

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

ASPECTOS MACROSCÓPICOS E
MICROSCÓPICOS DA REPARAÇÃO DE FERIDAS
CUTÂNEAS DE CAMUNDONGOS (SWISS-VALLÉE)
TRATADAS COM O CREME DE *Hyptis suaveolens*
e Croton urucurana Baill

Fátima Isabel Antonio
Médica Veterinária

UBERLÂNDIA - MINAS GERAIS – BRASIL
Outubro de 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**ASPECTOS MACROSCÓPICOS E
MICROSCÓPICOS DA REPARAÇÃO DE FERIDAS
CUTÂNEAS DE CAMUNDONGOS (SWISS-VALLÉE)
TRATADAS COM O CREME DE *Hyptis suaveolens*
e *Croton urucurana* Baill**

Orientador: Prof. Dr. Hudson Armando Nunes Canabrava
Co- orientador: Prof. Ms. João Batista Ferreira dos Santos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária - UFU, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias (Clínica e Cirurgia)

UBERLÂNDIA – MG
Outubro de 2005

DEDICATÓRIA

“Depois de algum tempo você aprende a sutil diferença entre dar a mão e acorrentar uma alma. E você aprende que amar não significa apoiar-se , e que companhia nem sempre significa confiança. E começa a aprender que beijos não são contratos e presentes não são promessas.

... Descobre que as pessoas com quem você mais se importa na vida são tomadas de você muito depressa, por isso, sempre devemos deixar as pessoas que amamos com palavras amorosas, porque pode ser a última vez que a vejamos.

... Aprende que o tempo não é algo que possa voltar para trás. Portanto, plante seu jardim e decore sua alma, ao invés de esperar que alguém lhe traga flores. E você aprende que realmente pode suportar que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais. E que realmente a vida tem valor e que você tem valor diante da vida”.

Willian Shakespeare

Dedico este trabalho a minha mãe (*in memoriam*), que soube no decorrer de sua vida ensinar-me a amar os animais, e o mais importante, a ter respeito por eles. “Eles” que muitas vezes nos oferecem tanto, sem nada nos pedir em troca.

AGRADECIMENTOS

A meus familiares, em especial ao meu pai Manuel e aos meus irmãos Tadeu, João e Penha, cujo apoio foi de grande importância para o término de uma nova etapa na minha vida .

Aos funcionários da Universidade Federal de Uberlândia, em especial aos do Laboratório de Histologia, Rui da Silva e Thiago, que sempre estiveram de portas abertas, com atenção e dedicação.

Aos professores doutores Cirilo Antonio de Paula Lima e Hudson Armando Nunes Canabrava, pelo apoio, amizade e paciência na minha orientação.

Ao professor João Batista Ferreira dos Santos, pela orientação e amizade no decorrer de todos esses anos.

Ao professor Marcelo Emílio Belleti, sempre tão presente. Os agradecimentos nunca serão suficientes para demonstrar toda minha gratidão.

As amigas Elenir Alves Macedo e Carla Fagundes pelos momentos de alegria, por agüentarem meus repetitivos momentos de mau humor, sem elas tudo seria mais complicado. Em especial a duas pessoas que se tornaram tão importantes no momento de maior tristeza da minha vida, Kátia Waldemarin e a Cristina Kamimura, muito obrigada!

Aos colegas do mestrado que compartilharam desta grande jornada e aos amigos do hospital veterinário, a Cristina de Siqueira, Marialva e Suzana Akemi. A todos os outros que não foram citados mas que tiveram grande importância para o término desta jornada.

Ao grande amigo Zé Wilson, apesar da distância sempre presente na minha vida. A sua família que me acolheu de braços abertos em sua casa, em especial a Raimunda Fernandes dos Santos e Maria de Fátima dos Santos.

Aos animais, que na sua mais profunda sabedoria e dignidade, me tornaram uma pessoa melhor! Sem “eles” nada teria sido possível, e por isso agradeço e peço perdão.

