

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**POMADA A BASE DE ÓLEO DE SEMENTE DE
MARACUJÁ NO TRATAMENTO DE LESÕES
CUTÂNEAS EM COELHOS**

Isabela Cristina de Souza Marques

Médica Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**POMADA A BASE DE ÓLEO DE SEMENTE DE
MARACUJÁ NO TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS
EM COELHOS**

Isabela Cristina de Souza Marques

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Daleck

Co orientadora: Profa. Dra. Lúcia Ferreira da Rosa Sobreira

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

2012

M357p Marques, Isabela Cristina de Souza
Pomada a base de óleo de semente de maracujá no tratamento de
lesões cutâneas em coelhos/ Isabela Cristina de Souza Marques – –
Jaboticabal, 2012
xi, 51 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2012
Orientador: Carlos Roberto Daleck
Co Orientadora: Lúcia Ferreira Rosa Sobreira
Banca examinadora: Lúcia Ferreira da Rosa Sobreira, Andriago
Barboza de Nardi
Bibliografia

1. Lesões Cutâneas. 2. Cicatrização. 3. Fitoterápico 4. Óleo
Maracujá. 5. Coelho. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.5:636.92

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ISABELA CRISTINA DE SOUZA MARQUES – nasceu em Ituverava – SP, no dia 16 de agosto de 1982, filha de José Antonio Marques e Maria Madalena de Souza Marques. Em novembro de 2008 graduou-se em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto – SP - Brasil. Em agosto de 2009 iniciou no curso de Direito do Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto – SP - Brasil. Em março de 2010 iniciou o curso de Mestrado do programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus de Jaboticabal, SP – Brasil.

"Nós não temos a chance de fazer muitas coisas, e cada uma deve ser realmente excelente. Porque esta é a nossa vida. A vida é breve, e então você morre, sabe? E todos nós escolhemos o que fazer com as nossas vidas. Então é melhor que seja muito bom. É melhor valer a pena."
(Steve Jobs)

Ofereço

A Deus e a Nossa Senhora, por sempre estarem presentes em minha vida, me dando força, coragem, discernimento, paciência, saúde, paz e amor, por sempre aliviarem meu coração em momentos de desespero e dificuldades.

Dedicatória

Dedico aos meus pais, José Antonio e Maria Madalena, que me deram a vida. A eles, que sempre acreditaram em mim, sempre tiveram paciência, sempre me deram todo amor, carinho e compreensão. Me ensinaram tudo que sei e que sou, com honestidade, dignidade e muito respeito. Sem eles não conseguiria chegar até aqui e não sei o que seria da minha vida. Aos meu pais meu eterno carinho, reconhecimento e todo meu amor. Vocês são tudo na minha vida. Amo vocês.

Agradecimentos Especiais

Agradeço a minha querida e amada irmã, sempre presente na minha vida. Sempre junto comigo em todos os momentos difíceis e alegres, sempre superando tudo com muito amor.

Agradeço ao meu cunhado irmão Juninho, pela amizade e por sempre torcer pelo meu sucesso.

Agradeço ao meu orientador, Carlos Roberto Daleck, pela oportunidade, confiança e paciência nesses dois anos, mostrando caminhos que dificilmente conseguiria trilhar sozinha. Muito obrigada. A você minha eterna gratidão.

Agradeço a minha querida amiga, mãe e co orientadora Lúcia Ferreira da Rosa Sobreira, que sempre esteve pronta a me ajudar, a me aconselhar, por nunca me deixar desistir. Obrigada pela oportunidade, pela confiança. Cada dia que convivido com você, uma nova lição era aprendida. Agradeço por dividir comigo seus conhecimentos, experiências, confidências. Por sempre me tratar como uma filha. Nunca esquecerei o que sempre fez por mim. A você minha eterna gratidão.

A minha querida e eterna amiga-mãe, Márcia Rita Fernandes Machado, uma mulher batalhadora, amiga, que sempre esteve e está pronta a me ajudar em todos os momentos, em todas as minhas dificuldades. Que sempre divide comigo momentos de alegria, otimismo e superação. Sempre me dando oportunidade, sempre confiando e acreditando, contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal. Nunca esquecerei tudo que sempre fez e faz por mim. Meus eternos e sinceros agradecimentos a você.

Agradecimentos

A minha querida e amada avó Aparecida (in memoriam), exemplo de mulher, filha, mãe, avó, amiga. Uma pessoa que está eternamente no meu coração, a senhora sempre esteve e está na minha vida. Amo infinitamente.

Aos meus avós Luis (in memoriam), Joaquim (in memoriam) e Benedita, pelo amor, carinho, compreensão que sempre me deram e por sempre torcerem por mim desde quando eu era pequena. Amo muito vocês.

Aos meus irmãozinhos de coração Paulo, Pedro e Joaquim.

Aos meus tios, tias, primos e primas, por todas as alegrias e sempre por acreditarem no meu sucesso.

Ao professor doutor José Antonio Marques (meu pai), que sempre me tratou como aluna de pós-graduação, sempre cobrando e exigindo, mas me dando força, discernimento e coragem para seguir em frente. Te amo muito.

Ao Dr. Carlos Henrique Henrique por tornar possível a realização deste trabalho, por patrociná-lo e acreditar nos resultados obtidos. Muito obrigada.

As minhas grandes e inestimáveis ex professoras e amigas Paola Castro, Márcia Sobreira, Angélica Moraes, pela amizade, ajuda, confidências e alegrias do dia-a-dia. Minha eterna gratidão e respeito. Adoro vocês.

Aos amigos de graduação Ananda Limonta, José Eduardo Pimenta, Vanessa Lima, Juliana Andrade, Aline Secani, por sempre torcerem e serem grandes amigos em todos os momentos.

A minha professora e amiga Flávia Meziara pela confiança, amizade e ajuda em todos os momentos. E que continua contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal. Muito obrigada.

Aos amigos da Ourofino Agronegócio, Vanessa e Daniela, pela amizade, ajuda, risadas e por confiarem em mim em todos os momentos.

Aos amigos do departamento de anatomia veterinária, Leandro, Andrea, Ana Carolina, Márcio e Leonardo, pela amizade e confiança.

As amigas Flávia Lucas, Paula Valente, Marluce, Fernanda de Lima, Fernanda Dacanal, obrigada pela amizade e confiança.

Aos amigos do curso de direito Lucinda, Lívia, Humberto, Gisele, Daniele, Eduardo e Marcela obrigada pela amizade.

Aos professores componentes da banca de qualificação pelas correções e sugestões realizadas; Andrigo Barboza e Bruno Minto

A Unesp de Jaboticabal e seus professores, por tanto me ensinarem durante esses anos de convívio.

A todas as pessoas, que de forma direta ou indireta, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS.....	viii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	02
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	13
4.1 Considerações Éticas.....	13
4. 2 Animais e Grupos Experimentais.....	13
4. 3 Local e Instalações.....	13
4. 4 Grupos Experimentais.....	13
4. 5 Formulação da Pomada.....	14
4. 6 Procedimento Experimental.....	14
4. 7 Avaliação Macroscópica das Lesões.....	15
4. 8 Avaliação Microscópica das Lesões.....	17
4. 9 Análise Estatística.....	18
5. RESULTADOS.....	19
5. 1 Avaliação Macroscópica.....	19
5.1.1 Grupo A.....	19
5.1. 2 Grupo B.....	23

5. 1. 3 Grupo C.....	28
5. 2 Avaliação Microscópica.....	33
5. 2. 1 Grupo A.....	33
5. 2. 2 Grupo B.....	35
5. 2. 3 Grupo C.....	38
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÃO.....	46
8. REFERÊNCIAS.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
01 Imagem fotográfica da ferida cirúrgica promovida no hemitórax direito de um coelho, delimitada por tatuagem.....	15
02 Imagem fotográfica mostrando o delineamento da ferida cirúrgica em hemitórax de coelho.....	16
03 Imagem fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós-cirúrgico. Em (A), se observa hiperemia mais acentuada na ferida do hemitórax esquerdo, tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle com presença de secreção mais acentuada.....	19
04 Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos sete dias pós-cirúrgico. Em (A), se observa coloração rósea, secreção em uma pequena porção da extensão analisada e crostas em grande parte da lesão, na ferida do hemitórax esquerdo, tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle se observa hiperemia, secreção muco purulenta e crostas	20
05 Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos quinze dias pós-cirúrgico. Em (A), se observa presença de crostas por toda área e secreção em uma pequena porção da extensão analisada, na ferida do hemitórax esquerdo, tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle, se observam crostas bem espessas de coloração escura em toda área analisada.....	20
06 Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos vinte e um dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa acentuada	

	diminuição da área cirúrgica na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle verifica-se a presença de crostas.....	21
07	Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos trinta dias pós-cirúrgico. Em (A) a cicatrização da área cirúrgica na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle, observar parte da ferida sem cicatrização.....	21
08	Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa coloração rósea, pontos hiperemicos, secreção e alguns pontos hemorrágicos na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção viscosa, hiperemia, pontos hemorrágicos.....	24
09	Ilustração Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos sete dias pós cirúrgico. Em (A) se observa crosta, sem secreção na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção, crostas e alguns pontos hemorrágicos.....	24
10	Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós cirúrgico. Em (A) se observa diminuição da área lesada e crostas em toda extensão na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção muco purulenta, coloração rósea nas bordas, pontos hemorrágicos e também foi observada retração da pele.....	25

- 11** Ilustração Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos vinte e um dias pós cirúrgico. Em (A) se observa coloração avermelhada, a tatuagem não estava deformada, mostrando que houve pouca retração da pele com boa cicatrização na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa crostas e abaixo da mesma foi observado a presença de pus, avaliando-se a tatuagem foi observada deformidade, mostrando a retração da pele..... 26
- 12** Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos trinta dias pós-cirúrgico. Em (A) a cicatrização na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa um ponto da ferida aberta e secreção purulenta..... 26
- 13** Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa hiperemia com alguns pontos hemorrágicos, pouca secreção na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa apresentava muitos pontos hemorrágicos e secreção..... 29
- 14** Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos sete dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa crosta por toda extensão, pequenos pontos hemorrágicos na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa crosta, coloração um pouco escurecida, parecidos com pontos de necrose, áreas hiperemicas e alguns pontos hemorrágicos..... 29
- 15** Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto

	aos quinze dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa crosta por toda extensão, na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção muco purulenta, crosta apenas na borda superior da lesão.....	30
16	Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos vinte e um dias pós cirúrgico. Em (A) se observa secreção purulenta e crosta em mais de 50% da lesão, na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa rompimento de uma cápsula de abscesso, ocorrendo contaminação.....	30
17	Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos trinta dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa cicatrização, na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa presença de pus, estando profunda.....	31
18	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos sete dias, tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, evidenciando reação inflamatória intensa.....	33
19	Ilustração fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos quinze dias tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, mostrando evolução do tecido de granulação, reação inflamatória de superfície ainda permanece.....	34
20	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos vinte e um dias tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, mostrando epitélio regenerado, presença de células inflamatórias e tecido de granulação bastante celular.....	34
21	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos trinta dias tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, mostrando focos de reação	

	inflamatória.....	35
22	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos sete dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando discreta proliferação epitelial e formação de tecido de granulação bastante vascularizado.....	36
23	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos quinze dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando epitélio regenerado, tecido de granulação com fibras organizadas, depósito de colágeno.....	36
24	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos vinte e um dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando recido de reparo com bastante depósito de colágeno.....	37
25	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos trinta dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando pele íntegra.....	37
26	Ilustração fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos sete dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa reação inflamatória intensa e tecido de granulação.....	38
27	Ilustração fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos quinze dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa epitélio regenerado, tecido de granulação bastante celular e colágeno novo.....	39
28	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos vinte e um dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa epitélio regenerado, tecido de granulação bastante vascularizado, alguns pontos inflamatórios.....	39
29	Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos trinta dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa epitélio regenerado, tecido de granulação de moderada celularidade.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabelas	Página
01 Fórmulas da pomada de semente de maracujá avaliadas nas lesões dos coelhos dos grupos experimentais A, B e C.....	14
02 Escore de avaliação das principais características macroscópicas da ferida cirúrgica.....	16
03 Escore de avaliação característica microscopia das feridas cirúrgicas....	17
04 Valores médios da área (cm ²) das feridas controle e tratadas com pomada de óleo de semente de maracujá a 30% (Grupo A) de todos os coelhos, nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós cirúrgico.....	22
05 Classificação macroscópica ¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 30% de concentração de óleo de maracujá, grupo A ²	23
06 Valores médios da área (cm ²) das feridas controle e tratadas com pomada de óleo de semente de maracujá a 15% (Grupo B) de todos os coelhos, nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós-cirúrgico.....	27
07 Classificação macroscópica ¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 15% de concentração de óleo de maracujá, grupo B ²	28
08 Valores médios da área (cm ²) das feridas controle e tratadas com pomada de óleo de semente de maracujá a 15% (Grupo B) de todos os coelhos, nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós-cirúrgico.....	31

09	Classificação macroscópica ¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 7,5% de concentração de óleo de maracujá, grupo C ²	33
10	Classificação por escore microscópico total ¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 30% de concentração de óleo de maracujá, grupo A ²	37
11	Classificação por escore microscópico total ¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 15% de concentração de óleo de maracujá, grupo B ²	41
12	Classificação por escore microscópico total ¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 7,5% de concentração de óleo de maracujá, grupo C ²	46
13	Classificação por escore microscópico total ¹ da ferida cirúrgica tratada entre os grupos A, B e C, concentração de óleo de maracujá de 30%, 15% e 7,5% respectivamente ²	47

POMADA A BASE DE ÓLEO DE SEMENTE DE MARACUJÁ NO TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS EM COELHOS

A cicatrização constitui um conjunto dinâmico de alterações teciduais importantes na manutenção da integridade do organismo, que abrange inflamação, quimiotaxia, proliferação celular, diferenciação e remodelação.

A reparação das feridas cutâneas pode ser feita por dois diferentes procedimentos, ou seja, métodos cirúrgicos (dermorrafia ou enxertos de pele) ou por meio de métodos clínicos.

Os fitoterápicos constituem uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente nestes últimos anos, principalmente dentro das indústrias farmacêuticas.

Objetivou-se com este estudo avaliar a evolução cicatricial e o efeito cicatrizante da pomada formulada à base de óleo de semente de maracujá em três concentrações diferentes, sobre lesões realizadas experimentalmente em coelhos. Foram utilizados 18 coelhos, machos ou fêmeas, com peso entre 2kg e 2,5kg, adultos, subdivididos igualmente em três grupos A, B e C.

As lesões induzidas do lado esquerdo foram tratadas com pomada a base de óleo de semente de maracujá, nas concentrações de 30% (Grupo A), 15% (Grupo B) e 7,5% (Grupo C), as lesões induzidas do lado direito foram tratadas com placebo (lanolina).

As feridas foram avaliadas macroscópica e microscopicamente quanta à evolução do processo de regeneração cicatricial, durante 30 dias.

