencionais, demonstrando baixo risco de eventos adversos, isto é explicado devido a riqueza de compostos bioativos que apresentam diversas atividades farmacológicas, tais como: antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, fibroblástica e angiogênica que são coadjuvantes no processo cicatricial, elevando assim importância das substâncias de origem natural para esta finalidade (Souza, 2015).

O *Anacardium Occidentale L.* popularmente conhecido como cajueiro, pertence a família da Anacardeaceae, que engloba árvores e arbustos e apresenta diversas características. (Santos, 2011). O cajueiro se destaca pelo seu uso popular, sendo indicado para inflamações em geral, dor de dente, diarreia, tosse, dor de estômago, constipação, escorbuto (Sokeng et al., 2001). Na farmacopéia tradicional da Nigéria e do Brasil, a casca da haste de *Anacardium occidentale L.* é conhecida por seus efeitos anti-inflamatórios (Ojewole, 2004). Estudos científicos pré-clínicos comprovam várias atividades biológicas desta planta, apresentando as atividades, hipoglicêmica (Sokeng et al., 2001), antimicrobiana contra *Streptococcus*, antidiarreica, gastroprotetora (Araújo et al., 2018), antioxidante, anti-inflamatória e antiulcerogênica (Furtado et al., 2019). Assim confirmando e demonstrando o real e vasto poder medicinal de uma alternativa promissora no Brasil.

Diante do exposto, a *Aloe Vera*, mais comumente conhecida como babosa, vem sendo utilizada a vários anos, é uma planta suculenta, de folhas esverdeadas e densas, apresentam - propriedades antitumorais, antioxidantes, anti-inflamatórias, laxativas e propriedades bactericidas atuando frente as bactérias gram-positiva e negativa (Zhang et al., 2016). A babosa tem tido aplicações em diversos produtos, ela inclui mais de 70 ingredientes ativos e contêm enzimas, vitaminas, açúcares, minerais, lignina, aminoácidos, ácido salicílico, cobre, ferro, cálcio, zinco, manganês, sódio, potássio, ácido salicílico, vitaminas A, B, C, E, B12 e até ácido fólico podem ser apontados (Zhang et al., 2016; Hekmatpou et al., 2018). Que atuam de maneira concomitante para finalidade biológica na cura de afecções e injúrias. Portanto, ainda há muita controvérsia sobre a terapêutica e mecanismos de ação dos compostos presentes na planta, dificultando a obtenção de conclusões definitivas.

Neste sentido, o presente estudo tem o objetivo de Avaliar o efeito do tratamento tópico de duas formulações contendo o extrato hidroalcoólico de *Anacardium occidentale L.* e do extrato *in-natura* da *Aloe Vera L.* sobre a cicatrização de feridas excisionais em camundongos.

2. Materiais e Métodos

Tipo de Pesquisa

Trata-se de uma pesquisa experimental de natureza exploratória, longitudinal, do tipo pré-clínica em modelo murino.

Local e Período

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Farmacologia e no Biotério da UNIFACISA, e na UEPB no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos-LABDEM, na cidade de Campina Grande – PB, no período de fevereiro de 2019 a março de 2020.

Obtenção do Material Vegetal

As cascas do cajueiro roxo e as folhas da babosa foram compradas na feira livre de Campina Grande- PB.

Produção de Extrato

As cascas do *Anacardium occidentale* e as folhas da *Aloe vera* foram levadas ao Laboratório de Farmacologia da UNIFACISA para análise. Para a elaboração do extrato hidroalcoólico, foram utilizadas 150g das cascas do cajueiro, onde foram devidamente higienizadas. Após isto, as cascas foram submetidas a uma secagem em estufa de circulação de ar à 40°C até que as amostras estivessem completamente secas. Em seguida as cascas secas foram fragmentadas em porções menores e colocadas em maceração em uma solução extratora (álcool - água 70/30), durante 10 dias com agitação diária. Após este tempo, o resultado da maceração foi encaminhado ao LABDEM/UEPB, onde foi rotaevaporado à

pressão reduzida sob temperatura de 60°C para obtenção do extrato bruto. Em seguida, o extrato bruto foi pesado para a determinação da concentração final e dissolvido em solução destilada. Adaptado de Gonçalves, Almeida, Gomes, & Almeida (2014, p. 42).

Preparação das Formulações Estudadas

A formulação base cremosa não-iônica foi formulada pela empresa Farmafórmula (CNPJ: 09.625.312/0001-65), localizada em Recife-PE. Para os grupos base não-iônico contendo o extrato *A. occidentale* (GT-Ao) e a polpa in-natura da *Aloe vera* (GT-Av) foi agregado a porcentagem à 10% (m/m) junto a referida base em gral e pistilo de porcelana até obter uma preparação homogênea, sendo mantida em recipiente de vidro, devidamente selado à 8°C. As formulações foram produzidas no anexo do núcleo de investigação experimental. Já o Grupo controle positivo (GCP) foi tratado com Fibrinase® (Cristália), no qual cada grama do produto possui:

- O equivalente a 1U (Loomis) de fibrinolisinase, 666 U de desoxirribonuclease e 10g de cloranfenicol;
- Excipiente: petrolato base;

Amostra

Delineamento Experimental

No estudo foram utilizados 40 camundongos (*Mus musculus*) machos da linhagem *Swiss*, com idade de aproximadamente 90 dias, provenientes do Biotério da UNIFACISA. Estes ficaram agrupados em gaiolas de polietileno, respeitando o limite de cinco animais por gaiola, mantendo suas condições ideais de temperatura, iluminação com ciclo de claro/escuro de 12h, com alimentação controlada e adequada (tipo *pellets*) bem como água disponível em garrafas graduadas de polietileno. Esses animais foram agrupados em quatro grupos conforme a Tabela I.