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
ÍNDICE	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTAS DE TABELAS	viii
ÂPENDICES	ix
RESUMO	xi
SUMMARY	xii
I. INTRODUÇÃO	1
II. REVISÃO DE LITERATURA	2
II.1 <i>Hyptis suaveolens</i>	4
II.2. <i>Croton urucurana</i>	6
II.3. Pele e Cicatrização	9
III. MATERIAL E MÉTODO	13
III.1. Colheita das plantas	13
III. 2. Preparação das plantas	13
III. 3. Preparação do creme base	14
III. 4. Animais de experimentação	14
III. 5. Grupos experimentais	15
III. 6. Realização das feridas cutâneas	15
III. 7. Utilização dos cremes	16
III. 8. Procedimentos histológicos	17
III. 9. Análise morfométrica	17
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
V. CONCLUSÃO	29
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
VII. APÊNDICE	42

LISTA DE ABREVIATURAS:

GI - grupo controle

GII - grupo *Hyptis suaveolens* (Cruzadinha)

GIII - grupo *Croton urucurana* (Sangra d'água)

PO - pós-operatório

COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

AVMA - American Veterinary Medical Association

OMS - Organização Mundial de Saúde

(IL-1) - Interleucina 1

(IL-4) - Interleucina 4

(IL-6) - Interleucina 6

(TNF- α) - Fator de necrose tumoral alfa

(FGF) - Fator de crescimento de fibroblasto

(FDGF) - Fator de crescimento derivado de plaquetas

(TGF- β) - Fator transformador de crescimento beta

(INF- γ) - Interferon gama

(DNA) - Ácido dextrirribonucleico

(RNA) - Ácido ribonucleico

(anti-PAF) - Atividade inibidora do fator de agregação plaquetária

MNO - mononucleares

PMN - polimorfonucleares

mg - miligrama

Kg - kilograma

A - área

R - raio maior

r - raio menor

mL - mililitro

HE - hematoxilina eosina

UFU - Universidade Federal de Uberlândia

g - gramas

DP - desvio padrão

LISTA DE FIGURAS:

- Figura 1.** Desenho esquemático mostrando o local da lesão na região dorsal do tórax do animal..... 15
- Figura 2.** Aspecto histológico do grupo GIII no 3° dia de PO, com presença de crosta fibrinoleucocitária (A), PMN (B) e vaso (C)..... 23
- Figura 3.** Aspecto histológico do grupo GII no 3° dia de PO, com presença tecido de granulação (E), PMN (B), vacúolos de gordura (D) 24
- Figura 4.** Aspecto histológico do grupo GI no 3° dia de PO, com presença PMN (B), vacúolos de gordura (D) e vaso (C) 24
- Figura 5.** Aspecto histológico do grupo GII no 7° dia de PO, tecido de granulação (E), PMN (B), reepitelização (F) 25
- Figura 6.** Aspecto histológico do grupo GI no 7° dia de PO, tecido de granulação (E), PMN (B), reepitelização (F) 25
- Figura 7.** Aspecto histológico do grupo GIII no 7° dia de PO, tecido de granulação, PMN (B), vacúolo de gordura (D), crosta fibrinoleucocitária (A) 26
- Figura 8.** Aspecto histológico do grupo GI no 14° dia de PO, tecido de granulação (E), colágeno (G), fibroblastos (H) 26
- Figura 9.** Aspecto histológico do grupo GII no 14° dia de PO, tecido de granulação (E), colágeno (G), fibroblasto (H), reepitelização (F) 27

Figura 10. Aspecto histológico do grupo GIII no 14° dia de PO, tecido de reepitelização (F), colágeno (G), fibroblasto (F) 27

Figura 11. Aspecto histológico do grupo GII no 21° dia de PO, apresentando reepitelização completa (F), colágeno (G), fibroblasto (H), vacúolo de gordura (D), vaso (C) 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 3° dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método de Kruskal Wallis, Uberlândia, MG, 2005 18

Tabela 2. Média das áreas (mm²) das feridas cutâneas de camundongos dos grupos controle (I), grupo cruzadinha (II) e sangra d'água (III), aos 3°, 7°, 14° e 21° dias de PO. Uberlândia, MG, 2005 19

Tabela 3. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 7° dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método de Kruskal Wallis, Uberlândia, MG, 2005 20

Tabela 4. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 14° dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método de Kruskal Wallis, Uberlândia, MG, 2005 21

Tabela 5. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 21° dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método de Kruskal Wallis, Uberlândia, MG, 2005 22