Os resultados obtidos indicam que as lesões tratadas com pomada a base de óleo de semente de maracujá apresentaram resultados benéficos e rapidez no processo cicatricial. Nas lesões controle não foram obtidos os mesmo resultados.

Palavra-chave: cicatrização, óleo de semente de maracujá, pele, fitoterápico, coelho.

OINTMENT BASE OF PASSION SEED OIL IN THE TREATMENT OF SKIN LESIONS IN RABBITS

Wound healing is a dynamic set of tissue alterations important in maintaining the integrity of the body, which includes inflammation, chemotaxis, cell proliferation, differentiation and remodeling.

The repair of skin wounds can be made by two different procedures, surgical methods (dermorrafia or skin grafting) or by means of clinical methods.

The herbal drugs are a form of medical therapy that has been growing remarkably in recent years, especially within the pharmaceutical industry.

The objective of this study to evaluate the evolution of healing and the healing effect of ointment formulated on the basis of passion fruit seed oil at three different concentrations, performed on lesions in rabbits experimentally. 18 rabbits were used, males and females, weighing between 2 kg and 2.5 kg, adults, divided into three groups A, B and C.

Induced lesions of the left side was treated with ointment base seed oil, passion fruit, in concentrations of 30% (Group A), 15% (Group B) and 7.5% (Group C), the lesions induced side right were treated with placebo (lanolin).

The wounds were evaluated macroscopically and microscopically how the evolution of the regeneration process of healing, for 30 days.

The results indicate that the lesions treated with ointment base passion fruit seed oil showed beneficial results and speed the healing process. Control lesions were not obtained the same results

Keyword: healing, passion fruit seed oil, skin, herbal, rabbits.

1. INTRODUÇÃO

A cicatrização constitui um conjunto dinâmico de alterações teciduais importantes na manutenção da integridade do organismo, que abrange inflamação, quimiotaxia, proliferação celular, diferenciação e remodelação (CARRICO et al., 1984).

A pele, que representa 15% do peso corpóreo é um órgão multifuncional, composto por três camadas distintas. A epiderme, queratinizada, estratificada e não vascularizada; a derme, rica em fibras colágenas e elásticas, responsável pela nutrição da epiderme; o tecido subcutâneo, que constitui a porção mais profunda formada por tecido conjuntivo frouxo e gordura (DYCE et. al., 1990; BANKS, 1992).

Constantes traumas promovem ferimentos ou lesões de pele, cujo reparo pode ocorrer por cicatrização, que se faz pela substituição por tecido fibroelástico, bem como por regeneração, mediante multiplicação de células parenquimatosas nativas (ANDRADE, 1999; MURPHY & MIHM JR, 2000).

A reparação das feridas cutâneas pode ser feita por dois diferentes procedimentos, ou seja, métodos cirúrgicos (dermorrafia ou enxertos de pele) ou por meio de métodos clínicos (BOJRAB, 1982; TROTTER, 1989).

Os fitoterápicos constituem uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente nestes últimos anos, principalmente dentro das indústrias farmacêuticas (Yunes, 2000).

Os fitoterápicos têm sido utilizados com sucesso na reparação de feridas. O óleo de semente de maracujá, por suas propriedades físico-químicas, descritas por FERRARI (2004), como índice de saponificação, índice de acidez, índice de iodo e ácidos graxos, poderá contribuir no processo cicatricial das feridas cutâneas.

Partindo dessa hipótese, pretende-se avaliar a evolução cicatricial e o efeito cicatrizante da pomada formulada à base de óleo de semente de maracujá em três concentrações diferentes sobre feridas realizadas experimentalmente em coelhos da raça Nova Zelândia, no hemitoráx direito e esquerdo. As avaliações foram feitas clinicamente e histologicamente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

As feridas são eventos que podem afetar a fisiologia da pele, em especial aquelas que acometem a camada dérmica (ISAAC, 2010).

A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve a organização de células, sinais químicos e matriz extracelular com o objetivo de reparar o tecido. Por sua vez, o tratamento de feridas busca o fechamento rápido da lesão de forma a se obter cicatriz funcional e esteticamente satisfatória. Para tanto, é indispensável melhor compreensão do processo biológico envolvido na cicatrização de feridas e regeneração tecidual (SINGER, 1999).

A cicatrização da ferida pode ocorrer por primeira intenção quando é utilizada a reaproximação cirúrgica; por segunda intenção, na qual a ferida permanece aberta, ocorrendo sua contração e epitelização após a formação do tecido de granulação (PEYTON & PATTIO, 1987; MURPHY & MIHM JR, 2000); ou por terceira intenção com ressecção tecidual seguida de sutura (TURNER & McILWRAITH, 1985).

O processo de cicatrização de feridas está dividido em quatro fases: a inflamatória e coagulação, imediatamente após o trauma, a de granulação, contração da ferida e, finalmente, a fase de remodelamento, sendo estas uma classificação subjetiva. Na realidade, as transições entre as fases não são muito bem definidas e é normal que a fase seguinte se inicie quando a anterior ainda não tenha terminado. Além disso, nem todas as áreas de uma mesma ferida se encontram, durante determinado momento na mesma fase. A princípio, esta classificação se aplica tanto ao processo de cicatrização por primeira intenção quanto por segunda intenção, porém, nesse último caso, as fases são muito mais evidentes (WILMINK et.al., 2001).

Na primeira fase, ocorrem hemostasia, migração de leucócitos e início da cascata de reparação tecidual. Inicialmente, em resposta a agentes inflamatórios, há diminuição do fluxo sanguíneo pela vasoconstrição (KIERSZENBAUM et. al., 2004).

Em continuidade a esta primeira fase há o extravasamento de sangue dos vasos lesionados e plaquetas são ativadas pelas substâncias da matriz extracelular que envolve o endotélio, fazendo com que se iniciem os processos de adesão e agregação celular (LI et. al., 2007). Ao mesmo tempo, o fibrinogênio sérico é clivado pela trombina resultante das vias de coagulação, formando monômeros de fibrina que se polimerizam

pela ação do fator XIII, para que, junto com plaquetas, forme-se um tampão hemostático e não haja mais perda de sangue. Durante este processo, em resposta a produção endotelial de eicosanoides e leucotrienos, há um aumento progressivo da permeabilidade vascular às células migrantes e substâncias biologicamente ativas (BROUGHTON, 2006).

Deste processo inicial surgiram elementos essenciais para a continuação fisiológica da cicatrização: um arcabouço de fibrina, necessário para a migração das células que chegarão, e os primeiros fatores de crescimento com atividade. Estes últimos são polipeptídios secretados na ferida que podem ter como função estimular ou inibir a síntese de determinadas proteínas, além de atuarem na ativação e migração de células. Dentre os que são secretados pelas plaquetas por degranulação, se destacam PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e TGF- β (fator transformador do crescimento beta), que neste primeiro momento terão como função atrair neutrófilos e monócitos, além do EGF (fator de crescimento epidérmico), que será mais ativo na fase proliferativa da fase inflamatória, onde ocorrerá a migração de neutrófilos dos vasos sanguíneos para a ferida, que será mediada pela ligação a selectinas super-expressas de endotélio ativado (JUNQUEIRA, 1999; BROUGHTON, 2006; GUYURON, 2009; TOWNSEND, 2011).

O tecido cutâneo teve sua fisiologia alterada por IL-1 (interleucina-1) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α), ambos secretados por macrófagos e pelo próprio endotélio, sendo que a primeira citocina também é expressa por queratinócitos. Porém, ao saírem do vaso sanguíneo os polimorfonucleares migrarão em resposta a elementos do sistema complemento (C3a e C5a), da degranulação das plaquetas, produtos bacterianos e IL-8 (interleucina-8), produzida por macrófagos e fibroblastos (JUNQUEIRA, 1999; BROUGHTON, 2006; GUYURON, 2009; TOWNSEND, 2011).

Em seguida, monócitos se infiltrarão em resposta a estímulos semelhantes aos de neutrófilos, e se diferenciarão em macrófagos sob o estímulo de substâncias como o IFN- γ (interferon- γ), de modo a aumentar a síntese proteica, seu tamanho celular, o aparelho de Golgi e o número de lisossomos, microtúbulos e microfilamentos. Este último tipo celular, juntamente com os neutrófilos, removerá partículas estranhas, bactérias e tecido morto do leito da ferida, sendo que a ação antimicrobiana dos

polimorfonucleares é pela produção de radicais livres de oxigênio e, a dos macrófagos, é pela síntese aumentada de óxido nítrico (NO), que reage com peróxidos e gera um agente ainda mais potente do que o primeiro (JUNQUEIRA, 1999; BROUGHTON, 2006; GUYURON, 2009; TOWNSEND, 2011).

Nesta fase do processo de cicatrização o NO também age na vasodilatação e no aumento da permeabilidade vascular, sendo majoritariamente produzido por enzimas intracelulares presentes em todos os tecidos (NOSi/NO-sintase induzida). A síntese dessas enzimas é estimulada principalmente por IL-1, TNF- α e IFN- γ , e inibida por TGF- β . (JUNQUEIRA, 1999; BROUGHTON, 2006; GUYURON, 2009; TOWNSEND, 2011).

Visando degradar elementos da matriz extracelular e tecido necrótico para facilitar a migração celular no leito cruento, neutrófilos e macrófagos utilizam, além da fagocitose, metaloproteinases (proteinases de elementos da matriz). Macrófagos também são importantes por produzirem uma diversidade de fatores de crescimento, dentre os quais se incluem: EGF, FGF (fator de crescimento dos fibroblastos), PDGF, TGF- β e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (KIERSZENBAUM et. al., 2004). A quimiotaxia de fibroblastos e sua proliferação é uma das funções dos três primeiros fatores de crescimento, sendo que FGF também atua positivamente na migração e proliferação de queratinócitos, e TGF- β na deposição de elementos da matriz pelos fibroblastos. O VEGF e o FGF atuarão como potentes fatores angiogênicos (SINGER, 1999; KIERSZENBAUM et. al., 2004; GURTHUR, 2008; TOWNSEND, 2011).

No segundo estágio do processo de cicatrização é a fase de proliferação, que se caracteriza por fibroplasia, angiogênese e reepitelização. Na fibroplasia ocorrerão migração e proliferação de fibroblastos, concomitante à síntese de novos componentes da matriz extracelular (GURTHUR, 2008). Os fibroblastos são células fusiformes com núcleo elíptico (KIERSZENBAUM et. al., 2004) que, em geral, constituem o maior número de células do tecido conjuntivo, além de sintetizarem grande parte da matriz extracelular que o compõe (GRAY, 1995). Na derme, tecido conjuntivo denso não-modelado, eles são importantes na secreção de proteoglicanos, fibronectina, elastina, laminina e colágeno, que é a proteína mais abundante nos seres humanos e o principal

componente da pele, constituindo 80% do peso seco da derme e a base de sua estrutura e resistência (LI et. al., 2007).

Nesta fase a migração e proliferação de fibroblastos se darão a partir das margens livres da ferida e de células mesenquimais (SINGER, 1999) e os principais estímulos quimioatraentes e mitogênicos serão o EGF e o PDGF. Por outro lado, PDGF e TGF- β induzirão a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, os quais expressam α -actina, α -miosina e desmina. Estes fibroblastos diferenciados possuem capacidade de se contrair e se expandir, movimentando-se, assim, pela ferida. Durante a movimentação dos miofibroblastos, ocorre deposição de fibronectina sobre o arcabouço de fibrina. A nova estrutura de fibronectina é denominada de fibronexus (KIERSZENBAUM, 2004). Assim, começa a deposição de colágeno na ferida que se ligará à fibronectina em um sítio diferente da fibrina (KIERSZENBAUM, 2004). O colágeno é uma fita tripla helicoidal formada por três cadeias polipeptídicas possuindo, até o momento, cerca de 20 tipos (ALBERTS et. al., 2004). Na matriz extracelular cutânea ele pode se ligar à fibronectina e laminina, sendo que nas células ele se conecta a receptores de integrina, estruturas estas supra-reguladas pelo TNF- α (BROUGHTON & JANIS, 2006; LI et. al., 2007). Particularmente, na matriz dérmica há essencialmente dois tipos de colágeno: tipo I e tipo III, correspondendo respectivamente a cerca de 80-85% e 15-20% do total desta proteína. O tipo I é formado por duas cadeias α 1 e uma cadeia α 2 diferentes quanto à sequência de aminoácidos. Apresenta diâmetro total de 1 a 20 μ m e está localizado principalmente na derme reticular, a mais profunda da pele. O colágeno tipo III constitui-se de três cadeias α 1, apresenta diâmetro de 0,5 a 2 μ m e está presente, em sua maioria, na derme papilar, localizada mais superficialmente (KUHN, 1988; GRAY, 1995; SINGER, 1999).

Na ferida há, ao contrário da derme íntegra, uma maior proporção de colágeno III em relação ao tipo I. Neste contexto, os miofibroblastos alinham-se e ligam-se às fibras de colágeno de maior espessura (BERRY et. al., 1998) puxando-as em direção a eles, sendo este fenômeno responsável pela contração da ferida e estimulado por TGF- β e PDGF. Deste modo, quanto maior o número de fibras de grande diâmetro, maior será a contração dessa ferida (BROUGHTON & JANIS, 2006).

Os fibroblastos também produzem TGF- β FGF, TIMPs (inibidores de metaloproteinases) e KGF (fator de crescimento dos queratinócitos), sendo que este último tem ação mais efetiva na reepitelização (SINGER, 1999; BROUGHTON & JANIS, 2006).

Simultaneamente aos fenômenos descritos, há formação de novos vasos a partir dos adjacentes à ferida. O FGF, o VEGF e o TGF- β são os principais agentes angiogênicos envolvidos, sendo que a ação do segundo é dependente da presença de NO, o qual estimula a síntese daquele, que, por sua vez, induz uma supra-regulação da enzima NOSi (BROUGHTON, 2006). Essas citocinas angiogênicas ativam as células endoteliais, que iniciam a expressão do ativador de plasminogênio, o qual cliva o plasminogênio sérico e a pró-colagenase em, respectivamente, plasmina, com ação fibrinolítica (KLIERSZENBAUM, 2004), e colagenase (MMP-1), que degrada colágeno (TOWNSEND, 2011). Deste modo ocorre degradação local da membrana basal circundante e o endotélio começa a proliferar em uma estrutura tubular em resposta às mesmas citocinas que o ativaram, as quais se encontram concentradas entre o entrelaçamento do arcabouço circundante. Essa migração ocorre através da interação entre as integrinas supra-reguladas e os componentes da matriz extracelular, principalmente a fibronectina e a laminina (KLIERSZENBAUM, 2004). A seguir elas sintetizam uma nova membrana basal, mas regridem e involuem no final, em resultado a menor secreção total de fatores angiogênicos, mudança do arcabouço provisório rico em moléculas pró-angiogênicas para um rico em colágeno (anti-angiogênico) e aumento da expressão de outras substâncias inibitórias do processo (EMING et. al., 2007). Esses vasos recém-formados são característicos do tecido de granulação, e tem por finalidade nutrir e oxigenar os tecidos em crescimento. O endotélio também participa da síntese de PDGF, TGF- β e FGF (BROUGHTON & JANIS, 2006; JUNQUEIRA, 2008;).