Tabela I. Agrupamento dos Camundongos *Swiss* escolhidos para a pesquisa.

GRUPO	AMOSTRA	SUBSTÂNCIA
Grupo Controle Positivo- GCP	10 animais	Fibrinase®.
Grupo Tratamento- <i>Anacardium occidentale L.</i> - GT-Ao	10 animais	Extr. Hidroalcoólico do <i>Anacardium Occidentale L.</i>
Grupo Tratamento <i>Aloe Vera L.</i> - GT-Av	10 animais	Poupa <i>in natura</i> da <i>Aloe Vera L.</i>
Grupo Controle Negativo- GCN	10 animais	Creme Base não-iônica sem extrato.

Fonte: autores, 2020.

Procedimento Cirúrgico

Para o experimento, os ratos foram subdivididos em grupos, escolhidos aleatoriamente. O processo cirúrgico de lesão tecidual foi iniciado após a sedação dos animais, a solução anestésica foi preparada conforme preconizado por Massone (2011), através da sinergia de cloridrato de Cetamina a 5% e cloridrato de xilazina a 2%, na proporção de 1:1. A partir desta solução, foram calculadas as doses individuais de cada animal obedecendo a proporção de 0,2 ml da referida mistura para cada 50 g de peso do animal, injetadas via intraperitoneal do animal. Após um período de latência média de 2 minutos, foi verificada a prostração completa de cada animal, confirmada pela diurese espontânea comumente apresentada, respiração superficial e acelerada, além de abolição total de reflexos palpebrais.

Indução de Feridas

Os animais anestesiados ficaram mantidos em decúbito ventral para a realização da antisepsia com solução de clorexidina aquosa, sendo em seguida o campo operatório delimitado com o uso de uma gaze, e após isto a tricotomia manual do dorso foi realizada com a ajuda de uma lâmina para expor o tegumento. Com a utilização de um punch metálico (diâmetro = 6,3 mm) com lâmina cortante na sua borda inferior, foi demarcado e delimitado uma área na região dorsal do tórax para a remoção de um segmento circular de pele com o uso de força manual, e com o auxílio de uma tesoura de íris curva e uma pinça dente de rato,

expondo as fâscias musculares e padronizando desta forma o tamanho da ferida (Ramos, 2018).

Logo após a realização do procedimento cirúrgico, os animais receberam as formulações com o auxílio de uma alça de platina, como forma de padronizar as soluções em cada animal. As doses foram administradas diariamente até total cicatrização da lesão. Estes procedimentos foram acompanhados por uma médica veterinária, conforme preconiza a resolução do CFMV (2008), Nº 879, de 15 de fevereiro de 2008.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram excluídas da pesquisa os animais que apresentavam algum tipo de patologia, com algum problema congênito e as fêmeas.

Avaliação de Dados

Os animais foram avaliados a cada 24 horas durante 14 dias para a reaplicação dos tratamentos tópicos. Adicionalmente, a mensuração das áreas das feridas foram realizadas após a indução da lesão (dia 0) e nos dias 3, 5, 7, 9, 11 e 14 com auxílio de um paquímetro digital antes das aplicações dos tratamentos, medindo o diâmetro látero-lateral (r) e crânio caudal (R), obtendo assim a medida do maior e menor diâmetro para cálculo da área total da ferida. Além disso, nos períodos supracitados foram analisados parâmetros clínicos macroscópicos referentes às lesões, como: edema, inflamação, exsudação, formação de crosta fibrino-leucocitária, hiperemia e sensibilidade ao toque.

A contração da lesão foi avaliada mediante cálculo da área da ferida por meio da medição dos diâmetros maior e menor, utilizando a seguinte equação matemática:

$$\text{Área da ferida} = R \times r \times \pi$$

Onde A representa a área (mm²), “R” o raio maior e “r” o raio menor. O cálculo do percentual de contração (%) foi expresso através da equação matemática por Póvoas (2015), onde A₀ representa a área inicial da ferida, ou seja, obtida logo após o procedimento cirúrgico, e A_i área da ferida no dia avaliado:

$$\text{Percentual de contração (\%)} = A_0 - A_i / A_0 \times 100$$

Foram realizadas diariamente com auxílio de paquímetro digital, a medição das extremidades da lesão, seguindo o padrão de face lateral direita e borda inferior. Após o cálculo da área, o processo cicatricial foi avaliado em porcentagem seguindo a fórmula (área inicial - área do dia da medida) ÷ área inicial x 100 = % da redução no dia da medida (Teo & Naylor, 1995).