APÊNDICES

- Apêndice 1.** Avaliação microscópica dos fragmentos de pele dos animais do grupo I (GI) da presença de tecido de granulação, colágeno, polimorfonucleares, mononucleares, fibroblasto e reepitelização, nos períodos do 3º, 7º, 14º e 21º dias de PO. Uberlândia, MG, 2005 42
- Apêndice 2.** Avaliação microscópica dos fragmentos de pele dos animais do grupo II (GII) da presença de tecido de granulação, colágeno, polimorfonucleares, mononucleares, fibroblasto e reepitelização, nos períodos de 3, 7, 14 e 21 dias de PO. Uberlândia, MG, 2005 43
- Apêndice 3.** Avaliação microscópica dos fragmentos de pele dos animais do grupo III (GIII) da presença de tecido de granulação, colágeno, polimorfonucleares, mononucleares, fibroblasto e reepitelização, nos períodos de 3º, 7º, 14º e 21º dias de PO. Uberlândia, MG, 2005 44
- Apêndice 4.** Aspecto da ferida experimental na região dorsal do tórax de camundongos do grupo I, II e III, no 7º dia de pós-operatório 45
- Apêndice 5.** Aspecto da ferida experimental na região dorsal do tórax de camundongos do grupo I, II e III, no 14º dia de pós-operatório 45
- Apêndice 6.** Aspecto da ferida experimental na região dorsal do tórax de camundongos do grupo I, II e III, no 21º dia de pós-operatório 45
- Apêndice 7.** Exemplar da árvore *Croton urucurana* na região de Cruzeiro dos Peixotos, município de Uberlândia-MG, 2005 46
- Apêndice 8.** Exemplar do arbusto da *Hyptis suaveolens* na região de Cruzeiro dos Peixotos, município de Uberlândia-MG, 2005 47

Apêndice 9. Exemplar do arbusto da *Hyptis suaveolens* na região de Cruzeiro dos Peixotos, município de Uberlândia-MG, 2005 48

Apêndice 10. Exemplar do arbusto da *Hyptis suaveolens* na região de Cruzeiro dos Peixotos município de Uberlândia-MG, 2005 49

RESUMO

O uso de plantas medicinais tem aumentado mundialmente. Portanto, é necessário saber seus possíveis efeitos a fim de estabelecer seu uso correto. Neste trabalho se propôs avaliar os efeitos do creme das plantas *Hyptis suaveolens* e *Croton urucurana* na cicatrização de feridas cutâneas. Foram utilizadas 72 fêmeas, adultas de camundongos (*Mus musculus*) linhagem Swiss Vallée, com peso aproximado de 50 gramas cada. Em cada camundongo foi realizada uma ferida na região dorsal com 10,0 mm de diâmetro. Os camundongos foram separados em três grupos, nomeados de grupo I, II e III. A ferida cutânea do grupo I foi tratada utilizando o creme base, o grupo II com o creme da *Hyptis suaveolens* e o grupo III com o creme da *Croton urucurana*. Aos três dias de PO as feridas do grupo I, II e III apresentavam-se secas, as bordas regulares. Na avaliação histológica foram encontradas diferenças significativas entre o grupo I e II, onde o grupo I apresentava uma porcentagem superior de polimorfonucleares em relação ao grupo II, e a porcentagem de polimorfonucleares era maior no grupo III em relação ao grupo II. Aos sete dias de PO as feridas do grupo I apresentavam-se com aspecto mais úmido, contorno irregular, coloração rósea e presença de crostas que se destacavam facilmente. Aos 14 dias de PO observamos um aumento de células mononucleares no grupo I em relação ao grupo II e presença de polimorfonucleares comparado com o grupo III. Não foi observado reepitelização completa aos 14 dias de PO em nenhum dos grupos, porém as feridas eram mais regulares no grupo II possuindo tecido de granulação mais organizado. Aos 21 dias de PO as áreas das feridas dos grupos I, II e III não diferiram estatisticamente, mas encontramos uma maior porcentagem de colágeno no grupo II em relação ao grupo I, e seu tecido de granulação era mais organizado comparado com os outros grupos. Conclui-se que o creme de *H. suaveolens* 10% promoveu uma reepitelização mais acentuada que o grupo controle (GI) e que o grupo *C. urucurana* (GIII), ocorrendo assim uma melhor cicatrização das feridas cutâneas nos camundongos (*Mus musculus*).

Palavras-chaves: camundongo, cicatrização, *Croton urucurana*, ferida, *Hyptis suaveolens*.

SUMMARY

The use of medicinal plants has increased world wide. Therefore it is necessary to know their possible effects in order to establish their correct use. The objective of this study was to asses the effects of *Hyptis suaveolens* and *Croton urucurana* cream in the tissue repair of skin wounds. In the present experiment, it has been used 72 females, adults mice (*Mus musculus*) lineage “suis” (Swiss Vallé), with an approximately weight of 50 each. In each mice it was made a 10,0mm wound on its dorsal region. The mice were divided in three groups, named droups, I, II and III. The cutaneous wounds of group I were treated using base cream, group II with *Hyptis suaveolens* ointment and group III with *Croton urucurana* oitment. In the third day of PO the wounds of group I, II and III have presented themselves dry, with regular borders. In the histological valuation were found significative differences between groups I and II, where group I presented a higher percentage of polimorphonuclear cells than group II, and the percentage of polimorphonucleares cell was higher than group III. In the seventh day of PO the group I wounds have presented with a humid aspect, irregular border, rose coloured and with an scab which could be detached easily. In the fourteenth day of PO it has been observed higher mononuclear cells in group I than in group II and higher polimorfphonuclear cells quantity than in group III. It has not been observed in neither groups a complete reepitelization in the fourteenth day of PO, however the wounds were more regular in groups II and III and possessed a more organized granulation tissue. In the twenty-first day PO the wounds areas of groups I, II and III did not differ statically, but it has been found a higher collagen percentage in group II than in group I and its granulation tissue was more organized than the other groups. We concluded the *Hyptis suaveolens* ointment performed a better reepitelization than the other groups.