A reepitelização tem por função reestruturar as funções da epiderme que foram perdidas com a ocorrência da lesão: proteção mecânica, regulação da temperatura local, defesa contra microorganismos e barreira hídrica. Para tanto ela deve reestruturar os estratos de queratinócitos: basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo, que possuem quantidades crescentes de queratina (um filamento intermediário) e, na pele

íntegra, entram em processo de apoptose nas duas últimas camadas (KIERSZENBAUM, 2004). Os queratinócitos na epiderme fisiológica mantêm a coesão através de, principalmente, moléculas de adesão ligadas a tonofilamentos de queratina: desmossomos (célula-célula) e hemidesmossomos (célula-membrana basal). Assim, primeiramente, ocorre a perda de aderência dos queratinócitos à membrana basal e às células adjacentes pela retração dos tonofilamentos; concomitantemente ocorre a expressão de filamentos periféricos de actina, receptores de integrina e ativador de plasminogênio, que permitem a formação de lamelipódios e a clivagem de elementos da matriz, e, portanto, a migração sobre o leito cruento (SINGER, 1999).

Dentre os fatores que facilitam a reepitelização estão a presença de HGF (fator de crescimento dos hepatócitos), FGFs, EGF, KGF, estímulos a receptores peroxissomo-proliferador-ativados (PPARs) e de um campo elétrico na ferida. O HGF, secretado por células mesenquimais juntamente com FGFs, EGF e KGF, favorece a proliferação dos queratinócitos e atua como quimioatraente (SINGER, 1999; GURTNER et. al., 2008); enquanto que a estimulação de PPARs por citocinas pró-inflamatórias diminui a apoptose e favorece a migração dessas células. Já a formação de um campo elétrico endógeno no plano lateral, entre as margens da ferida, se desenvolve de maneira a direcionar a migração de queratinócitos através de moléculas de sinalização celular (BROUGHTON, 2006). A migração dessas células cessa pelo contato entre elas, com posterior síntese de membrana basal e moléculas de adesão, além da queda da expressão de substâncias pró-migração (ativador de plasminogênio, por exemplo) (MARTIN, 1997). Além disso, a epiderme influencia o processo de cicatrização produzindo VEGF, PDGF e TGF- β (SINGER, 1999; KIERSZENBAUM, 2004; BARRIENTOS et. al., 2008).

A terceira fase do processo de cicatrização é a de remodelação. Sendo o colágeno o principal componente da derme, esta etapa constitui-se da mudança do tipo de colágeno que a compõe e de sua disposição. O colágeno tipo III, inicialmente mais abundante que o tipo I, vai sendo degradado mais ativamente com o decorrer do tempo, enquanto que o colágeno I vai tendo sua produção aumentada pelos fibroblasto. Juntamente com a substituição do tipo de colágeno, ocorre uma alteração em sua organização, a qual muda de fibras paralelas dispostas aleatoriamente para

entrelaçadas e organizadas ao longo das linhas de *stress* (SINGER, 1999; BROUGHTON, 2006). Enquanto PDGF estimula maior degradação de colágeno I e síntese de colágeno III, TGF- β induz maior secreção do primeiro e sua menor degradação por aumento da expressão de TIMPs (inibidores de metaloproteinases) e menor da de MMPs, sendo a remodelagem e a contração da ferida parcialmente controladas pela relação entre eles (SINGER, 1999; KIERSZENBAUM, 2004; BROUGHTON & JANIS, 2006).

A última fase do processo de cicatrização é responsável pelo aumento da resistência do tálamo danificado. Ao final da primeira semana após o surgimento da ferida, ocorre restauração de 3% da resistência da pele íntegra; da terceira semana, 30%, e de três meses, 80% (BROUGHTON & JANIS, 2006).

Isto reflete uma diminuição da deposição de colágeno, do número de ligações cruzadas feitas entre monômeros desta substância e da mudança do tipo III para o I (SINGER, 2009). Em cerca de um ano ou mais, a relação entre o colágeno I e III atinge proporção semelhante a anterior à ferida, entretanto a ferida nunca atingirá 100% de sua resistência fisiológica (LI, 2007).

Os fenômenos descritos referem-se ao processo de cicatrização fisiológica, porém há situações em que ocorre diminuição da resposta do organismo, como a exposição excessiva à radiação (MANDELBAUM, 2010), contaminações por meio de bactérias, que podem levar ao retardo ou a ausência de cicatrização. Pode, também, ocorrer aumento dessa resposta, como nos casos de cicatriz queloidiana ou cicatriz hipertrófica que se apresentam como cicatrizes exuberantes (GURTNER, 2008). A ocorrência destas respostas não-fisiológicas exige um completo conhecimento dos fenômenos apresentados para que se possa corrigi-los ou melhorá-los (MANDELBAUM, 2010).

Alternativas reparadoras têm sido propostas com objetivo reparar feridas cutâneas. Assim sendo, os fitoterápicos têm sido estudados com este propósito. Na área farmacêutica, as plantas e os extrativos vegetais foram e continuam sendo de grande relevância, tendo em vista a utilização das substâncias ativas como protótipos para o desenvolvimento de fármacos e como fonte de matérias primas farmacêuticas, tanto para a obtenção de fármacos (substâncias ativas isoladas), como para a obtenção

de adjuvantes (produtos utilizados na formulação de medicamentos) ou, ainda, de medicamentos elaborados exclusivamente a base de extratos vegetais, os medicamentos fitoterápicos (SCHENKEL et. al., 2001).

No tratamento de feridas tem-se intensificado a pesquisa de produtos naturais para auxiliar a cicatrização, como o óleo de copaíba, papaína, vitamina A. Na medicina popular são usados muitos extratos de plantas para o tratamento de diversos tipos de doenças. Entre as milhares de plantas medicinais brasileiras, os ipês também chamados de pau d'arco (COELHO, 2010).

As sementes são consideradas como boa fonte de óleo que pode ser utilizado nas indústrias alimentícias e, principalmente, nas de perfumes e aromas. De acordo com o Informe Agropecuário (2000), em estudos sobre a composição do óleo das sementes de maracujá (*Passiflora edulis*, *Passiflora edulis f. flavicarpa* e *Passiflora foetida*), observou-se a presença de 22 a 28% de óleo, sendo os ácidos graxos mais importantes: o linoléico (55-66%), oléico (18-20%) e o ácido palmítico (10-14%). O conteúdo de ácido linolênico foi considerado baixo (0,8-1,1%).

A reparação tecidual de feridas cutâneas tratadas com solução aquosa de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Martius) apresenta eficiência no auxílio da reparação cicatricial de feridas cutâneas (EURIDES, 1996).

Nas regiões interioranas do Brasil o cataplasma feito com folhas de *Passiflora edulis* tem sido usado pela população como cicatrizante, para tratar infecções e inflamações cutâneas, sem a comprovação científica dos seus potenciais benefícios (GARROS et al., 2006).

O tratamento tópico do creme à base de óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) promove a aceleração na evolução do processo cicatricial, se observou, nas análises histológicas e achados característicos da etapa final do processo de cicatrização tais como: acentuada quantidade de fibroblastos, fibras colágenas e completo processo de reepitelização (BATISTA, 2010).

ANDRADE et al. (2010) ao testarem *Triticum vulgare* em lesões induzidas de queimaduras cutâneas em gatos, verificaram que esta substância promoveu a formação de tecido de granulação e epitelização das feridas com reparação epidérmica não exuberante, de boa qualidade e cosmética.

Em estudo morfológico do efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas de ratos, realizado por COELHO et al. (2010) foi verificado, macroscopicamente, em todos os animais dos grupos tratados com estas substâncias a epitelização completa aos 14 dias. Histologicamente, aos 14 dias, apenas o grupo controle que foi tratado com solução salina a 0,9% ainda apresentava epitelização incompleta. Neste mesmo período verificou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os demais grupos, quanto ao processo inflamatório e neovascularização. Em relação à presença de fibroblastos e colágeno, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os demais grupos, aos 30 dias.

ESTEVÃO et al. (2009), avaliou morfometricamente a neoangiogênese de retalhos cutâneos subdérmicos em ratos tratados com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em pomada a 10% e verificou diferença significativa para o número de novos vasos sanguíneos nas partes média e caudal do retalho cutâneo no grupo tratado. O óleo de copaíba mostra-se eficiente no aumento da neoangiogênese em retalhos cutâneos subdérmicos de ratos.

Na última década, as indicações de uso tópico de compostos com ácidos graxos essenciais para o tratamento de feridas aumentaram no Brasil, CAVAZANA, et al. (2009), estudaram o efeito da aplicação de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, de açúcar e de AGE-TG sobre feridas experimentalmente induzidas em ratos e o grupo açúcar apresentou uma modulação positiva da resposta inflamatória celular, nos grupos tratados

Verificou-se no tratamento tópico do creme à base de óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas produzidas na região dorso lombar em 40 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, aceleração na evolução do processo cicatricial. As feridas dos animais desse grupo apresentaram redução significativa a partir do décimo quarto dia pós-operatório, bem como foram verificados nesse período achados histológicos característicos da etapa final do processo de cicatrização, ou seja: acentuada quantidade de fibroblastos, fibras colágenas e completo processo de reepitelização, enquanto que as feridas do grupo controle necessitaram de mais tempo para resolução do processo cicatricial (BATISTA et al., 2010).

Castro et al. (2009) avaliaram o efeito terapêutico do mel de abelhas, oxitetraciclina 3%, hidrocortisona 1% e da associação entre oxitetraciclina e hidrocortisona, na reparação, por segunda intenção, de feridas cutâneas de coelhos, induzidas cirurgicamente. As seis lesões sagitais dorsais, três em cada antímero foram tratadas com solução salina (NaCl 0,9%), pomada de hidrocortisona 1%, pomada de oxitetraciclina 3%, vaselina e pomada com associação de hidrocortisona 1% e oxitetraciclina 3%, respectivamente. Não foi observada contribuição terapêutica quanto à aceleração da redução do tamanho das feridas entre os tratamentos, quando comparados ao grupo controle (solução salina), os animais tratados com associação entre oxitetraciclina e hidrocortisona e apenas com hidrocortisona, apresentaram retardo na cicatrização quando comparados aos demais grupos.

3. OBJETIVO

Objetivou-se com este estudo avaliar a evolução cicatricial e o efeito cicatrizante da pomada formulada à base de óleo de semente de maracujá em três concentrações diferentes, sobre lesões realizadas experimentalmente em coelhos.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da FCAV, Campus de Jaboticabal, UNESP, sob protocolo nº 004357/11, pois está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

4.2 Animais e Grupos Experimentais

Foram utilizados 18 coelhos, machos ou fêmeas, adultos, com peso entre 2Kg a 2,5Kg provenientes do setor de Cunicultura da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus de Jaboticabal – UNESP, separados em três grupos com seis animais cada e designados A, B e C.

4.3 Local e Instalações

O estudo foi realizado nas dependências do Núcleo Hospitalar do Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto, estado de São Paulo.

Os animais foram mantidos, durante a fase experimental, em gaiolas individuais de 80cm x 50cm x 35cm, durante todo o período experimental e receberam ração própria para coelhos e água à vontade

4.4 Grupos Experimentais

Os animais foram subdivididos aleatoriamente e equitativamente em três grupos (A, B, C).

Em todos os grupos foram induzidas duas feridas, uma no hemitórax direito e a outra no esquerdo. As feridas foram tratadas da seguinte forma: hemitórax direito (controle) somente com veículo lanolina; hemitórax esquerdo, com pomada a base de óleo de semente de maracujá nas concentrações de 30%, 15% e 7,5% para os grupos A, B e C, respectivamente.

4.5 Formulação da Pomada

A pomada utilizada neste experimento foi formulada no Laboratório Farmacêutico da Indústria Ouro Fino Agronegócio situada em Cravinhos, SP.

O princípio ativo da pomada é o óleo de semente de maracujá e a formulação está descrita na Tabela 2

Tabela 1. Fórmulas da pomada de semente de maracujá avaliadas nas lesões dos coelhos dos grupos experimentais A, B e C.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
Óleo de maracujá	30%	15%	7,5%
Antioxidante	0,5%	0,5%	0,5%
Espessante Lanolina	qsp 100 g	qsp 100 g	qsp 100 g

Nas lesões controle foi utilizado o espessante lanolina.

A pomada e o espessante lanolina foram acondicionados em saches estéreis contendo 10 gramas do produto em cada sache.

4.6 Procedimento Experimental

Os animais foram submetidos a jejum hídrico e alimentar de 12 e 24 horas, respectivamente, antes do procedimento cirúrgico para a realização das lesões cutâneas.

Para a boa condução do procedimento cirúrgico, os animais foram medicados com levomepromazina associado com midazolam nas doses de 0,5mg/kg e 0,2 mg/kg respectivamente por via intramuscular, após 30 minutos, foi administrado 0,5ml/kg de quetamina e cloridrato de xilazina por via intramuscular, seguido da infusão de lidocaína 0,5% na dose de 3ml, no local da remoção da pele.

O campo operatório foi preparado, mediante tricotomia da região dorsal do tórax, em ambos os antímeros (direito e esquerdo), seguida da assepsia com solução de álcool iodado 5% e povidine tópico (solução de iodo a 1% concentrado).

Em sequência, com auxílio de “punch” de 2cm promoveu-se a ferida cirúrgica, resultando em duas lesões de formato circular em cada animal, as quais foram tatuadas para a demarcação do local a ser colhido o material para análises (figura 1).



Figura 1. Imagem fotográfica da ferida cirúrgica induzida no hemitórax direito de um coelho, delimitada por tatuagem (seta).

No pós-operatório, em todos os grupos, as feridas foram tratadas diariamente, por 30 dias, sempre no período da manhã, utilizando-se dois saches por animal, um para o controle (lesão do hemitórax direito) e o outro para o tratamento (hemitórax esquerdo). Após aplicação os saches eram descartados.

4.7 Avaliação macroscópica das lesões

Nos períodos três, sete, 15, 21 e 30 dias as feridas dos animais foram mensuradas, com intuito de avaliar o caráter evolutivo das lesões. As feridas foram delineadas com o uso de filme plástico transparente e caneta marcadora para retroprojeter (figura 2) sendo os esquemas submetidos à análise por planimetria, utilizando-se o planímetro tipo AOTT, OTT-109216; TYPE 31L; INSTR N°109216; MADE IN WEST GERMANY, obtendo-se assim a área de cada lesão no decorrer da evolução cicatricial (figura 2).

Com os valores obtidos foi possível calcular a porcentagem da contração da ferida mediante a fórmula $\text{Contração (\%)} = \frac{\text{Área inicial} - \text{Área final}}{\text{Área inicial}}$ (MATERA et al., 2002).