Também foi analisado o aspecto inflamatório/ reparativo observando as características físicas e teciduais da cicatrização bem como se há presença de secreção purulenta. Para isto, serão comparados os achados entre os grupos experimentais e os grupos controle.

Considerações Bioéticas

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA do Centro de Pesquisa da UNIFACISA, e obteve o CIAEP/CONCEA N°: 008105022019.

Análise Estatística

Os dados foram analisados e tabulados utilizando o programa Microsoft Excel 2007. Os resultados de área e contração das feridas, expressos em média ± E.P.M (erro padrão da média), foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e ao teste de Turkey.

3. Resultados

Na avaliação macroscópica (Tabela 2) foi possível evidenciar achados importantes nos grupos controle quanto nos grupos tratamento. Na primeira fase do experimento, que corresponde do dia 0 ao 7º dia o GT-Ao apresentou crosta fibrino-leucocitária espessa, mas na segunda fase do mesmo grupo este achado não influenciou no desprendimento da crosta, que ocorreu no 9º dia em 50% dos animais do grupo, como nas áreas das lesões.

O GCN apresentou sinais negativos ao processo de cicatrização, resultados que podem assim retardar a epitelização, como o edema periborda e exsudato (animal 1), ferida ulcerativa (animal 8), conforme exposto na Tabela 2 abaixo.

O GT-Av apresentou crosta delgada, não demonstrando influencia sobre o processo de cicatrização, ao término foi possível vislumbrar tecido com coloração rósea. Do mesmo modo o padrão ouro para tratamento utilizado no GCP demonstrou franca progressão para

oclusão na primeira fase do estudo, apresentando ao término do experimento a lesão na coloração róseo pálido.

Tabela 2 - Aspectos macroscópicos apresentados pelos diferentes grupos tratados- Grupo tratamento *Aloe Vera L.* (GT-Av) Grupo Tratamento *Anacardium occidentale L.*(GT- Ao), Grupo controle positivo (GCP) e Grupo controle negativo (GCN).

TRATAMENTO	GT-Av	GT-Ao	GCP	GCN
0 – 7 DIAS	Aspecto limpo, seco, em alguns animais presença de crosta delgada bem como tecido de granulação.	Aspecto limpo, seco, todos os animais apresentaram crosta fibrino-leucocitária espessa.	Aspecto limpo, seco, ausência de secreções. Presença de crosta de aparência delgada e em franca progressão para oclusão, com coloração clara.	Ferida com aspecto limpo. Alguns animais apresentaram edema periborda, crosta leve e exsudato.
8 – 14 DIAS	Feridas de aspecto limpo, com presença de crostas que vieram a cair a partir do 9º dia, apresentando aspecto róseo.	Feridas limpas. Desprendimento da crosta em 50% do grupo ao 9º dia, apresentando aspecto róseo. Presença da granulação.	Feridas de aspecto limpo, com presença de crosta. Cicatrizes apresentando tonalidade róseo pálido.	Feridas com diferentes evoluções. Alguns apresentaram cicatrização completa, ferida ulcerativa, presença de exsudato moderado e não epitelização.

Fonte: autores, 2020.

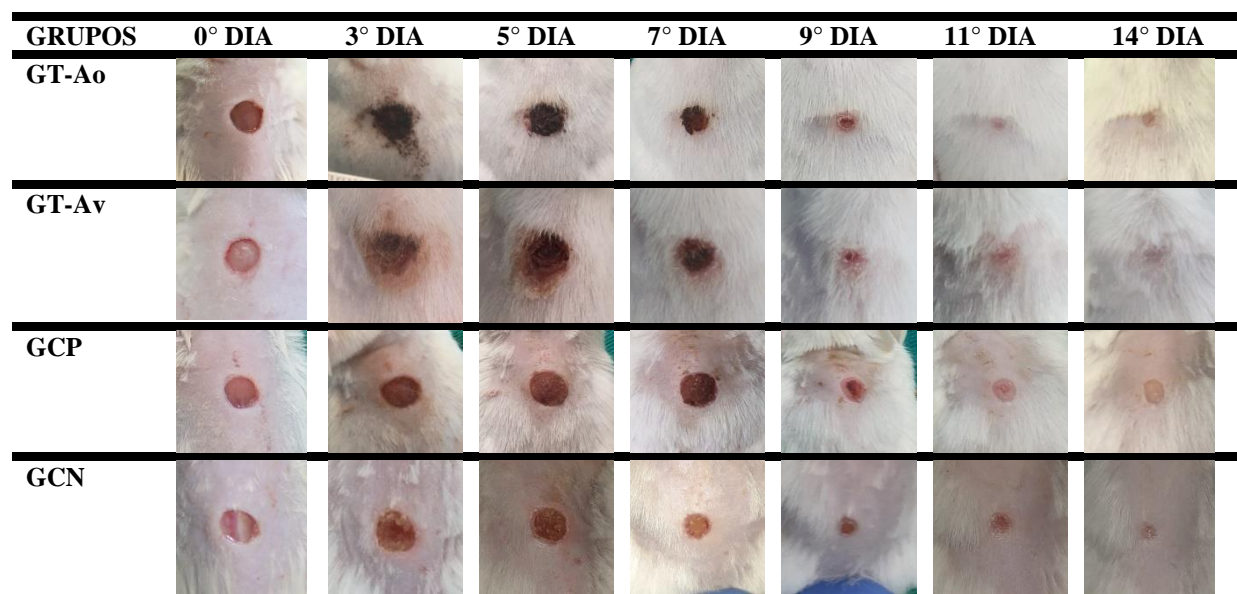
Os grupos apresentaram de modo geral crosta ao 3º dia pós-cirúrgico e desprendimento no 9º dia.