Key words: cicatrization, *Croton urucurana*, *Hyptis suaveolens*, mouse, wound

I. INTRODUÇÃO

A fitoterapia é uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais e suas diferentes formas farmacêuticas, sem que haja utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. O uso de plantas medicinais na arte de curar é uma forma de tratamento com raízes muito antigas, relacionada aos primórdios da medicina e fundamentada no acúmulo de informações por sucessivas gerações, sendo que ao longo dos séculos os produtos de origem vegetal constituíram as bases para o tratamento de diferentes doenças (CONASENS, 2005).

O tratamento fitoterápico, como qualquer outro, requer um diagnóstico correto do problema, para que a planta utilizada ofereça um resultado eficaz, ocasionando dessa forma uma série de benefícios para a saúde. Associado às suas atividades terapêuticas está seu baixo custo, a grande disponibilidade da matéria prima e a cultura relacionada a seu uso. A prescrição de fitoterápicos até a pouco tempo não era aceita pelos próprios cientistas, por ser considerada uma medicina inferior. Porém, o conceito da fitoterapia vem sendo modificado, à medida que profissionais vêm utilizando produtos naturais que tem a sua base científica já comprovada (FERNANDES, 2003; ALVES e SILVA, 2003).

Desde a Declaração de Alma-Ata, em 1978, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem expressado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais no âmbito sanitário, tendo em conta que 80% da população mundial depende destas espécies no que se refere à atenção primária à saúde. Ao lado disso, destaca-se a participação dos países em desenvolvimento nesse processo, que possuem 67% das espécies vegetais medicinais do mundo (CONASENS, 2005).

O Brasil possui inúmeras vantagens e oportunidades para o desenvolvimento dessa terapêutica. Apresenta a maior diversidade vegetal do mundo, vinculado ao conhecimento tradicional das plantas medicinais e a capacidade tecnológica para validar este conhecimento (CONASENS, 2005). Por possuir essa ampla diversidade de plantas, podemos observar a sua utilização de forma empírica pela população com vários propósitos de cura, e um deles é o uso dessas para facilitar a cicatrização de feridas cutâneas. O uso de plantas com o objetivo de melhorar a cicatrização é relatada pela forma oral

através de várias gerações, sem que no entanto haja dados precisos sobre a sua eficácia (MELLO, 1980; LOPEZ et al., 1989).

Como exemplos de plantas utilizadas para esse fim temos a *Hyptis suaveolens* e a *Croton urucurana* que são conhecidas popularmente como cruzadinha e sangra d'água respectivamente. São plantas que ocorrem em várias regiões do Brasil, que são também utilizadas como antidiarréicos, antiinflamatórios, antifúngicos e antimicrobianos (MAHESH, 2001).

Apesar de utilizadas pela população, há escassez de dados sobre os efeitos medicinais da *H. suaveolens* e da *C. urucurana*, por esse motivo objetivou-se avaliar a influência destas plantas na cicatrização de feridas cutâneas cirurgicamente induzidas na região dorsal do tórax de camundongos e a avaliação dos aspectos morfológicos, morfométricos e histopatológicos da reparação tecidual .

II. REVISÃO DE LITERATURA

O termo fitoterapia vem do grego *phyton* que significa vegetal e *therapeia* tratamento (ALVES e SILVA, 2003). Podemos considerar como produto fitoterápico todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico, que apresente benefício para o usuário (ANVISA, 2004). Na preparação dos fitoterápicos podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos pela legislação vigente, não podendo estar incluídas substâncias ativas de outras origens, não sendo considerado produto fitoterápico quaisquer substâncias ativas, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo suas misturas (ANVISA, 2004).