Foi também realizada a observação diária dos ferimentos para avaliar os parâmetros qualitativos das principais características da ferida, onde foram estimadas em uma escala de zero a três conforme Tabela 2.



Figura 2. Imagem Fotográfica mostrando o delineamento da ferida cirúrgica em hemitórax de coelho. Observar colocação do filme plástico sobre a lesão e a demarcação com caneta para retroprojctor para avaliação.

Tabela 2. Escore de avaliação das principais características macroscópicas da ferida cirúrgica (MATERA et. al., 2002).

Parâmetros avaliados	Porcentagem de Ocorrência			
	0%	30%	60%	60 a 100%
Secreção	0	1	2	3
Hemorragia	0	1	2	3
Hiperemia	0	1	2	3
Edema	0	1	2	3
Crostas	0	1	2	3

0 = Ausência do parâmetro. 1 = Ocorrência do parâmetro em até 30% da lesão. 2 = Ocorrência do parâmetro em 30% a 60% da lesão. 3 = Ocorrência do parâmetro em 60% a 100% da lesão.

4.8 Avaliação microscópica das lesões

Para o estudo anátomo histopatológico foram colhidos fragmentos de tecido da ferida tratada e controle de aproximadamente 5mm de espessura nos dias três, sete, 15, 21 e 30 dias após o procedimento cirúrgico em todos os animais.

Os animais foram submetidos à biópsia da região anteriormente exisada, para tanto utilizou-se o protocolo anestésico descrito anteriormente.

Os fragmentos foram conservados em formol a 10% para posterior inclusão em parafina plástica. Depois de fixado, o material foi incluído em paraplast) mediante realização de rotina histológica convencional, seguida da microtomia em micrótomo automático, com auxílio de navalhas descartáveis. Cortes de cinco micrometros (μm) foram obtidos. Os cortes foram corados com Hematoxilina-Eosina, para visibilização dos componentes do tecido e com Tricrômio de Gomori para corar fibras elásticas.

Na leitura das lâminas foram avaliados os seguintes parâmetros: inflamação aguda e crônica, regeneração epitelial, fibroblastos, tecido de granulação e colágeno, como mostra tabela 3.

Tabela 3. Escore de avaliação características microscópicas das ferida cirúrgicas (MEDEIROS, 1999).

VARIÁVEIS	0 Ausente	+1 Leve	+2 Moderado	+3 Marcante	+4 Maciço	FATOR	TOTAL
Abscesso						-10	
Crosta						-1	
Inflamação aguda						-4	
Inflamação crônica						+2	
Regeneração epitelial						+5	
Fibroblasto						+5	
Tecido de granulação						+5	
Colágeno						+10	
ESCORE TOTAL							

As intensidades das variáveis (de 0 a +4) foram multiplicadas por fatores positivos ou negativos baseadas na sua importância para a cicatrização. A soma desses produtos correspondeu ao escore total para cada animal.

4.9 Análise Estatística

Os dados de avaliação macroscópica e microscópica por escore foram analisados utilizando teste não paramétrico para avaliação de pares ordenados Wilcoxon quando comparadas a ferida tratada e a ferida controle contralateral de cada produto, e aplicando-se também o teste de Kruskal-Wallis para comparação entre os três diferentes produtos. Considerando em todos os casos nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

Os animais foram avaliados clinicamente quanto ao comportamento pós operatório.

Os coelhos tiveram uma boa recuperação anestésica logo após a cirurgia, assim que estavam reestabelicidos, foram colocados nas gailas individuais. Se alimentaram e beberam água normalmente.

Nos três primeiros dias os animais ficavam nos cantos das gaiolas, não lambiam as feridas e também não se mostravam irritados.

Na manipulação diária ao fazer curativos apresentavam um pouco de irritação e dor na ferida.

5.1 Avaliações macroscópicas

5.1.1 Grupo A

Aos três dias os animais deste grupo apresentaram na ferida tratada intensa sensibilidade e discreta secreção no controle a presença da secreção era maior, além de edema periférico. A ferida tratada se apresentava com maior hiperemia, já o controle estava com uma coloração rósea bem clara tendendo para uma cor opaca (figura 3).

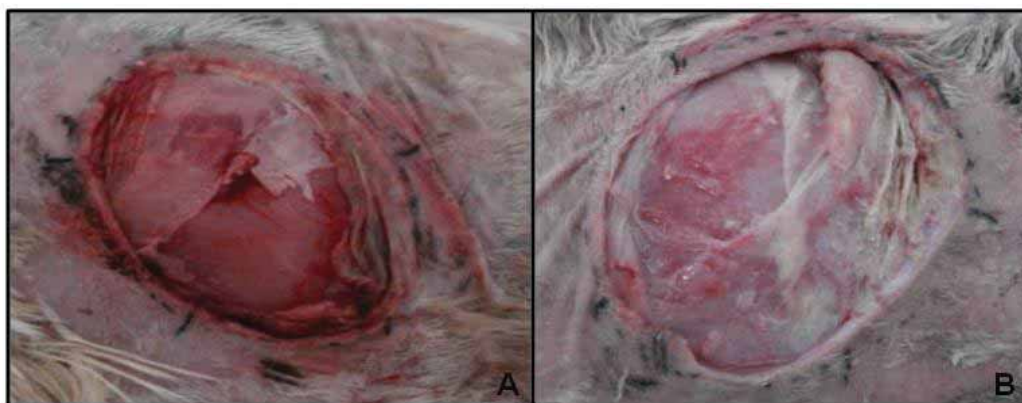


Figura 3. Ilustração Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós cirurgico. Em (A), se observa hiperemia mais acentuada na ferida do hemitórax esquerdo, tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle com presença de secreção mais acentuada.

Aos sete dias a ferida tratada apresentava uma coloração rósea, secreção em uma pequena porção da extensão analisada e crostas em grande parte da lesão, a

ferida controle apresentava hiperemia, alguns pontos hemorrágicos, secreção muco purulenta e crostas (figura 4).

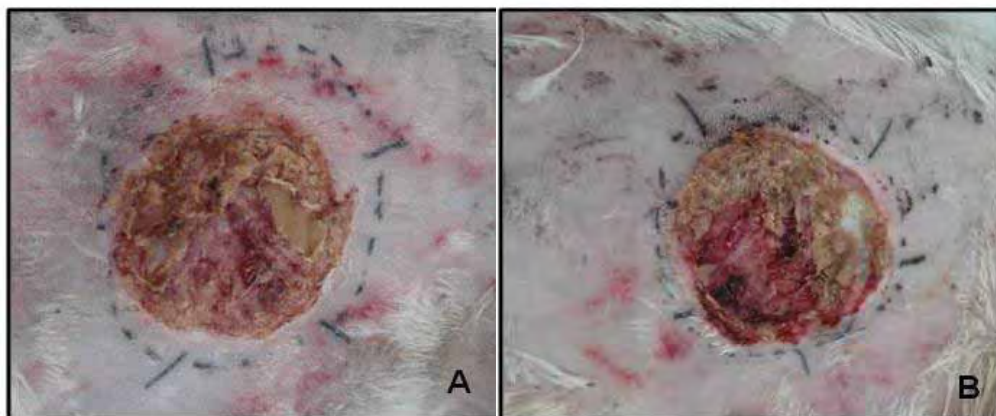


Figura 4. Ilustração Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos sete dias pós-cirúrgico. Em (A), se observa coloração rósea, secreção em uma pequena porção da extensão analisada e crostas em grande parte da lesão, na ferida do hemitórax esquerdo, tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle se observa hiperemia, secreção muco purulenta e crostas.

Aos 15 dias após a cirurgia a ferida tratada apresentava crostas por toda área analisada, com pontos hiperêmicos e secreções, sendo que três animais apresentavam as lesões mais avermelhadas; na ferida controle observou-se crosta bem espessa de coloração escura em toda área analisada (figura 5).

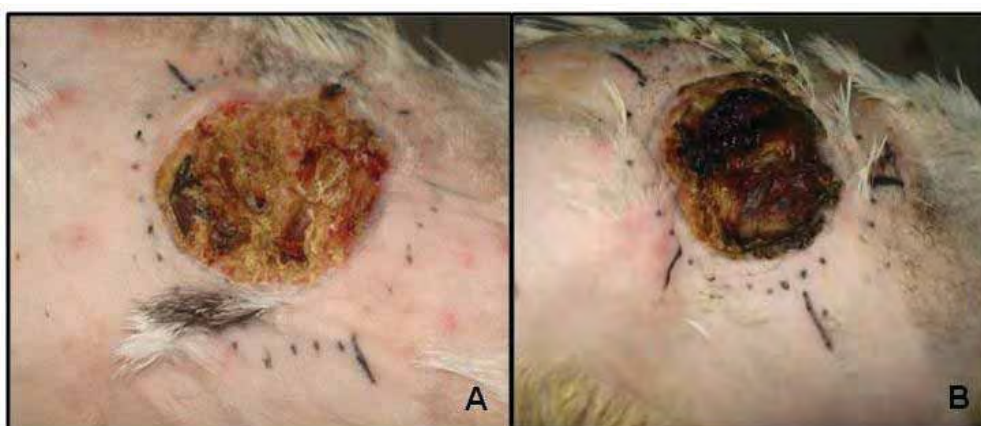


Figura 5. Ilustração Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos quinze dias pós-cirúrgico. Em (A), se observa presença de crostas por toda área e secreção em uma pequena porção da extensão analisada, na ferida do hemitórax esquerdo, tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B),

hemitórax direito controle, se observam crostas bem espessas de coloração escura em toda área analisada.

Aos 21 dias foi observada acentuada diminuição da área cirúrgica submetida ao tratamento, que embora ainda apresentasse secreção em uma pequena parte, estava bastante superficial. Na ferida controle a lesão estava profunda, com crostas e abaixo da crosta havia uma secreção muco purulenta (figura 6).

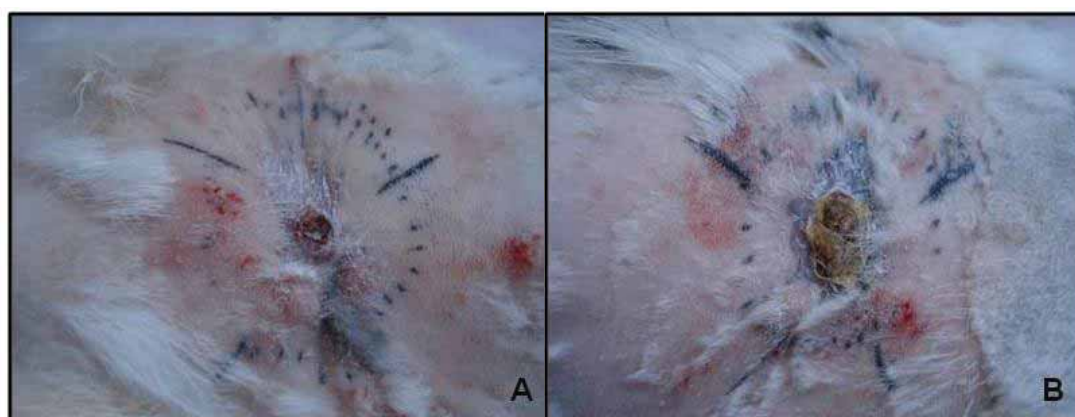


Figura 6. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos vinte e um dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa acentuada diminuição da área cirúrgica na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle verifica-se a presença de crostas.

Aos 30 dias o aspecto macroscópico da lesão tratada era de total cicatrização. A ferida controle ainda não estava totalmente fechada (figura 7).

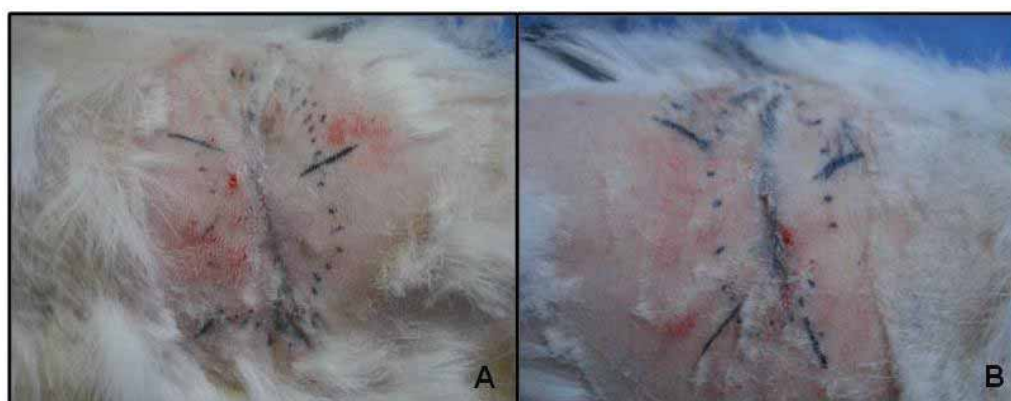


Figura 7. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos trinta dias pós-cirúrgico. Em (A) a cicatrização da área cirúrgica na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 30%. Em (B), hemitórax direito controle, observar parte da ferida sem cicatrização.

Nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós cirúrgico, foram feitas as análises da contração das feridas, avaliação da área das lesões, cujos valores estão registrados nas tabela 4.

Tabela 4. Valores médios da área (cm²) das feridas controle e tratadas com pomada de óleo de semente de maracujá a 30% (Grupo A) de todos os coelhos, nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós cirúrgico.

GRUPO A		
	TRATADO	CONTROLE
3 DIAS	23.901 cm ²	27.673 cm ²
7 DIAS	19.762 cm ²	20.462 cm ²
15 DIAS	4.05 cm ²	6.314 cm ²
21 DIAS	0.315 cm ²	0.808 cm ²
30 DIAS	0.018 cm ²	0.44 cm ²

Tabela 5: Classificação macroscópica¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 30% de concentração de óleo de maracujá, grupo A².

Dias	Tratado	Controle	P=
SECREÇÃO			
Dia 3	1,16 a	0,33 a	0,0678
Dia 7	0,83 a	1,16 a	0,5001
Dia 15	0,33 a	1,16 a	0,1088
Dia 21	1,33 a	0,66 a	0,6858
Dia 30	0,00 a	1,00 b	0,0277
HEMORRAGIA			
Dia 3	0,66 a	0,16 a	0,1088
Dia 7	0,00 a	0,00 a	-
Dia 15	0,00 a	0,00 a	-
Dia 21	0,00 a	0,00 a	-
Dia 30	0,00 a	0,00 a	-
HIPEREMIA			
Dia 3	0,33 a	1,00 a	0,0678
Dia 7	0,33 a	1,00 a	0,0678
Dia 15	0,00 a	0,00 a	-
Dia 21	1,00 a	0,00 b	0,0277
Dia 30	0,33 a	0,00 a	-
EDEMA			
Dia 3	2,50 a	3,00 a	-
Dia 7	2,50 a	2,83 a	-
Dia 15	1,66 a	2,50 a	0,1380
Dia 21	1,16 a	2,16 b	0,0431
Dia 30	1,16 a	1,16 a	1,0000
CROSTAS			
Dia 3	2,50 a	1,66 a	0,0678
Dia 7	1,66 a	2,00 a	-
Dia 15	3,00 a	3,00 a	-
Dia 21	3,00 a	3,00 a	-
Dia 30	3,00 a	3,00 a	-

¹ 0 = Ausência do parâmetro. 1 = Ocorrência do parâmetro em até 30% da lesão. 2 = Ocorrência do parâmetro em 30% a 60% da lesão. 3 = Ocorrência do parâmetro em 60% a 100% da lesão.² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo testes de Wilcoxon (P<0,05).