Na avaliação macroscópica (tabela 3) foi perceptível que o GT-Ao apresentou crosta espessa sobre as lesões, evidente pela coloração escurecida frente os demais grupos.

Mediante os dados contidos na Tabela 3, foi possível observar que a regeneração dérmica do GT-Av evoluiu de forma mais rápida, bem como, apresentou melhor aspecto sobre a cicatriz.

Quanto ao grupo GCN, foi observado fatores que interferem no processo de regeneração tecidual, no animal um e 8. Os demais finalizaram o processo sem intercorrências dentro do tempo do experimento como demonstra os registros fotográficos exposto na tabela abaixo.

Tabela 3 - Avaliação macroscópica das feridas dos grupos tratados no intervalo de 14 dias.



Fonte: arquivo da pesquisa, 2020.

Nas análises morfométricas (Tabela 4), durante período de observação ficou claro que o GT-Ao apresentou resultados superiores da área da ferida, chegando ao pico máximo no 5° dia, devido sua formação de crosta, porém não houve interferência no término do experimento, pois o processo de estimulação da crosta foi agudo, apresentando redução dos valores no 9° dia e apresentando ao fim do estudo valores satisfatórios.

As lesões tratadas com o cajueiro (GT-Ao) no tempo de 9 dias obtiveram um aumento excessivo na área significativa ($p < 0,05$) em relação aos demais grupos, como constata a tabela 4.

As lesões tratadas com a babosa (GT-Av) ao longo dos 14 dias apresentaram bons resultados de variância ($p < 0,05$), frente aos demais grupos expressando linearidade à evolução, finalizando o período de tratamento com 100% do grupo cicatrizado.

O GCN ao 14° dia mostrou divergência entre os demais grupos, revelando através dos indicadores de variância ($p < 0,05$) que as lesões se apresentavam em diferentes tamanhos, indicando a não epitelização de alguns animais ao término do estudo, como disposto na tabela 4, logo abaixo.

Tabela 4 - Dados morfométricos indicadores da evolução cicatricial dos grupos tratados- Grupo tratamento- *Aloe vera L.* (GT-Av), Grupo tratamento *Anacardium occidentale L.*, (GT-Ao), Grupo controle positivo (GCP) e Grupo controle negativo (GCN).

GRUPOS	0° DIA (mm ²)	3° DIA (mm ²)	5° DIA (mm ²)	7° DIA (mm ²)	9° DIA (mm ²)	11° DIA (mm ²)	14° DIA (mm ²)
GT-Av	29,79± 1,02	24,27± 1,81	24,01± 2,18	15,99± 3,07	4,08± 0,97	1,41± 0,58	0,00± 0,00
GT-Ao	30,90± 1,05	49,66± 2,49	52,64± 3,41	43,74± 4,01	24,89± 6,82	6,13± 2,21	0,82± 0,41
GCP	31,23± 1,03	32,10± 2,27	27,13± 4,49	21,36± 4,14	10,04± 3,71	3,53± 1,16	0,23± 0,16
GCN	28,98± 0,75	35,34± 2,62	31,72± 3,48	18,47± 3,48	11,06± 3,42	5,92± 1,96	3,90± 1,55

Os valores representam média ± E.P.M. (N=10/grupo). *p<0,05 em comparação ao GCn.
Fonte: autores, 2020.