O conhecimento empírico sobre plantas medicinais tem sido transmitido por sucessivas gerações através da tradição oral. Aproximadamente 30% das preparações farmacológicas existentes, são obtidas direta ou indiretamente das plantas. Estima-se que menos de 10% do total de 500.000 espécies de plantas existentes, tenham sido investigadas em relação aos seus constituintes ou à sua atividade biológica (SVENDSEN e SCHEFFER, 1982; MARINI-BETTOLO, 1980; ALBURQUERQUE, 1989).

O Brasil é o país que possui a maior biodiversidade do planeta, com mais de 20% de todas as espécies de plantas, fungos e animais. É muito rico em termos de variedade de flora, certamente devido à sua grande diversidade geográfica. Apesar disso, representa menos de 5% da fitoterapia mundial. Isso significa um verdadeiro arsenal terapêutico de princípios ativos, que podem ser extraídos da natureza (BARATA, 2005).

Por apresentar essa grande diversidade, estudos devem ser realizados para demonstrar a eficácia de muitas plantas que são usadas popularmente, e que são relatadas apenas pela forma oral através de várias gerações (FARKAS, 1980; MELLO, 2001).

Ervas medicinais e outros produtos naturais são recursos terapêuticos amplamente utilizados no auxílio da cicatrização de feridas cutâneas (SCAVONE *et al.*, 1979; LOPEZ *et al.*, 1989; EURIDES *et al.*, 1998). Cita-se o uso de tintura de confrei (CARVALHO *et al.*, 1991), a papaína (SANCHEZ NETO, 1993; NOGUEIRA *et al.*, 2005), a *Aloe vera* associada ao própolis (LOPEZ *et al.*, 1989; SILVEIRA, 1998; DORNELLES *et al.*, 2002), o açúcar adicionado ao mel (PAIM *et al.*, 1991; LIPTAK, 1997; PRATA *et al.*, 1998) a *Calendula officinalis* (ANSARI, 1997; FERNANDES, 2003) e o extrato aquoso do *Triticum vulgare* (MATERA *et al.*, 2002).

Na medicina popular brasileira deparamo-nos com a utilização de plantas de diversas regiões do país com o intuito de facilitar a cicatrização de feridas cutâneas, entre as utilizadas podemos citar a *Hyptis suaveolens* e a *Croton urucurana* (LORENZI, 2002).

II.1. *Hyptis suaveolens*

A *H. suaveolens*, conhecida popularmente como cruzadinha, alfazema de caboclo, cheirosa e pataquera, é um subarbusto anual, ereto e ramificado de hastes quadranguladas medindo de 0,50 a 1,90 m de altura, de ocorrência em todo continente americano. As folhas são opostas, membranáceas, de 4 a 8 cm de comprimento e muito aromáticas. As flores são pequenas, sésseis, filiformes, de cor azul-rosada, reunidas em pequenos grupos (LORENZI, 2002).

A *H. suaveolens* pertence à família *Lamiaceae* que inclui aproximadamente 220 gêneros, onde encontramos de 3.500 a 4.000 espécies.

É amplamente distribuída em todo território brasileiro, onde ocorre espontaneamente em solos agrícolas, beira de estradas e terrenos baldios, sendo por isso considerada uma planta daninha (CORREA, 1985; ALMEIDA e ALBUQUERQUE, 2002); utilizada na medicina popular de algumas regiões do Brasil, na forma de infusão de suas flores para aliviar cólicas menstruais, problemas digestivos, tratamento de gota, febre, alterações respiratórias, cefaléia e odontalgias (CORREA, 1985; LORENZI, 2002).

Estudos já foram conduzidos com esta planta visando avaliar as propriedades atribuídas pela medicina popular, sendo constatadas atividade anti-tumoral, hipoglicemiante, hipotensora, vasodilatadora, espasmogênica e estrogênica (CORREA, 1985; ASWAL, 1984; KAMBOJ, 1988; GIORGI, 1991).

Na composição química da *H.suaveolens*, foram encontrados monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos (CORREA, 1985; SINGH e RADH, 1992). Os terpenos são óleos essenciais e representam a segunda classe com maior número de constituintes ativos nos vegetais depois dos alcalóides (PANDEY e DUBEY, 1994; Di STASI, 1996; AZEVEDO, 2002). São responsáveis pelo sabor picante e aromático das plantas medicinais. Suas funções nos vegetais são complexas, incluem a polinização, proteção contra predadores e microorganismos (ALVES e SILVA, 2002; AZEVEDO, 2002).

Os monoterpenos representam uma subclasse de compostos muito comuns que possuem grande emprego pela suas atividades antimicrobiana, antifúngica, ação antimitótica, antiespasmódica e na preparação de sabonetes e essências artificiais (CRAVEIRO, 1981).