5.1.2 Grupo B

Aos três dias a ferida tratada apresentava uma coloração rósea, pontos hiperêmicos, secreção e alguns pontos hemorrágicos. A ferida controle apresentava

secreção viscosa, hiperemia, pontos hemorrágicos. Os animais apresentavam bastante sensibilidade na manipulação (figura 8).

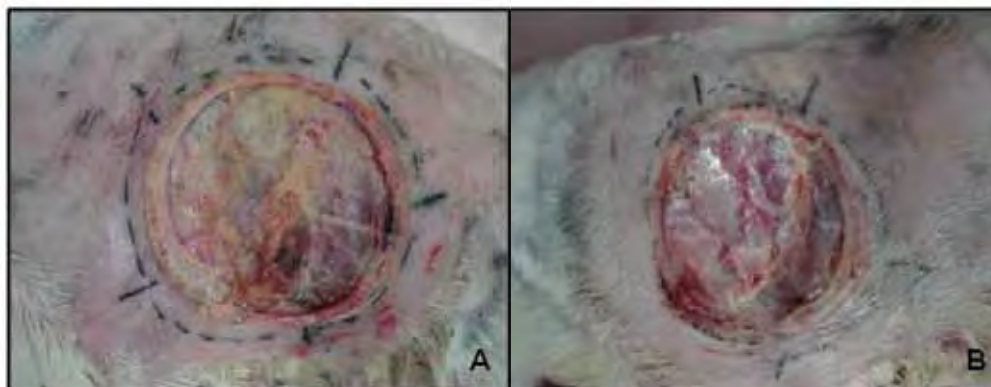


Figura 8. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa coloração rósea, pontos hiperêmicos, secreção e alguns pontos hemorrágicos na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção viscosa, hiperemia, pontos hemorrágicos.

Aos sete dias a ferida tratada se apresentava com crosta, sem secreção, macroscopicamente com evolução cicatricial favorável. Foi observado na ferida controle secreção, crostas e alguns pontos hemorrágicos. Os animais apresentavam sensibilidade na manipulação principalmente na ferida controle (figura 9).

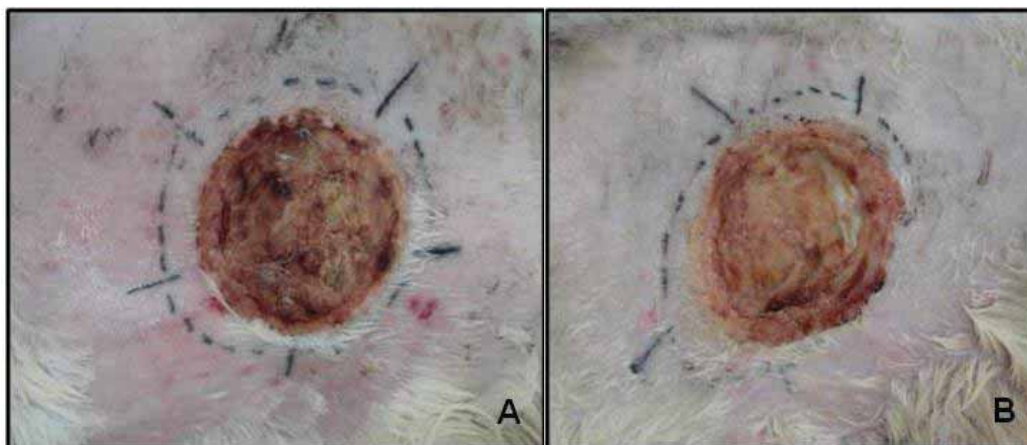


Figura 9. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos sete dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa crosta, sem secreção na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção, crostas e alguns pontos hemorrágicos.

Aos 15 dias a ferida tratada, apresentou diminuição da área lesada e crostas em toda extensão. A ferida controle estava com bastante secreção muco purulenta, coloração rósea nas bordas, pontos hemorrágicos e também foi observada retração da pele (figura 10).

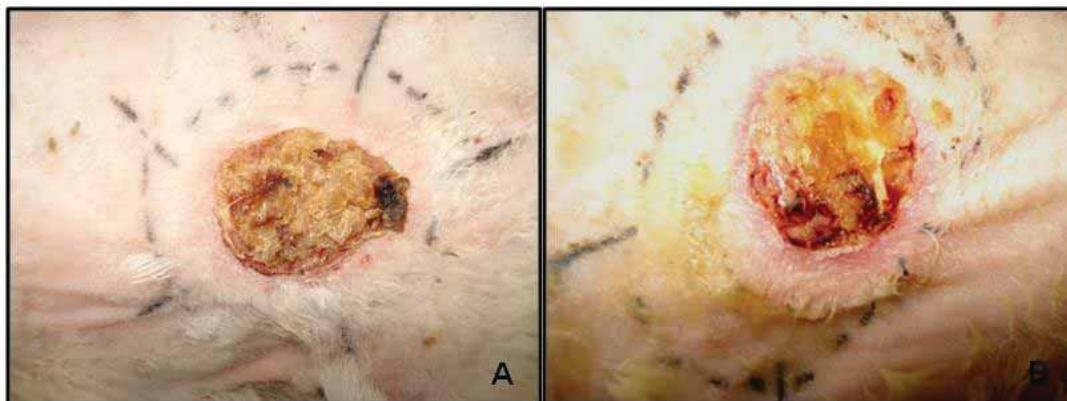


Figura 10. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós cirúrgico. Em (A) se observa diminuição da área lesada e crostas em toda extensão na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção muco purulenta, coloração rósea nas bordas, pontos hemorrágicos e também foi observada retração da pele.

Aos 21 dias a lesão tratada estava com coloração avermelhada, a tatuagem não estava deformada, mostrando que houve pouca retração da pele com boa cicatrização. A ferida controle estava com crostas e abaixo da mesma foi observado a presença de pus. Avaliando a tatuagem foi observada deformidade, mostrando a retração da pele (figura 11).

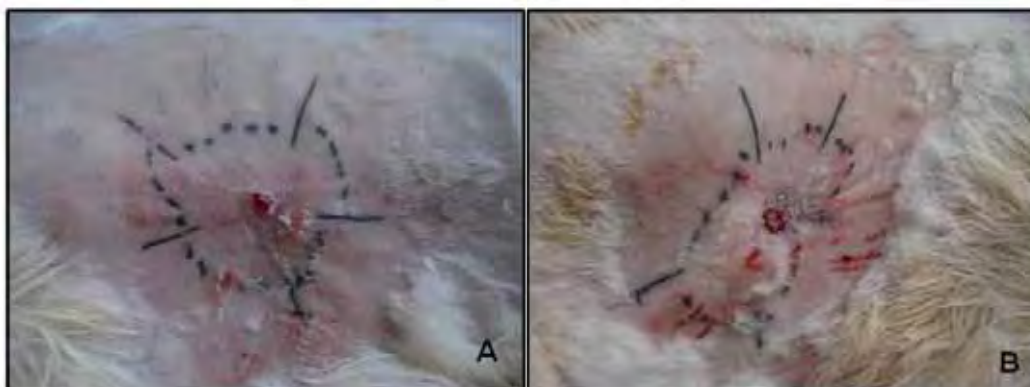


Figura 11. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos vinte e um dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa coloração avermelhada, a tatuagem não estava deformada, mostrando que houve pouca retração da pele com boa cicatrização na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa crostas e abaixo da mesma foi observada a presença de pus, avaliando-se a tatuagem foi observada deformidade, mostrando a retração da pele.

Aos 30 dias, macroscopicamente a ferida estava cicatrizada. O ponto que se vê na imagem, é onde foi realizada a biópsia. Na ferida controle observa-se um ponto da ferida aberta e secreção purulenta na manipulação (figura 12).

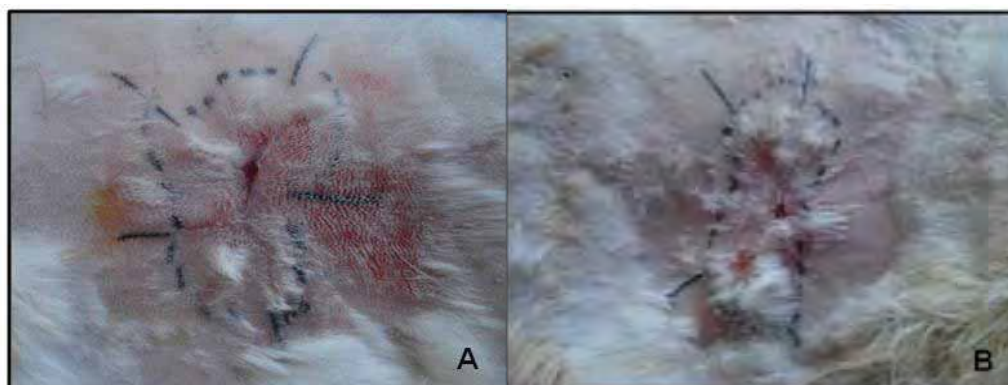


Figura 12. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos trinta dias pós-cirúrgico. Em (A) a cicatrização na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 15%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa um ponto da ferida aberta e secreção purulenta.

Nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós cirúrgico, foram feitas as análises da de contração das feridas, avaliação da área das lesões, cujos valores estão registrados nas tabelas 6.

Tabela 6. Valores médios da área (cm^2) das feridas controle e tratadas com pomada de óleo de semente de maracujá a 15% (Grupo B) de todos os coelhos, nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós-cirúrgico.

GRUPO B		
	TRATADO	CONTROLE
3 DIAS	22.285 cm^2	25.134 cm^2
7 DIAS	16.253 cm^2	22.258 cm^2
15 DIAS	1.094 cm^2	3.06 cm^2
21 DIAS	0.158 cm^2	1.863 cm^2
30 DIAS	0.006 cm^2	1.394 cm^2

Tabela 7: Classificação macroscópica¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 15% de concentração de óleo de maracujá, grupo B².

Dias	Tratado	Controle	P=
SECREÇÃO			
Dia 3	1,16 a	0,33 a	0,0678
Dia 7	0,33 a	0,00 a	-
Dia 15	0,00 a	0,83 a	0,1088
Dia 21	0,00 a	0,66 a	-
Dia 30	0,00 a	0,83 a	0,1088
HEMORRAGIA			
Dia 3	0,66 a	0,16 a	0,1088
Dia 7	0,00 a	0,00 a	-
Dia 15	0,00 a	0,00 a	-
Dia 21	0,00 a	0,00 a	-
Dia 30	0,00 a	0,00 a	-
HIPEREMIA			
Dia 3	0,33 a	1,00 a	0,0678
Dia 7	0,00 a	0,00 a	-
Dia 15	0,00 a	0,00 a	-
Dia 21	0,00 a	0,00 a	-
Dia 30	0,00 a	0,00 a	-
EDEMA			
Dia 3	3,00 a	3,00 a	-
Dia 7	2,00 a	2,66 a	0,1775
Dia 15	2,00 a	2,83 a	0,0678
Dia 21	0,50 a	1,50 b	0,0277
Dia 30	0,00 a	0,50 a	0,1088
CROSTAS			
Dia 3	2,50 a	1,66 a	0,0678
Dia 7	3,00 a	3,00 a	-
Dia 15	3,00 a	3,00 a	-
Dia 21	3,00 a	3,00 a	-
Dia 30	1,16 a	3,00 a	0,0678

¹ 0 = Ausência do parâmetro. 1 = Ocorrência do parâmetro em até 30% da lesão. 2 = Ocorrência do parâmetro em 30% a 60% da lesão. 3 = Ocorrência do parâmetro em 60% a 100% da lesão.² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo testes de Wilcoxon (P<0,05).

5.1.3 Grupo C

Aos três dias as feridas tratadas apresentavam com hiperemia com alguns pontos hemorrágicos, pouca secreção, as feridas controle apresentavam muitos pontos

hemorrágicos e secreções. Os animais apresentavam sensibilidade na manipulação (figura 13).

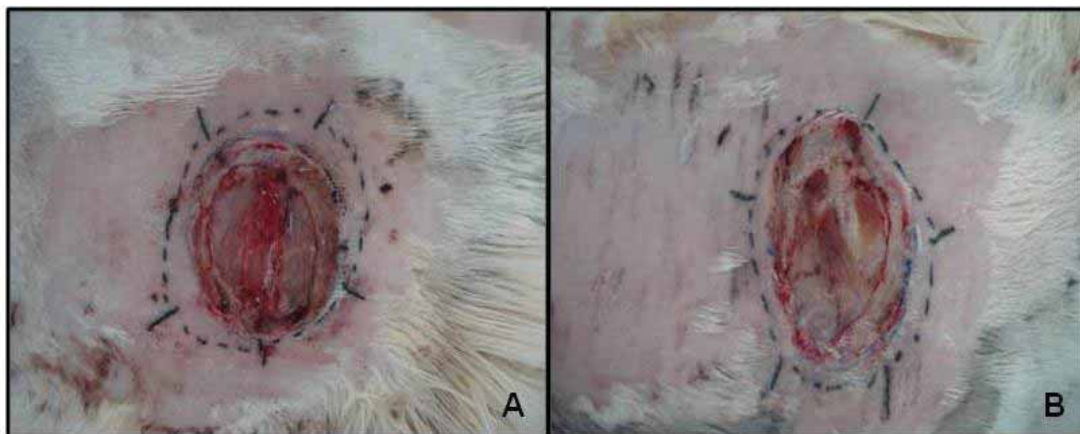


Figura 13. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos três dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa hiperemia com alguns pontos hemorrágicos, pouca secreção na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa apresentava muitos pontos hemorrágicos e secreção.

Aos sete dias as feridas tratadas apresentavam crostas por toda extensão, pequenos pontos hemorrágicos. As feridas controle apresentavam crostas, coloração enegrecida, semelhantes a pontos de necrose, áreas hiperemicas e pontos hemorrágicos (figura 14).