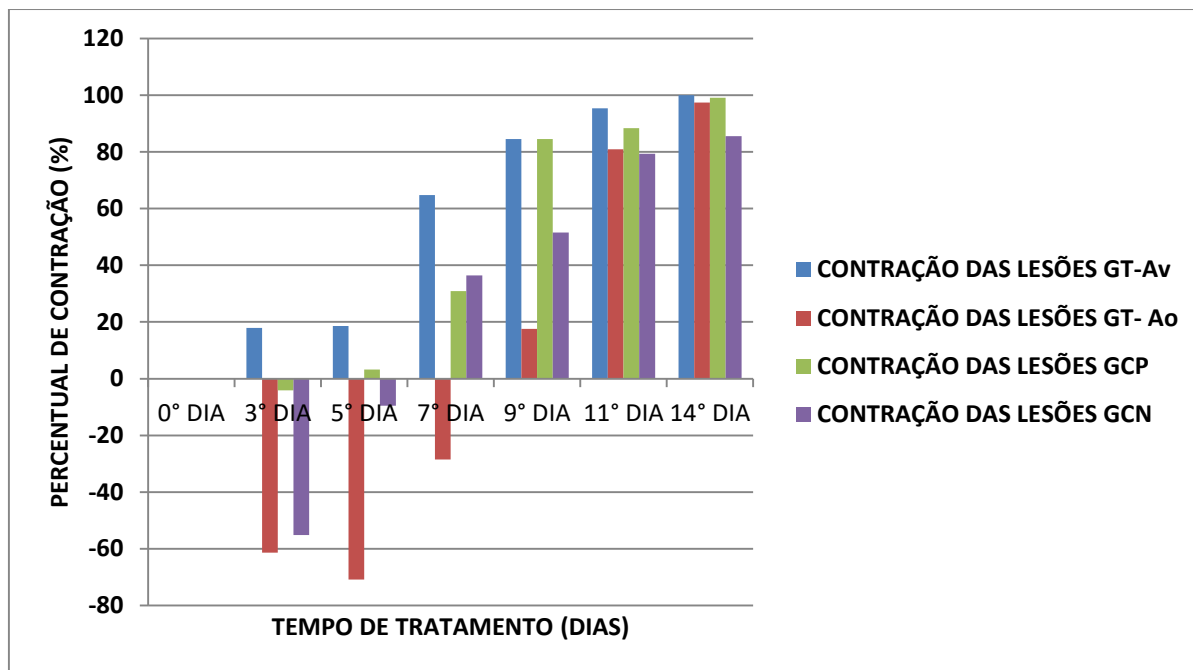
Nas análises do percentual médio de contração (Figura 1), no dia 3 ao dia 7 os dados demonstram uma relevante discordância entre os grupos; nos primeiros momentos o GT-Ao apresentou os percentuais de contração com valores negativos, com porcentagem ao 3° dia de -61,4% (± 2,49), ao 5° dia de -70,9% (± 3,41) e ao 7° dia de -28,5% (± 4,01), após o 11° dia os valores deram sequência com dados positivos; do mesmo modo o GCN apresentou uma discrepância, demonstrando valores negativos, no 3° dia um total de -55,2% (±2,62) e ao 5° dia -9,5% (±3,86). O GCP apresentou valores negativos sutis ao 3° dia, tendo como resultado -4,1% (± 2,27).

No 3°, 5° e 7° dia, o grupo tratado com o extrato do *Anacardium occidentale L.* (GT-Ao) apresentou uma diferença quanto a média de contração, o que pode ser explicado pela crosta ainda aderida sobre a lesão de todos os animais, havendo variância estatística (p>0,05).

Após desprendimento parcial das crostas no 9° dia em 50% dos animais, o grupo tratado (GT-Ao) tem um salto positivo de contração da lesão para 17,58% (±6,82). No término dos testes, os animais do GT-Ao apresentaram feridas limpas e pequenas, indicando progressão para total oclusão da lesão, apresentando contração de 97,41% (±0,41), próxima ao GT-Av e GCP como pode ser visto na figura 1.

Nos dias finais do estudo, no 11° e 14° dia os grupos expressam valores satisfatórios frente à contração das lesões, obtendo valores médios.

Figura 1 - Efeito do tratamento tópico do extrato bruto do *Anacardium occidentale L.*, polpa in-natura da *Aloe vera L.*, Fibrinase® e base não-iônica sobre feridas cutâneas durante 14 dias de tratamento. As barras representam o percentual médio de contração da área das lesões das feridas de cada grupo desde o procedimento cirúrgico (dia 0) até o 14º dia de tratamento.



Fonte: autores, 2020.

É oportuno destacar, que na primeira fase do experimento os grupos apresentaram valores negativos quanto aos percentuais de contração, sendo eles intensos durante o 3º ao 7º dia. Estes percentuais são explicados pela fórmula que tem como base os valores diários das lesões. A área da lesão apresentou crostas com valores negativados devido a estimulação intensa por parte dos fitoquímicos e pela via do complexo Tanino-proteína, havendo interferência nos valores, fazendo com que estes dados fossem negativados enquanto a crosta fibrino-leucocitária estava sendo estimulada e ainda aderida ao leito lesionado, contudo estes valores não apresentaram interferência ao término do estudo.

4. Discussão

Habitualmente o rato é utilizado como modelo experimental para estudos de cicatrização, pelo fato de já ter sido padronizado por muitas pesquisas durante muito anos. Apesar da ausência de um limite definido entre derme papilar e derme reticular o animal apresenta as mesmas alterações sanguíneas dos seres humanos que são responsáveis pela

irrigação cutânea, são elas, alterações de perfusão de macro e microvascularização, o que solidifica o emprego da técnica para o cotidiano científico devido ao processo de cicatrização ser semelhante ao do homem (Santos et al., 2006; Carneiro et al., 2010; Oliveira; Júnior & Filho, 2019).