Os diterpenos são terpenos com 20 unidades de carbono. Possuem origem no pirofosfato de geranilgeranil e se caracterizam como um grupo de compostos onde a cadeia acíclica são raras. A sua importância é demonstrada pela atividade antimitótica e pela inibição da síntese do ácido desoxirribonucléico e do ácido ribonucléico (CRAVEIRO, 1981).

Dentre os sesquiterpenos, temos como substância que se destaca o himalacol, potente antiespasmódico, observamos também o castunolídeo cuja atividade antiúlcera, colerética, citotóxica e de inibição da síntese de DNA já foram determinadas (PERRY e FOSTER, 1994;).

Os triterpenos são caracterizados pela sua abundância e pelo grande número de constituintes ativos. Neste grupo estão incluídos metabólitos de

grande importância biológica como o colesterol, a vitamina D3, os hormônios sexuais dos mamíferos. Possuem como precursor o esqualeno, um metabólito com atividade antitumoral e imunoestimulante (CORREA, 1985; SINGH e RADH, 1992; AZEVEDO, 2002).

Os fitoesteróis fazem parte da composição da *H.suaveolens* e são necessários no desenvolvimento e crescimento das plantas, sua concentração varia bastante. A sua metabolização é realizada no organismo animal pela via hepática, possui como efeitos desejáveis a regulação do fluxo da bile, a alteração do metabolismo do colesterol. Sua absorção por via oral raramente é integral, necessitando do bom funcionamento do aparelho digestivo para um aproveitamento adequado. Não possuem odor ou aspecto característico, sendo encontrado em qualquer planta medicinal, em concentração variável (Di STASI, 1996; ALVES e SILVA, 2002).

Além da *H.suaveolens*, várias espécies deste gênero com características e propriedades semelhantes se destacam, como a *Hyptis pectinata* (L) point (MELO, 2001; SILVA, 2002), *Hyptis ovalifolia* e *Hyptis saxatilis* (CORREA, 1985; SALUJA, 1993; ALMEIDA e ALBUQUERQUE, 2002; OLIVEIRA et al., 2004; OLIVEIRA, 2005).

Propriedades antifúngicas das folha de *H.ovalifolia*, *H.suaveolens* e *H. saxatilis*, sobre isolados de dermatófitos foram considerados satisfatórios em vários estudos in vitro .Os extratos mais ativos foram os de *H.ovalifolia* , tendo uma ação importante sobre o *Trichophyton rubrum* , que foi o dermatófito mais sensível a ação das plantas (SOUZA et al., 2002) .

Souza et al. (2002) demonstraram que o óleo essencial da *H. suaveolens* tem excelente atividade antifúngica, sendo o mais sensível o *Trichophyton rubrum*. Esta espécie é a mais comum e responsável por cerca de 80 a 90% de todas as infecções crônicas recorrentes de pacientes imunossuprimidos .

II.2. *Croton urucurana*

São árvores que podem atingir de 6 a 8 metros de altura, possui copa aberta e tronco claro com até 20 cm de diâmetro. Suas folhas têm a forma de

um coração, que adquirem a coloração vermelho-amarelada quando estão para cair. As flores são pequenas e esbranquiçadas, dispostas em inflorescências espigadas terminais. Quando seu tronco é cortado ou ferido, libera uma seiva que em contato com o ar se torna resinosa e adquire a cor vermelha como sangue. Por essa razão alguns de seus nomes populares como sangra d'água e sangue de dragão (LORENZI, 2002).

Pertencentes a família *Euphorbiaceae*, existem várias espécies deste gênero com características e propriedades semelhantes, destacando-se entre elas, a *Croton salutaris*, *Croton lechleri*, *Croton planostigma* e a *Croton cajucara*. A *C.urucurana* é nativa de terrenos úmidos e pantanosos em quase todo o Brasil, ocorrendo especialmente na Amazônia e no Cerrado (LORENZI, 2002; MILO et al, 2002).

Os primeiros escritos sobre o seu emprego medicinal datam do século XVII quando um naturalista espanhol descobriu que os poderes curativos de sua resina já eram amplamente conhecidos pelas populações nativas das Américas, desde o México até o Peru (VAISBERG, 1989; PIETERS, 1993; LORENZI, 2002).

Embora a eficácia e a segurança do uso desta planta ainda não tenham comprovação científica, sua utilização é transmitida com base na tradição popular, que lhe atribui propriedades anti-hemorrágicas, antiinflamatórias, anti-séptica, antiviral, cicatrizante e hemostática em aplicação local. Pela via sistêmica é usada para o tratamento de úlcera do estômago e intestinos (CARLINI, 1983; VAISBERG, 1989).