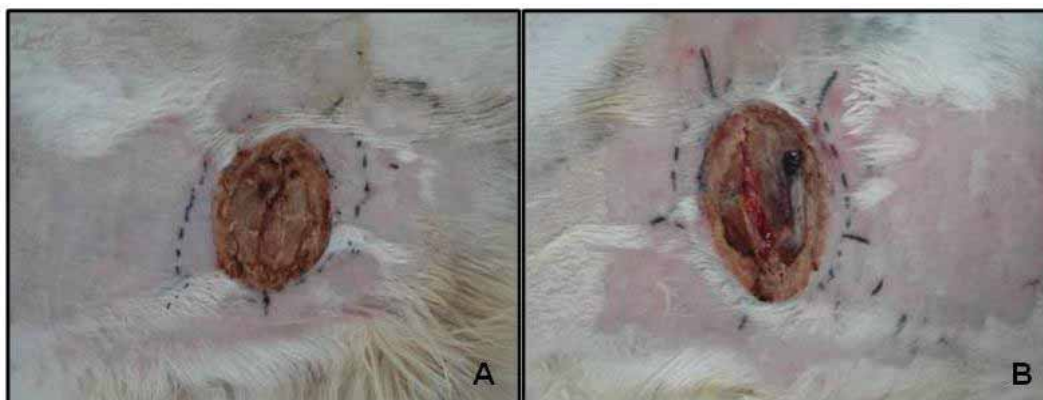


Figura 14. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos sete dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa crosta por toda extensão, pequenos pontos hemorrágicos na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa crosta, coloração um pouco escurecida, parecidos com pontos de necrose, áreas hiperemicas e alguns pontos hemorrágicos.

Aos 15 dias, os animais apresentavam bastante sensibilidade ao toque manual, retração da pele, sendo mais evidente na ferida controle. As feridas tratadas apresentavam-se com crostas, as feridas controles apresentavam com abundante secreções muco purulentas, crostas nas bordas superiores das lesões (figura 15).



Figura 15. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos quinze dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa crosta por toda extensão, na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa secreção muco purulenta, crosta apenas na borda superior da lesão.

Aos 21 dias foi observado na ferida tratada secreção purulenta e crosta em mais de 50% da lesão. Na ferida controle houve rompimento de uma cápsula de abscesso, ocorrendo contaminação da mesma (figura 16).

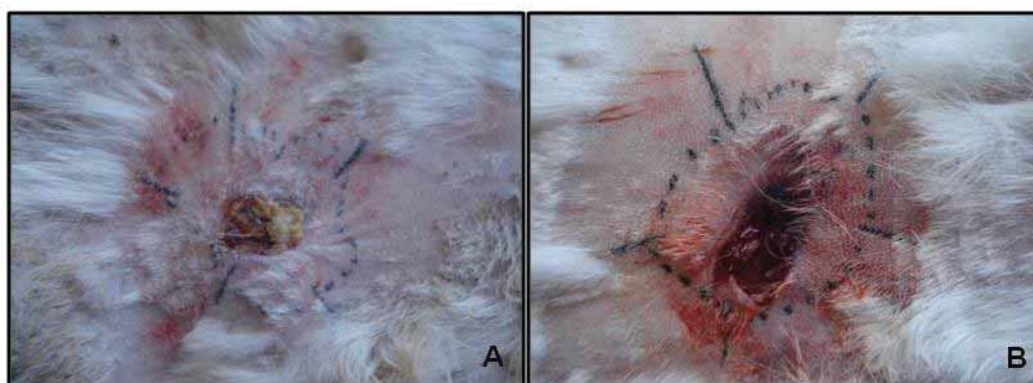


Figura 16. Imagem Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos vinte e um dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa secreção purulenta e crosta em mais de 50% da lesão, na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa rompimento de uma cápsula de abscesso, ocorrendo contaminação.

Aos 30 dias, macroscopicamente a ferida tratada estava praticamente cicatrizada. Na ferida controle, foi observado a presença de pus, estando a mesma bastante profunda (figura 17).

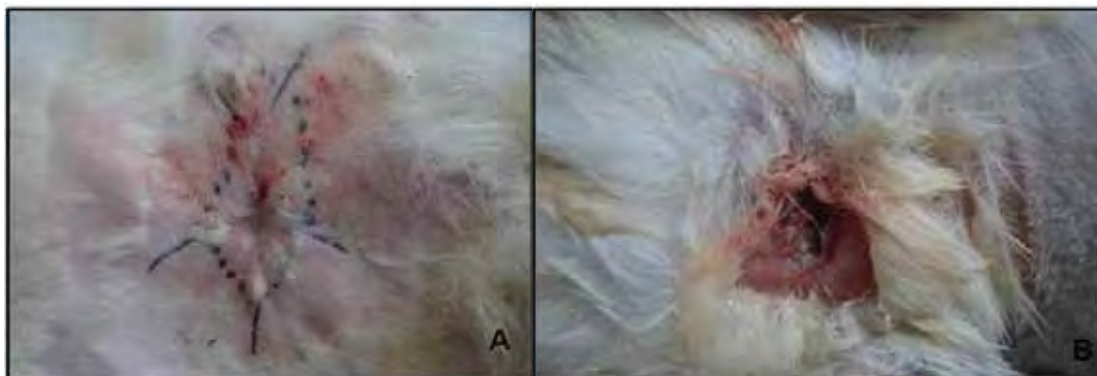


Figura 17. Ilustração Fotográfica das feridas cutâneas no hemitórax de coelho adulto aos trinta dias pós-cirúrgico. Em (A) se observa cicatrização, na ferida do hemitórax esquerdo tratada com pomada de óleo de semente de maracujá a 7,5%. Em (B), hemitórax direito controle, se observa presença de pus, estando profunda.

Nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós-cirúrgico, foram feitas as análises da contração das feridas, avaliação da área das lesões, cujos valores estão registrados nas tabelas 8.

Tabela 8. Valores médios da área (cm²) das feridas controle e tratadas com pomada de óleo de semente de maracujá a 15% (Grupo B) de todos os coelhos, nos dias três, sete, 15, 21 e 30, pós cirúrgico.

GRUPO C		
	TRATADO	CONTROLE
3 DIAS	20.065 cm ²	20.361 cm ²
7 DIAS	16.31 cm ²	20.868 cm ²
15 DIAS	2.486 cm ²	3.478 cm ²
21 DIAS	0.668 cm ²	2.401 cm ²
30 DIAS	0.313 cm ²	1.72 cm ²

Tabela 9: Classificação macroscópica¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 7,5% de concentração de óleo de maracujá, grupo C².

Dias	Tratado	Controle	P=
SECREÇÃO			
Dia 3	0,00 a	0,50 a	-
Dia 7	1,33 a	2,16 b	0,0431
Dia 15	1,20 a	2,40 a	0,0678
Dia 21	0,80 a	2,80 b	0,0277
Dia 30	1,20 a	2,40 b	0,0277
HEMORRAGIA			
Dia 3	0,00 a	0,00 a	-
Dia 7	0,00 a	0,00 a	-
Dia 15	0,00 a	0,00 a	-
Dia 21	0,00 a	0,00 a	-
Dia 30	0,00 a	0,00 a	-
HIPEREMIA			
Dia 3	0,00 a	0,33 a	-
Dia 7	0,00 a	0,00 a	-
Dia 15	0,00 a	0,00 a	-
Dia 21	0,00 a	0,00 a	-
Dia 30	0,00 a	0,00 a	-
EDEMA			
Dia 3	3,00 a	3,00 a	-
Dia 7	2,66 a	3,00 a	-
Dia 15	2,40 a	3,00 a	0,0678
Dia 21	2,20 a	3,00 b	0,0431
Dia 30	1,20 a	1,40 a	0,5001
CROSTAS			
Dia 3	3,00 a	2,66 a	-
Dia 7	3,00 a	3,00 a	-
Dia 15	3,00 a	3,00 a	-
Dia 21	3,00 a	3,00 a	-
Dia 30	3,00 a	3,00 a	-

¹ 0 = Ausência do parâmetro. 1 = Ocorrência do parâmetro em até 30% da lesão. 2 = Ocorrência do parâmetro em 30% a 60% da lesão. 3 = Ocorrência do parâmetro em 60% a 100% da lesão.

² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo testes de Wilcoxon (P<0,05).

5.2 Avaliação microscópica

A análise histológica das feridas, demonstrou quem houve uma evolução favorável em direção ao processo cicatricial em todos os grupos experimentais (tratado e controle).

Entretanto, a velocidade do processo cicatricial foi diferente conforme o tipo de tratamento utilizado, que pôde ser evidenciado já nas fases agudas do processo, mais acentuadamente a partir do 21º dia.

5.2.1 Grupo A

Aos três dias as feridas apresentavam coágulo, com formação de crosta na superfície, com presença de PMN (polimorfonuclear), principalmente neutrófilo e restos celulares.

A biópsia realizada no sétimo dia, a ferida tratada e a ferida controle, apresentaram tecido de granulação e células inflamatórias intensas (figura 18).

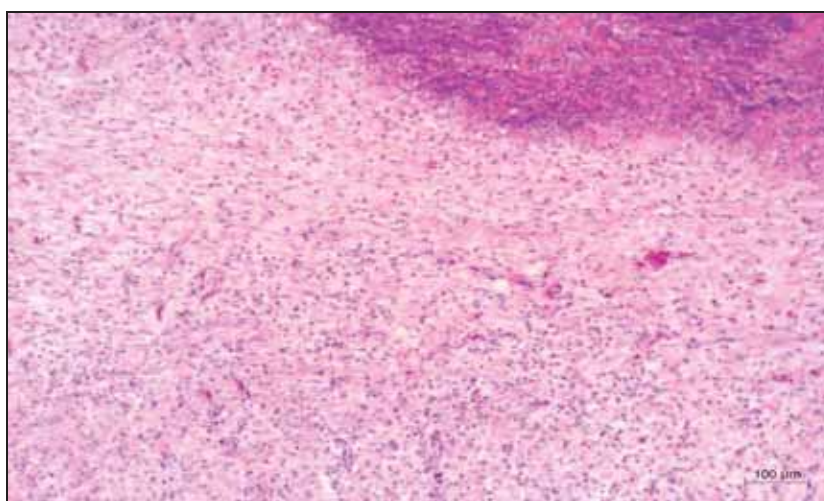


Figura 18. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos sete dias, tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, evidenciando reação inflamatória intensa.

Aos 15 dias o grupo tratado já apresentava tecido de granulação em evolução, mas ainda permanecia reação inflamatória de superfície, pouco colágeno (figura 19). O grupo controle apresentava bastante reação inflamatória e pouco tecido de granulação.

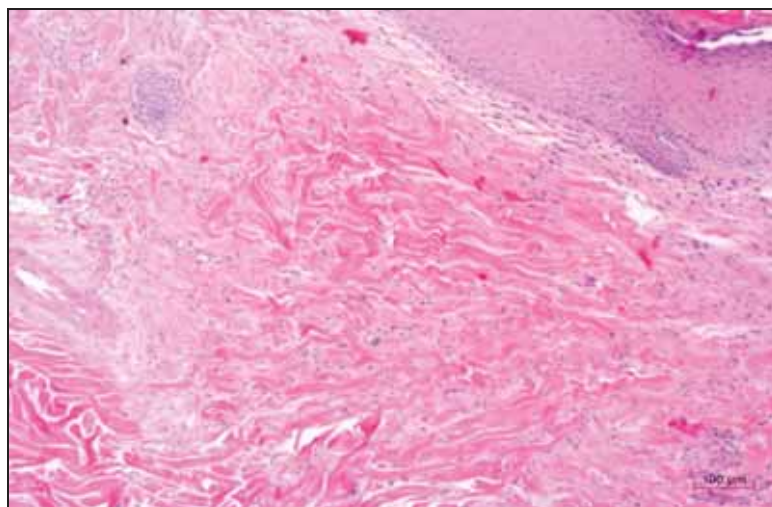


Figura 19. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos quinze dias tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, mostrando evolução do tecido de granulação, reação inflamatória de superfície ainda permanece.

Aos 21 dias o grupo tratado começa a apresentar diferença significativa em relação ao grupo controle. A ferida tratada apresenta epitélio regenerado, presença de células inflamatórias e tecido de granulação bastante celular e vascularizado (figura 20). Na ferida controle foi observada superfície de corte sem epitélio, tecido de granulação e reação inflamatória crônica.

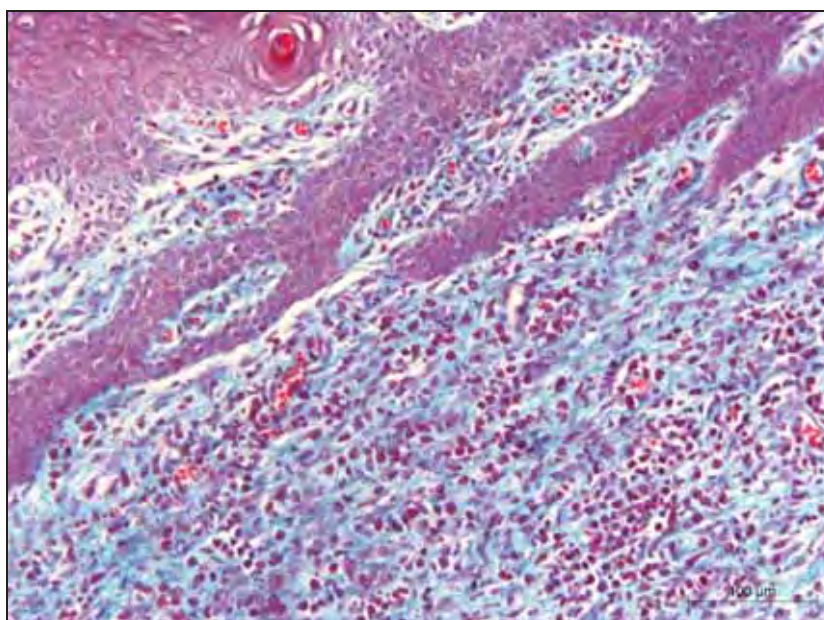


Figura 20. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos vinte e um dias tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, mostrando epitélio regenerado, presença de células inflamatórias e tecido de granulação bastante celular.

Aos 30 dias a ferida tratada apresentava alguns focos de reação inflamatória, e a cicatrização estava mais avançada do que na ferida controle (figura 21).

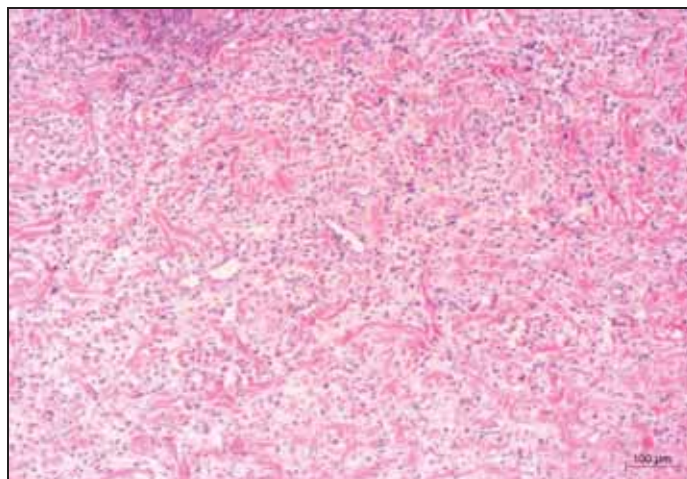


Figura 21. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos trinta dias tratada com óleo de semente de maracujá a 30%, mostrando focos de reação inflamatória.