A OMS estima que cerca de 80% da população faz o uso da medicina popular para diversas finalidades, sejam elas preventivas ou curativas. Dentre a terapêutica a babosa e o cajueiro são bastante disseminados e utilizados por diversas finalidades e vias farmacêuticas (Beleza, 2016). Sendo assim, o presente estudo avaliou o efeito associado entre o creme à base das cascas do cajueiro (*A. occidentale L.*) e a babosa (*Aloe vera in-natura*) sobre o processo de cicatrização de feridas cutâneas em camundongos.

O processo de reparação epitelial sucedeu com evolução contínua, demonstrando poucos fatores negativos para o processo de reparação cutânea. Embora de caráter subjetivo, a avaliação macroscópica das lesões é aplicada demonstrando grande valia nas observações para o acompanhamento no tratamento das feridas (Tabela 2 e 3), atentando na ausência e na presença de sinais clínicos no leito da lesão, como também comportamentais ou sistêmico (Ramos, 2018).

Durante as aplicações no GCN, no qual foi utilizado o creme base não-iônico sem extrato, foram visualizados edema (animal 1), exsudação (animal 1) e processo ulcerativo (animal 8). Nos grupos dos tratamentos (GT-Ao e GT-Av) os animais não apresentaram achados que interferissem no processo. Isto pode ser explicado através dos estudos publicados na literatura, revelando que a babosa (GT-Av) apresenta atividade antimicrobiana e anti-inflamatória de maneira sinérgica, reduzindo de maneira significativa as enzimas como a COX-2 e lipoxigenase. Aumentando de maneira significativa a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, estimulando diretamente o colágeno tipo um (Freitas et al., 2014). Fatores esses que estão ligados a cerca de duzentas moléculas biologicamente ativas presentes nas partes da planta que atuam sinergicamente sobre os fibroblastos durante a formação de um novo epitélio contribuindo com a cicatrização (Oliveira, 2019).

Nesse contexto, uma gama de estudos descrevem os compostos fenólicos encontrados na babosa são, as cromonas, antraquinonas e pironas que constituem os principais metabólitos secundários do *Aloe Vera*, possuindo várias atividades biológicas, como antitumorais, antimicrobiana, antidiabéticas e antitirosinase. Além da atividade antiulcerosa, como também anti-oxidante, anti-inflamatória e imunomoduladoras que atuam no processo cicatricial, acelerando a cicatrização e evitando eventos que venham a interferir na progressão da

epitelização (El-sayed et al., 2016; Franco-quino et al., 2016), em suma o que levou a este grupo apresentar uma rápida e adequada cicatrização frente ao GCN.

Frente a problemática o GT-Ao apresentou boa progressão não apresentando interferência como no grupo GCN. Segundo Pedro (2015) o cajueiro expressa a presença de flavonóides (quercetina e canferol), saponinas e taninos. O sinergismo da quercetina e do canferol demonstra inibição dos componentes básicos da inflamação, sendo eles óxido nítrico sintase (iNOS) e Ciclooxygenase-2-COX-2, gerando assim interesse científico por expressar atividades anti-inflamatória, antitumoral, anti-ulcerogênica e antioxidante. Ainda no mesmo trabalho o autor descreve que a interação das saponinas e dos taninos apresentam excelentes atividades cicatrizantes, sendo eles capazes de proteger peles e mucosas.

Durante as análises macroscópicas (Tabela 3) foi perceptível no GT-Ao a presença de uma crosta densa que se fez presente até o 9º dia, o que possibilitou variância nos dados morfométricos (Tabela 4) e na contração frente aos demais grupos, mas não afetando os resultados ao término da investigação. Furtado (2012) e Silva & Almeida (2013), destacam em seus estudos que o cajueiro expressa significativa concentração de dois metabólitos secundários denominados de flavonóide e Tanino.

O tanino possui diversas finalidades, uma delas é na precipitação de proteínas extracelulares para a região tecidual afetada através do complexo tanino-proteína, auxiliando a contração de bordas e estimulando a formação da crosta da ferida sobre o tecido lesionado, permitindo que, logo abaixo dessa camada o processo de epitelização ocorra normalmente devido a viabilidade das fibras colágenas. O que justifica a não interferência dos dados (Tabela 4 e figura 1) junto ao término do estudo.

Durante a segunda fase de testes (8-14 dias), os grupos GT-Ao e GT-Av apresentaram de maneira similar o aspecto róseo nas lesões. Esse sinal segundo Batista e colaboradores (2015), é característica comum na intensa proliferação fibroblástica, perfusão tissular e outros componentes da matriz extracelular na fase proliferativa do processo cicatricial. Dando sequência, na avaliação macroscópica o GCP (tabela II) apresentou na ferida (animal um) a coloração róseo pálido, Cabral (2015) demonstra que esse dado é desvendado pela deficiência de regeneração dos melanócitos, considerando também pelo desaparecimento progressivo da vascularização durante as fases finais da cicatrização. Segundo Blank (2008), na medida em que as estruturas sofrem maturação, o volume da cicatriz diminui e a coloração da ferida passa do vermelho para o róseo pálido, caracterizando o final do processo, ocorrendo a mudança do colágeno da fase proliferativa pelo colágeno da fase de maturação sendo esse

mais forte e resistente, caracterizando assim uma ferida madura (Batista et al., 2015; Souza, 2015).