Os principais constituintes da *C.urucurana* são taninos, as lignanas e um alcalóide denominado taspina reconhecido pelas suas propriedades antiinflamatória e anti-oxidantes (VAISBERG,1989; PIETERS,1993; SILVA, 1998).

Os taninos são compostos particularmente importantes pela sua ação gustativa, sendo responsáveis pela adstringência de muitos frutos e produtos vegetais. A complexação entre taninos e proteínas é a base para as suas propriedades, como o controle de insetos, fungos e bactérias, tanto quanto para suas atividades farmacológicas (Di STASI, 1996; LIMA et al., 1998; SHIMIZU, 2002; SANTOS et al., 2002; ALVES e SILVA, 2002). Plantas ricas em taninos são empregadas na medicina tradicional no tratamento de diversas

moléstias, como diarreia, hipertensão arterial, reumatismo, hemorragias, feridas, queimaduras, problemas estomacais, alterações do sistema urinário, além de processos inflamatórios em geral (HASLAM, 1996; DE BRYNE et al., 1999).

Os taninos ajudam no processo de cura de feridas, queimaduras e inflamações através da formação de uma camada protetora denominado de complexo tanino-proteína, levando ao processo natural de cura através da reestruturação do epitélio e da angiogênese. Processo similar ocorre provavelmente em casos de úlcera gástrica, onde atuam protegendo a mucosa do estômago (HASLAN, 1994; HASLAN, 1996; PERES, 1997; PERES, 1998; AUDI et al., 1999).

Testes “in vitro” realizados com extratos ricos em taninos ou com taninos puros têm identificado diversas atividades biológicas dessa classe de substâncias. Podem-se citar a ação bactericida e a fungicida (SCALBERT, 1991; ASEKUN, 1999; SANTOS et al., 2002 ; GURGEL et al., 2005) antiviral (DE BRYNE, 1999; WILLIAMS, 2002), moluscicida (OKUNGI e IWE, 1988), inibição de enzimas como a glicosiltransferases dos *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus* (HATORRI et al., 1993; NAKAHARA, et al., 2003), inibição de peroxidação de lipídeos (ROJAS et al., 1992; MOREL et al., 1993; TRUEBA e SANCHEZ, 2001) e a atividade antitumoral (PIETERS, 1993; MATSUSE et al., 1998).

Estudos demonstraram que a *C. urucurana* usada na dose de 600 mg/kg apresentou atividade anti-diarreica em ratos induzidos experimentalmente pelo óleo de rícino e pela toxina do cólera. Estes resultados sugerem um potencial benefício do óleo proveniente da *C. urucurana* no controle da secreção diarreica associada às patologias. Essa atividade anti-diarreica do tanino deve-se a uma redução do peristaltismo oriunda da sua ação sedativa sobre a mucosa intestinal (GURGEL et al., 2001., HIRUMA et al., 2002).

As lignanas, um dos três grupos principais de fitohormônios encontrados nos vegetais são díperos obtidos por reações de espécimes químicas monoméricas, especialmente dos álcoois hidroxinamil, conferil e sinapil. Inúmeras lignanas possuem ações farmacológicas, das quais se destacam o eugenol e o dimetilcedrusina, encontradas na *C. urucurana*, que além de seus

usos em preparações farmacêuticas, perfumaria, cosméticos, flavorizante de alimentos, possuem ação antimitótica, anticonvulsivante, depressora geral do sistema nervoso central, antibacteriana, analgésica, inibidora da resposta celular e do fator de agregação plaquetária (MACRAE e TOWERS, 1984; MASSANET et al., 1989; PIETERS, 1993; SIMÕES, 2001; ALVES e SILVA, 2002).

Em relação aos açúcares, os mais encontrados na seiva da *C. urucurana* são a fucose, arabinose e galactose. Eles são obtidos através da precipitação e diálise do etanol misturados a seiva (PERES, 1997; PERES, 1998; MILO et al., 2002).

A taspina é o alcalóide de maior importância encontrado na *C. urucurana*, sendo reconhecida pelas suas propriedades antiinflamatórias e antioxidantes (VAISBERG, 1989; PIETERS, 1993; SILVA, 1998). Possui capacidade de estimulação da migração dos fibroblastos nas feridas e atividade citotóxica, além de atuar na transcriptase reversa dos vírus.

A importância da taspina deve-se as propriedades farmacológicas dos alcalóides, que podem ser muito variáveis, dependendo de seu subgrupo e das características específicas de sua fórmula estrutural. Normalmente são bem absorvidos por via oral e costumam ser metabolizados no fígado. Por terem uma ação biológica potente tem grande potencialidade tóxica, por essa razão, a dose terapêutica é muito próxima da dose letal (SIMÕES, 2003).