Os valores estatísticos obtidos através da avaliação microscópica estão apresentados na tabela 10.

Tabela 10: Classificação por escore microscópico total¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 30% de concentração de óleo de maracujá, grupo A².

Dias	Tratado	Controle	P=
Dia 3	0,17 a	-5,40 b	0,0431
Dia 7	22,00 a	19,67 a	0,1729
Dia 15	45,50 a	40,00 a	0,0747
Dia 21	65,17 a	56,67 b	0,0464
Dia 30	77,33 a	68,50 b	0,0277

¹ Escore total obtido de características de cicatrização: abscesso, crosta, inflamação aguda, inflamação crônica, regeneração epitelial, fibroblastos, tecido de granulação, colágeno. Quanto maior o valor do escore total, melhor o processo de cicatrização.

² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo teste de Wilcoxon ($P < 0,05$).

5.2.2 Grupo B

Aos três dias as feridas apresentavam coágulo, com formação de crosta na superfície, com presença de PMN (polimorfonuclear), principalmente neutrófilo e restos celulares.

Aos sete dias, ainda persiste a presença de crosta em alguns grupos, mas nas bordas da ferida, observa-se discreta proliferação epitelial e formação de tecido de granulação bastante vascularizado (figura 22).



Figura 22. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos sete dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando discreta proliferação epitelial e formação de tecido de granulação bastante vascularizado.

A biópsia feita com 15 dias, a ferida tratada estava com epitélio regenerado, tecido de granulação com fibras organizadas, fibroblastos e fibrócitos, depósito de colágeno em fase avançada. A ferida controle não apresentava epitélio, havia reação inflamatória crônica e tecido de granulação imaturo (figura 23).

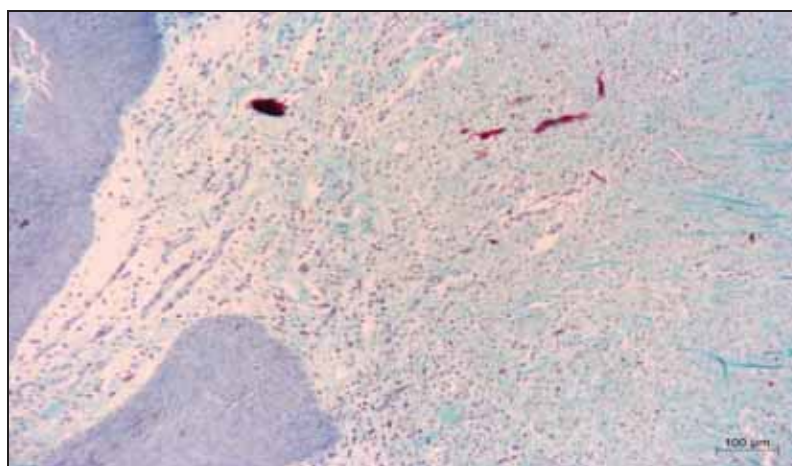


Figura 23. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos quinze dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando epitélio regenerado, tecido de granulação com fibras organizadas, depósito de colágeno.

Aos 21 dias após a cirurgia, a ferida tratada apresentava tecido de reparo com bastante depósito de colágeno (figura 24). A ferida controle, ainda apresentava um pouco de reação inflamatória e tecido de granulação

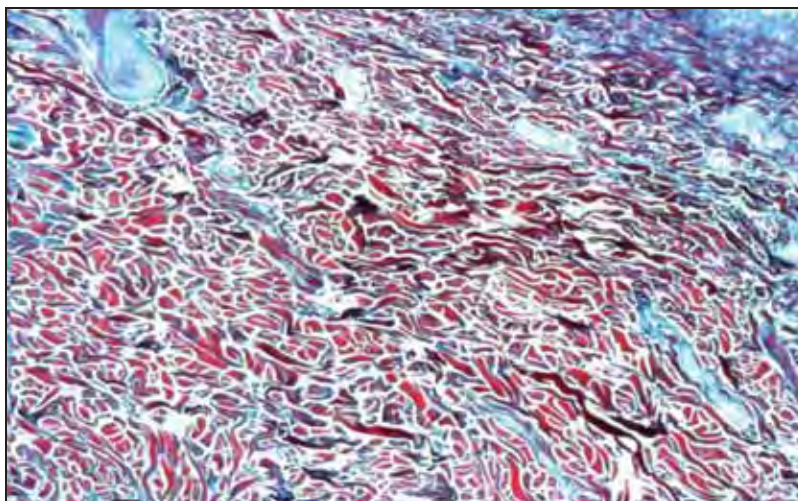


Figura 24. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos vinte e um dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando tecido de reparo com bastante depósito de colágeno.

Na última avaliação com 30 dias, o grupo tratado estava com pele íntegra. O grupo controle ainda apresentava epitélio regenerado, tecido de granulação de moderada celularidade (figura 25).

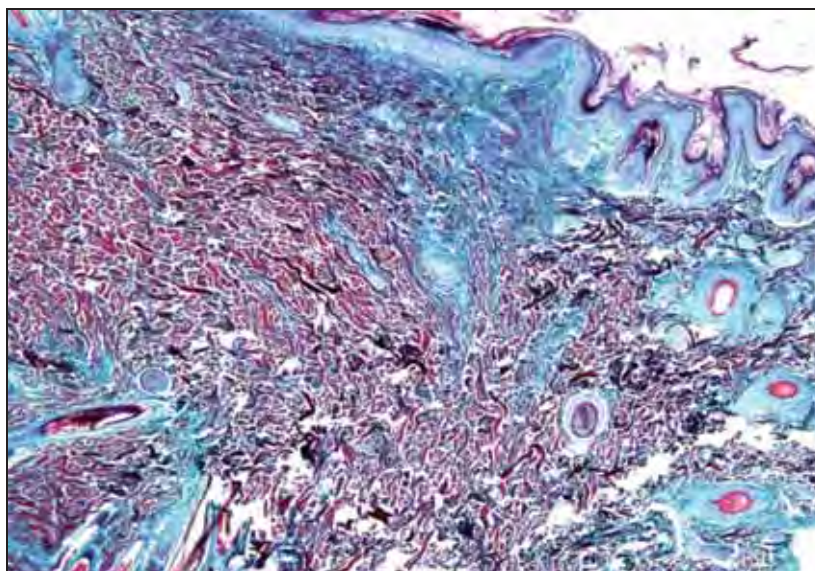


Figura 25. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos trinta dias tratada com óleo de semente de maracujá a 15%, mostrando pele íntegra.

Os escores obtidos através da avaliação microscópica estão apresentados na tabela 11.

Tabela 11: Classificação por escore microscópico total¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 15% de concentração de óleo de maracujá, grupo B².

Dias	Tratado	Controle	P=
Dia 3	5,33 a	-1,67 b	0,0277
Dia 7	35,83 a	21,67 b	0,0464
Dia 15	68,50 a	44,20 b	0,0277
Dia 21	83,50 a	61,00 b	0,0277
Dia 30	96,67 a	74,83 b	0,0277

¹ Escore total obtido de características de cicatrização: abscesso, crosta, inflamação aguda, inflamação crônica, regeneração epitelial, fibroblastos, tecido de granulação, colágeno. Quanto maior o valor do escore total, melhor o processo de cicatrização.

² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo teste de Wilcoxon ($P < 0,05$).

5.2.3 Grupo C

Aos três dias as feridas apresentavam coágulo, com formação de crosta na superfície, com presença de PMN (polimorfonuclear), principalmente neutrófilo e restos celulares.

Com sete dias o grupo tratado e o grupo controle se apresentavam da mesma maneira, com reação inflamatória intensa e tecido de granulação (figura 26).



Figura 26. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos sete dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa reação inflamatória intensa e tecido de granulação.

Aos 15 dias a ferida tratada apresentou epitélio regenerado, tecido de granulação bastante celular e colágeno novo. A ferida controle apresentou superfície de corte sem epitélio, tecido de granulação, mas ainda havia reação inflamatória crônica (figura 27).

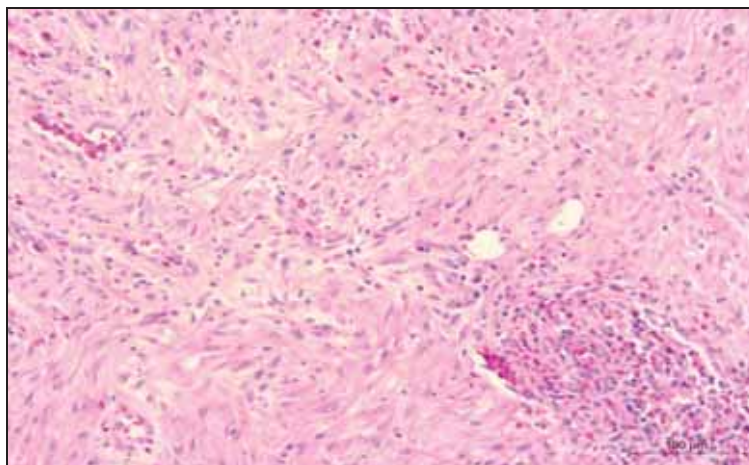


Figura 27. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos quinze dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa epitélio regenerado, tecido de granulação bastante celular e colágeno novo.

Na penúltima avaliação aos 21 dias, a ferida tratada apresentou epitélio regenerado, tecido de granulação bastante vascularizado, alguns pontos inflamatórios. No grupo controle havia epitélio regenerado tecido de granulação e reação inflamatória. (figura 28).

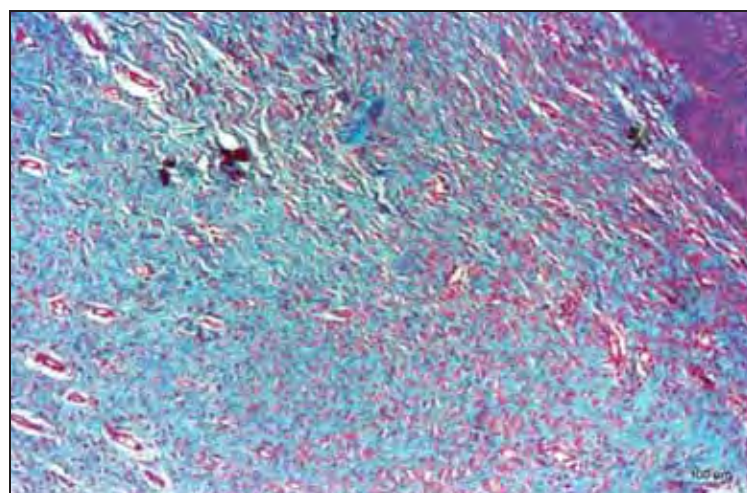


Figura 28. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos vinte e um dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa epitélio regenerado, tecido de granulação bastante vascularizado, alguns pontos inflamatórios.

Aos 30 dias a ferida tratada apresentou epitélio regenerado, tecido de granulação de moderada celularidade. A ferida controle apresentou-se com focos de reação inflamatória e tecido de granulação (figura 29).

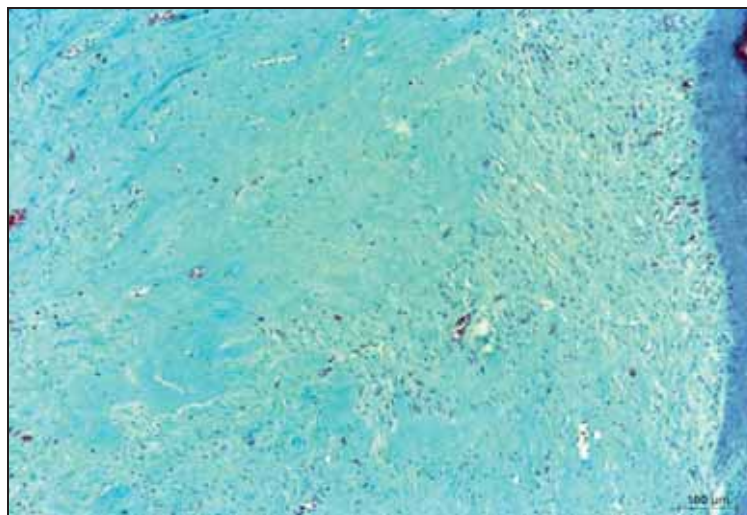


Figura 29. Imagem fotográfica da biópsia de pele de coelho, aos trinta dias tratada com óleo de semente de maracujá a 7,5%, se observa epitélio regenerado, tecido de granulação de moderada celularidade.

Os escores obtidos através da avaliação microscópica estão apresentados na tabela 12.

Tabela 12: Classificação por escore microscópico total¹ da ferida cirúrgica nos coelhos que receberam o tratamento com a pomada em 7,5% de concentração de óleo de maracujá, grupo C².

Dias	Tratado	Controle	P=
Dia 3	-3,00 a	-4,83 a	0,1056
Dia 7	23,50 a	21,00 a	0,1158
Dia 15	51,50 a	45,00 b	0,0277
Dia 21	64,00 a	55,80 a	0,1158
Dia 30	81,25 a	76,25 b	0,0431

¹ Escore total obtido de características de cicatrização: abscesso, crosta, inflamação aguda, inflamação crônica, regeneração epitelial, fibroblastos, tecido de granulação, colágeno. Quanto maior o valor do escore total, melhor o processo de cicatrização.

² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo teste de Wilcoxon ($P < 0,05$).

5.2.4 Grupo A, B e C

Comparando-se as três formulações entre os grupos A, B e C, podemos avaliar estatisticamente os resultados conforme tabela 13.

Tabela 13: Classificação por escore microscópico total¹ da ferida cirúrgica tratada entre os grupos A, B e C, concentração de óleo de maracujá de 30%, 15% e 7,5% respectivamente².

Dias	Produto A	Produto B	Produto C	p=
Dia 3	0,17 b	5,33 a	-3,00 c	0,0159
Dia 7	22,00 b	35,83 a	23,50 b	0,0022
Dia 15	45,50 b	68,50 a	51,50 b	0,0012
Dia 21	65,17 a	83,50 b	64,00 a	0,0300
Dia 30	77,33 b	96,67 a	81,25 a	0,0025

¹ Escore total obtido de características de cicatrização: abscesso, crosta, inflamação aguda, inflamação crônica, regeneração epitelial, fibroblastos, tecido de granulação, colágeno. Quanto maior o valor do escore total, melhor o processo de cicatrização.

² Médias seguidas de letras diferentes na linha diferem entre si pelo teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

Quanto ao tamanho das lesões neste trabalho, foi utilizada tatuagem para sua delimitação conforme trabalho realizado por Medeiros et. al., (1999), esta metodologia não auxilia apenas no acompanhamento da cicatrização e deformidade em volta da lesão, mas também para colheita de material para análise histopatológica, evitando reagudização do processo inflamatório, e minimizando o número de animais a serem eutanaziados.