Com relação ao exposto no texto, pode se perceber que as espécies aqui estudadas trazem grande relevância clínica e embasamento para a segurança de utilização na prática do tratamento de lesões, mesmo apresentando diferenças estatísticas durante aos cálculos de contração quando comparados os percentuais dos demais grupos. Assim, mesmo não trazendo de maneira complementar as análises histológicas, a terapêutica das espécies mostram benefícios por meio da observação clínica e macroscópica das lesões, onde as espécies não demonstraram eventos que interferissem no manejo do tratamento tópico nos animais. Tais benefícios estão relacionados com todos os componentes fitoquímicos das espécies estudadas, que demonstram reais efeitos contra a inflamação, infecções e no atraso da epitelização.

5. Conclusões

Os resultados obtidos através deste experimento demonstraram que o uso tópico do *Anacardium occidentale L.* e da *Aloe vera L.* à 10% sobre lesões excisionais em camundongos, apresentam potencial para a cicatrização de lesões dérmicas, devido os dados expressados quando comparado aos grupos controles.

Os grupos tratados com a babosa e com cajueiro apresentaram ao final do experimento uma porcentagem de contração de bordas satisfatória quando comparado aos grupos controle após o desprendimento da crosta.

Os resultados das observações morfométricas e macroscópicas são promissores no que se refere à paridade entre o processo cicatricial induzido no GCp, onde foi utilizado o fármaco de controle Fibrinase®, quando comparado ao GT-Ao, GT-Av e ao GCN devido suas manifestações clínicas negativas ao processo.

Portanto, o experimento reafirma e comprova cientificamente a utilização popular dessas espécies de plantas para uso medicinal por via tópica. Contudo, é necessário a realização de pesquisas futuras para determinar vários padrões de concentração das formulações, dos componentes bioativos com finalidade de estabelecer parâmetros para processos cicatriciais em humanos.

Posteriormente, de forma complementar, análises histológicas serão realizadas para quantificar a proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno, de forma comparativa.

Referências

- Araújo, S. et al. (2018). Pharmacological applications and technological cashew gum (anacardium occidentale L.) - a product obtained from brazilian flora. *Revista GEINTEC*—ISSN: 2237-0722. Aracaju/SE. 8(1), 4292-305, jan/fev/mar.
- Balbino, C. A., Pereira, L. M., & Curi, R. (2005). Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Brazil J. of Pharmaceutic Science*, 41(1), 27-51.
- Batista, E. K. F. et al. (2015). Avaliação macroscópica da atividade cicatrizante da planta *Luehea divaricata* (açoita-cavalo) na terapêutica tópica de feridas cutâneas. *Archives of Veterinary Science*, 20(4).
- Beleza, J. A. M. (2016). *Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores*. Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rio de Janeiro- RJ.
- Blanck, M. (2008). *Fisiopatologia das feridas*, In: Grupo ICE (Editor), *Enfermagem e úlceras por pressão: Da reflexão sobre a disciplina às evidências nos cuidados*. 261-276.
- Cabral, M. S. (2015). *Avaliação da atividade cicatrizante de formulações fitoterápicas a base de Curatella americana e Costus spicatus in vivo*. Dissertação (mestrado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amapá, Macapá-AP.
- Capella, S. O. (2015). *Avaliações da cicatrização de feridas abertas tratadas com Bixa orellana L.* Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS.
- Carneiro, M. I. S., et al. (2010). Estudo comparativo do uso de extrato de *Pfaffia glomerata* e do laser de baixa potência (Hélio-Neônio) na cicatrização de feridas em ratos. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* São Paulo, 23(3), 163-167.

El Sayed, A. M., Ezzat, S. M., El Naggar, M. M., & El Hawary, S. S. (2016). In vivo diabetic wound healing effect and HPLC–DAD–ESI–MS/MS profiling of the methanol extracts of eight Aloe species. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26, 352–362.

Franco-quino, C. et al. (2016). Características fitoquímicas y capacidad antioxidante in vitro de Aloe vera, Plukenetia volubilis, Caiophora carduifolia, Cecropia membranacea. *An. Fac. med. Lima*, 77(1), 09-13.

Freitas, V. S., Rodrigues, R. A. F & Gaspi, F. O. G. (2014). Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Campinas, 16(2), 299-307.

Furtado, M. A. M. (2012). *Efeito antimicrobiano do extrato do bagaço de pedúnculo de caju (anacardium occidentale L.) contra streptococcus mutans*. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Curso de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Sobral.

Furtado, R. A. A. et al. (2019). Ação do gel Anacardium Occidentale L. associado ao ultrassom terapêutico no processo de cicatrização em camundongos. *Saúde (Santa Maria)*, [S.l.], 15.