No primeiro e terceiro dias do pós-operatório foi observado nas lesões cutâneas dos grupos A, B e C (lado tratado e controle) exacerbação da sensibilidade dolorosa, hemorragia, secreção, hiperemia e edema nas proximidades das áreas traumatizadas, eventos descritos nos trabalhos de Bigbie (1991), Madison et al. (1991) e Schumacher et al. (1992), ao trabalharem com feridas cutâneas. Em continuidade a esta primeira fase há o extravasamento de sangue dos vasos lesionados e plaquetas são ativadas pelas substâncias da matriz extracelular que envolve o endotélio, fazendo com que se iniciem os processos de adesão e agregação celular (LI et. al., 2007), este evento ocorreu em todos os animais dos grupos A, B e C.

A continuidade do processo de cicatrização com formação de crostas foi melhor observada nos grupos tratados A, B e C do que no controle. No segundo estágio do processo de cicatrização é a fase de proliferação, que se caracteriza por fibroplasia, angiogênese e reepitelização. Na fibroplasia ocorrerão migração e proliferação de fibroblastos, concomitante à síntese de novos componentes da matriz extracelular (GURTHUR, 2008). Os fibroblastos são células fusiformes com núcleo elíptico (KIERSZENBAUM et al., 2004) que, em geral, constituem o maior número de células do tecido conjuntivo, além de sintetizarem grande parte da matriz extracelular que o compõe (GRAY, 1995). Na derme, tecido conjuntivo denso não-modelado, eles são importantes na secreção de proteoglicanos, fibronectina, elastina, laminina e colágeno, que é a proteína mais abundante nos seres humanos e o principal componente da pele, constituindo 80% do peso seco da derme e a base de sua estrutura e resistência (LI et. al., 2007).

Os grupos A, B e C tratados com óleo de semente de maracujá tiveram diferença macroscópica e microscópica entre as concentrações, já o trabalho de Garros (2006), não houve diferença estatisticamente significativa entre as áreas cirúrgicas das feridas tratadas com *Passiflora edulis* e o grupo Controle; entretanto, histologicamente houve colagenização significativamente maior no 14º dia de pós-operatório nos animais do grupo *Passiflora*.

Comparando o experimento feito por Eurides (1996), que foi utilizado solução aquosa de barbatimão em feridas induzidas em ratos no tórax, mostra que houve uma diferença significativa a partir 14º dia, utilizando-se mastruz (planta medicinal) em lesões cutâneas em ratos Sérvio (2011) observou diferença significativa a partir do 14º dia igualmente ao experimento realizado com barbatimão, quando utilizada a pomade a base de óleo de semente de maracujá a diferença entre as lesões de todos os grupos começou a ser significativa entre sétimo e o décimo dia.

As lesões de pele são estudos que não param, e nos últimos anos as pesquisas avançam cada vez mais, pois a estética vem tomando seu espaço infinitamente, pois as pessoas não querem ter cicatrizes espalhadas pelo corpo e principalmente no rosto, e procuram preços acessíveis e com bons resultados, e os fitoterápicos vem alcançando seu espaço, como mostra Andrade (2010), quando testou *Triticum vulgare* lesões provocadas em queimaduras cutâneas em gatos, trazendo efeitos benéficos do mesmo, pois ele permitiu a formação de tecido de granulação e epitelização das feridas com reparação epidérmica não exuberante, de boa qualidade e cosmetica.

O estudo morfológico do efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos, realizado por Coelho (2010) Os achados macroscópicos mostraram epitelização completa aos 14 dias em todos os animais dos grupos tratados com sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão e na análise histológica aos 14 dias, apenas o grupo controle que foi tratado com solução salina a 0,9% ainda apresentava epitelização incompleta neste mesmo período houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os demais grupos quanto ao processo inflamatório e neovascularização. Em relação à presença de fibroblastos e colágeno, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os demais grupos aos 30 dias.

Estevão (2009), avaliou morfometricamente a neoangiogênese de retalhos cutâneos subdérmicos em ratos tratados com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em pomada a 10%, a análise morfométrica mostrou diferença significativa para o número de novos vasos sanguíneos nas partes média e caudal do retalho cutâneo no grupo tratado. O óleo de copaíba mostra-se eficiente no aumento da neoangiogênese em retalhos cutâneos subdérmicos de ratos.

O tratamento tópico do creme à base de óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas produzidas na região dorso lombar em 40 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, houve aceleração na evolução do processo cicatricial. As feridas dos animais desse grupo apresentaram redução significativa a partir do décimo quarto dia pós-operatório, bem como foram verificados nesse período achados histológicos característicos da etapa final do processo de cicatrização tais como: acentuada quantidade de fibroblastos, fibras colágenas e completo processo de reepitelização, enquanto que as feridas do grupo controle necessitaram de mais tempo para resolução do processo cicatricial, como mostrou Batista (2010).

As propriedades antiinflamatórias e cicatrizantes do mel de abelhas, para o tratamento de feridas cutâneas em humanos e animais tem sido crescente, como todos os fitoterápicos descritos acima, Castro (2009), avaliou o efeito terapêutico do mel de abelhas, oxitetraciclina 3%, hidrocortisona 1% e da associação entre oxitetraciclina e hidrocortisona, na reparação, por segunda intenção, de feridas cutâneas de coelhos, foram criadas cirurgicamente seis lesões sagitais dorsais, três em cada antímero, que foram tratadas com solução salina (NaCl 0,9%), pomada de hidrocortisona 1%, pomada de oxitetraciclina 3%, vaselina e pomada com associação de hidrocortisona 1% e oxitetraciclina 3%, respectivamente. Não foi observada contribuição terapêutica quanto à aceleração da redução do tamanho das feridas entre os tratamentos, quando comparados ao grupo controle (solução salina), os animais tratados com associação entre oxitetraciclina e hidrocortisona e apenas com hidrocortisona, apresentaram retardo na cicatrização quando comparados aos demais grupos, os trabalhos realizados por Batista (2010), Estevão (2009), Andrade (2010), Eurides (1996), Servio (2011) e este trabalho estudado com pomada a base de óleo de semente de maracujá, mostra

que houve bons resultados e muitos mostram como que o processo cicatricial foi acelerado.

As fases do processo cicatricial são os mesmos, independentemente do medicamento e método que vai ser utilizado o que se busca nos estudos e pesquisas é que esse processo cicatricial seja acelerado, menor retração da pele e que esteticamente a cicatriz seja diminuída. Nas primeiras 24 horas, surgem neutrófilos nas margens e se deslocam para o coágulo de fibrina, ocorrem espessamento da epiderme em decorrência da atividade mitótica das células basais, de três a sete dias começam a aparecer tecido de granulação, macrófagos, fibroblastos e capilares neoformados. Nas semanas seguintes ocorrem contração da ferida e união fibrosa, como relata Cotran (2000).

Na ultima década, as indicações de uso tópico de compostos com ácidos graxos essenciais para o tratamento de feridas aumentaram no Brasil, Cavazana (2009), estudou o efeito da aplicação de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, de açúcar e de AGE-TG sobre feridas experimentalmente induzidas em ratos, o grupo açúcar apresentou uma modulação positiva da resposta inflamatória celular, nos grupos tratados, o óleo de semente de maracujá mostrou propriedades físico químicas, com ácidos graxos essenciais, o que apresentou um bom resultado cicatricial, e também apresentou resposta positiva a reação inflamatória.

O maracujá tem sido muito explorado como cosmético, mas também tem sido pesquisado como cicatrizante em lesões cutâneas, e muitas espécies de plantas de uso popular são descritas como cicatrizantes e estimulantes da regeneração de tecidos.

Assim, estudos mais detalhado quanto às propriedades e composição do óleo de semente de maracujá devem ser realizados para a comprovação de seu efeito cicatricial.

7. CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se afirmar que a pomada formulada a base de óleo de semente de maracujá utilizada nesta pesquisa, produziu resultados benéficos como promotor na cicatrização de feridas.

Durante todo o experimento, nos grupos A, B e C, as feridas tratadas com pomada a base de óleo de semente de maracujá evoluíram significativamente em relação a ferida controle.

Pode-se inferir que independente da concentração utilizada na pomada de óleo de semente de maracujá, os resultados foram satisfatórios para a cicatrização cutânea.

8. REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P.

Biologia molecular da célula. Porto Alegre: Artmed; p.1090-125, 2004.

ANDRADE, Z. A. **Tecido conjuntivo, reparo, regeneração e cicatrização.** In: MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. Patologia Processos Gerais. 4 ed. São Paulo: Atheneu, , p. 135-151, 1999.

ANDRADE, A. L.; LUVIZOTTO, M. C. R.; SAKAMOTO, S. S.; SOUZA, T. F. B.; FERNANDES, M. A. R. **Eficácia do extrato aquoso *Triticum vulgare* no tratamento de radiodermatites geradas pelo uso de radioterapia em gatos.** Archives of Veterinary Science, v.15, n.3, p.135-142, 2010.

BANKS, W. J. 1992. **Histologia Veterinária Aplicada.** 2ª ed. Manole, São Paulo.

BARRIENTOS, S.; STOJADINOVIC, O.; GOLINKO, M. S.; BREM, H.; TOMIC-CANIC, M. Growth factors and cytokines in wound healing. **Wound Repair Regen.**, 2008; 16: 585-601.

BATISTA, J. S.; SILVA, A. E.; RODRIGUES, C. M. F.; COSTA, K. M. F. M.; OLIVEIRA, A. F.; PAIVA, E. S.; NUNES, F. V. A.; OLINDA, R. G. **Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*CARYOCAR CORIACEUM WITTM*) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos.** Arq. Inst. Biol., São Paulo, v.77, n.3, p.441-447, jul./set., 2010.

BERRY, D. P.; HARDING, K. G.; STANTON, M. R. JASANI, B.; EHRLICH, H. P. Human wound contraction: collagen organization, fibroblasts na myofibroblasts. **Plast. Reconstr. Surg.** 1998; 102: 124-31.

BOJARB, J.W. Wound management. **Mod. Vet. Prat., Canada**, v.63, n.10 p.791 – 796, out., 1982.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Plast Reconstr Surg.** 2006; 117 (7 Suppl):12S-34S.

CLARK, R.A. **The molecular and cellular biology wound repair**. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1996.

CARRICO, T. J.; MEHRHOF, Al. Jr., Cohen IK. Biology of wound healing. **Surg Clin North Am.** 1984; 4(4):721-33.

CAVAZANA, W. C.; SIMÕES, M. L. P. B.; YOSHII, S. O.; AMADO, C. A. B.; CUMAN, R. K. N. **Açúcar (sacarose) e triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas cutâneas: estudo experimental em ratos.** An Bras Dermatol., 84(3):229-36, 2009.

COELHO, U. M.; ANTONIOLLI, A. B.; SILVA, D. N.; CARVALHO, T. M. M. B.; PONTES, E. R. J. C.; ODASHIRO, A. N. **O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos.** Rev. Col. Bras. Cir.; 37(1): 045-051, 2010.

DIEGELMANN R.F.; COHEN, I. K.; KAPLAN, A. M. The role of macrophages in wound repair: a review. **Plast Reconstr Surg.**, (68):107, 1981.

DYCE, K. M.; W. O.; WENSING, C. J. G. O tegumento comum. In: DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1990, p. 277-291.

EMING. A.S.; BRACHVOGEL. B.; ODORISO. T.; KOCH. M. **Regulation of angiogenesis: wound healing as a model**. Progr Histochem Cytochem. 42:115-70, 2007.

ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J. P.; SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; GUIMARÃES, E. C.; CÂMARA, C. A. G.; EVÊNCIO-NETO, J. **Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de copaiba**. Pesq. agropec. bras., Brasília, v.44, n.4, p.406-412, abr. 2009.

EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; BELLETI, M. E.; SILVA, L. A. F.; FIORAVANTE, M. C. S.; NETO, N. S. T.; CAMPOS, V. A.; JUNIOR, P. L. S. **Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com solução aquosa de barbatimão (*STRYPHYNODENDRON BARBATIMAN MARTIUS*)**. Revista da FZVA Uruguaiana, v. 2/3, n. 1, p. 30-40. 1995/1996.

FERRARI, R. A.; COLUSSI, F.; AYUB, R. A. **Caracterização de subprodutos da industrialização do maracujá – aproveitamento das sementes**. Rev. Bras. Frutic., Jaboticabal - SP, v. 26, n. 1, p. 101-102, 2004.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M.; TENÓRIO, S. B.; TORRES, O. J. M.; AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A. C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. **Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico**. Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 21 (Suplemento 3), 2006.

GRAY, H. **Grays anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1995. P. 76.

GUYURON B.; JOHN, P.; CHUNG, K.; ARUN, G.; KINNEY, B.; RUBIN, J. P. **Plastic surgery: indications and practice**. St Louis, MO: Elsevier; p.9-26, 2009.

GURTNER, G. C.; WEMER, S.; BARRANDON, Y.; LONGAKER, M. T. **Wound repair and regeneration**. Nature, 2008; 453:314-21.

ISSAC, C.; LADEIRA, P. R. S.; RÊGO, F. M. P.; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. **Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica**. Rev. Med., São Paulo – SP, v. 89, n. ¾, p. 125-131, 2010.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.303.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.168-70.

LI, J.; CHEN, J., KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clin Dermatol**. 2007;25(1):9-18

MANDELBAUM , S H.; Di SANTIS E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. **Na. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, 78 (4): 393-410, 2003.

MEDINA, J. C.; GARCIA, J. L. M.; KATO, K.; MARTÍN, Z. J. de; VIEIRA, L. F.; ERNESTO, O. V. **Goiaba: da cultura ao processamento e comercialização**. São Paulo: Instituto de Tecnologia de Alimentos, 1978. cap. 3. (Série Frutas Tropicais, 6).

MURPHY, G. F.; MIHM JR, M. C. A pele. In: ROBBINS, S. L.; KUMAR, V.; COTRAN, R. S. **Patologia estrutural e funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p. 1048-1086.

PEYTON, L. C.; PATTIO, N. Wound care and excessive granulation tissue. In: ROBINSON, N. E. **Current therapy in equine medicine**. 2 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987, p. 642-645.

SÉRVIO, E. M. L.; ARAÚJO, K. S.; NASCIMENTO, L. R. S.; COSTA, C. L. S.; MENDES, L. M. S.; FILHO, A. L. M. M.; SANTOS, I. M. S. P.

SINGER, A. J., CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. **N Engl J Med.** 1999;341:738-46.

TOWNSEND, C. M.; BEAUCHAMP, D.; EVERS, M.; MATTOX, K. L. **Sabiston textbook of surgery.** St Louis, MO: Elsevier. p.192-207, 2011.

TROTTER, G.W. Principles of early wound management. **The Vet. Clin. N. A.: Eq. Prat.**, v.5, n.3, p.485 – 489, 1989.

TURNER, A. S.; MCILWRAITH, C. W. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte.** São Paulo: Roca, 1985, cap. 7, p. 103-113.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C; FILHO, V. C. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil, 2000.