Gonçalves, C. C., Almeida, F. A. C., Gomes, J. C., & Almeida, I. B. (2014). *Desenvolvimento e avaliação de extrato de maracujá (passiflora edulis) no tratamento de feridas cutâneas em Ratos Wistar*. Aracajú: 1ed. IFS.

Hekmatpou, D., Mehrabi, F., Rahzani, K., & Aminiyan, A. (2018). The effect of *Aloe Vera* gel on prevention of pressure ulcers in patients hospitalized in the orthopedic wards: a randomized triple-blind clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 18, 264.

Massone, F. (2011). *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas*. Rio de Janeiro: 6 ed. Guanabara Koogan.

Mendonça, R. J., & Coutinho-netto, J. (2009). Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol.*, 84(3), 257-262.

- Metsavaht, L. D. O. (2016). Abordagem cirúrgica de cicatrizes. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 8(2), 11-20.
- Olajide, O. A., Aderogba, M. A., & Fiebich, B. L. (2013). Mechanisms of antiinflammatory property of *Anacardium occidentale* stem bark: Inhibition of NF- κ B and MAPK signaling in the microglia. *Journal of Ethnopharmacology*, 145, 42-49.
- Oliveira, D., & Dias, R. V. C. (2012). Wound healing: stages and influencing factors. *Acta Veterinaria Brasílica*, 6(4), 267-271.
- Oliveira, T. K. B., Júnior, P. R. S., & Filho, J. A. A. (2019). *Modelos experimentais: pesquisa com animais de laboratórios*. Aracajú: 1. Editora IFS.
- Oliveira, W. C. (2019). *Avaliação da eficácia conservante em gel de babosa para a farmácia escola manoel casado de almeida*. Monografia (Graduação em Farmácia)- Universidade Federal de Campina Grande, Cuité- PB.
- Paula, S. (2016). Comparison of laser and led in the process of healing cutaneous wounds: a review. *Ciência & Saúde*, 9(1), 55-61.
- Pedro, V. (2015). *Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico das folhas de Anacardium occidentale L. em ratos submetidos à colite ulcerativa*. Dissertação (Mestrado em Biologia Estrutural e Funcional) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN.
- Póvoas, F. T. X. (2015). *Estudo da atividade antimicrobiana e cicatrizante de feridas em ratos utilizando o extrato de folhas de Tabetuia áurea (IPÊ AMARELO)*. Dissertação (Mestrado em Enfermagem), Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL.
- Qing, C. (2017). A biologia molecular na cicatrização de feridas e ferida não cicatrizante. *Revista Chinesa de Traumatologia*, 20(4), 189-193.

Ramalho, M. P., Santos, S. L. F., Castro, N. M., Vasconcelos, L. M. O., Morais, I. C. O., & Pessoa, C. V. (2018). Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: revisão de literatura. *Rev. Expr. Catól. Saúde.*, 3(2), 1-7.

Ramos, A. S. (2018). *Avaliação in vivo do efeito cicatrizante de Cnidoscolus quercefolius Pohl (Euphorbiaceae) sobre feridas cutâneas*. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande-PB.

Santos, M. F. S., et al. (2006). Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia L.* na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, 21(3), 2-7.

Santos, V. L., et al. (2011). Avaliação da Atividade Antimicrobiana de *Maytenus Rigida Mart.* (Celastraceae). *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s. 13(1), 68-72.

Sarandy, M. M. *Avaliação do efeito cicatrizante do extrato de repolho (Brassica oleracea var. capitata) em ratos wistar*. Dissertação (Mestrado em Análises quantitativas e moleculares do Genoma; Biologia das células e dos tecidos), Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

Schirato, G. V., Monteiro, F. M. F., Silva, F. O., Filho, J. L. L., Leão, A. M. A. C., & Porto, A. L. F. (2006). O polissacarídeo do *Anacardium occidentale L.* na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. *Cienc. Rural, Santa Maria*, 36(1), 149-154.

Silva, A. E. S., & Almeida, S. S. M. S. (2013). Análise fitoquímica das cascas do caule do cajueiro (*Anacardium occidentale L.* – Anacardiaceae). *Estação Científica (UNIFAP)*, Macapá, 3(2), 81-88.

Souza, T. F. G. (2015). *Modulação da resposta inflamatória e aceleração da cicatrização de feridas cutâneas experimentais pelas proteínas isoladas do látex de Himatanthus drasticus Mart. (Plumel)*. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE.

Teo, T. C., & Naylor, I. L. (1995). Modifications to the rate of wound contraction by allopurinol. *British Journal of Plastic Surgery*, 48(4), 198-202.

Wu, Y., Antony, S., Meitzler, J. L., & Doroshov, J. H. (2014). Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Lett.*, 10(2), 164-73.

Zhang, Y., Liu, W., Liu, D., Zhao, T., & Tian, H. (2016). “Efficacy of Aloe Vera Supplementation on Prediabetes and Early Non-Treated Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Nutrients*, 8(7), 388.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Caio José Florêncio dos Anjos – 100 %

Bruna Silva Andrade – 60 %

Mariana Plácido Brandão – 60%

Daniela de Araújo Vilar – 80%

Marina Suênia de Araújo Vilar –100 %