II.3. Pele e Cicatrização

A pele por ser formada de diferentes tecidos que possuem atividades específicas pode ser considerada como um órgão, sendo por esse motivo um dos maiores em área superficial e peso (MOORE e DALLEY, 2001). Possui múltiplas funções, como proteção contra a perda de água, armazenamento de gordura, carboidratos e proteínas, ativação da vitamina diidrocoleciferol (D3), respostas imunitárias do organismo, recepção sensorial e circulação sanguínea (JOHNSTON, 1990; MOORE e DALLEY, 2001). É formada por três camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme que também pode ser chamada de tecido subcutâneo ou tecido celular intermediário (BANKS, 1992).

Por ser a primeira barreira de proteção do organismo contra agentes externos, a pele está sujeita a constantes agressões e sua capacidade de reparação tecidual é de grande importância para a sobrevivência (MOORE e DALLEY, 2001; NOGUEIRA, 2005). Após uma agressão física, química ou biológica, ocorre uma perturbação do equilíbrio entre as células do tecido normal, por essa razão observa-se resposta tissular à injúria que é caracterizada por uma cascata de eventos celulares e humorais que se iniciam com a coagulação e compreendem a inflamação, a proliferação de fibroblastos e o remodelamento, visando o reparo tecidual e a reposição de colágeno (CARDOSO, 2002; CARVALHO, 2002; MEDEIROS et al., 2005).

Dois processos estão envolvidos na cicatrização da maioria das feridas, o reparo e a regeneração. A regeneração é a substituição do tecido lesado por um tecido semelhante àquele perdido na lesão, ocorre em tecidos com grande potencial mitótico, enquanto que o reparo é o processo pelo qual os defeitos teciduais são substituídos por uma cicatriz não funcional (CARVALHO, 2002; MEDEIROS et al., 2005).

A inflamação se traduz por migração celular intensificada através das vênulas e extravasamento de moléculas séricas, anticorpos, complemento e proteínas pelos capilares. Estes eventos são controlados pelo aumento do suprimento sangüíneo, pela vasodilatação e pelo aumento da permeabilidade capilar (MALE, 1998; ROBBINS, 1996, CARVALHO, 2002).

O sangue e o exsudato, formado pelos elementos liberados pelos vasos sangüíneos logo após a lesão, desidratam-se e solidificam-se, formando uma crosta, que irá proteger a granulação tissular contra a invasão de microorganismos e traumas, sendo que sua constituição é composta por 80% de fibrina (SWAIN e GILLETTE, 1998).

Aminas vasoativas e produtos do sistema de cininas, modulam a resposta imediata. Estes mediadores celulares originam-se de fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, plaquetas, queratinócitos, células endoteliais e mastócitos (MARTIN, 1997; MEDEIROS, 2003). Os mastócitos e as plaquetas são importantes fontes de histamina e serotonina, substâncias que causam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (MALE, 1998, CARVALHO, 2002).

Os macrófagos ativados secretam interleucina 1 (IL-1), interleucina 4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e interferon gama (INF- γ). Estes mediadores aumentam a migração celular por estimularem as células endoteliais de vênulas vizinhas a expor moléculas de adesão para fagócitos, que saem dos vasos (LUSTER, 1998; MEDEIROS et al., 2003, CRUVINEL, 2002).

Durante todo o processo de cicatrização, os macrófagos apresentam um papel importante com diversas funções. Eles debridam o tecido através da fagocitose e digestão de microorganismos patogênicos, limpando a área do tecido lesado e de neutrófilos efetores, desempenhando um papel crítico para o início da reparação tecidual (MEDEIROS et al., 2003; CRUVINEL, 2002).

Logo após a lesão, os leucócitos presentes nos vasos locais aderem ao endotélio e após 30 a 60 minutos, por esse motivo, todo o endotélio das vênulas locais estão cobertos por leucócitos aderentes, que começam a se movimentar através das lacunas nas paredes vasculares e terminam concentrando-se no local da lesão (KING, 1985; PROBST, 1998).

Neste período inicial do processo inflamatório, os neutrófilos e macrófagos retiram as bactérias, material estranho e fragmentos celulares da ferida. Os fibroblastos e as células epiteliais e endoteliais, sob ação das citocinas, crescem e dividem-se para criar novos tecidos e restaurar a função. É através dos fibroblastos, células do tecido conjuntivo, que a pele se renova (KING, 1985; LUSTER, 1998). Nessa fase há evidências que os macrófagos liberam uma substância quimiotática que atrai as células mesenquimatosas e influencia sua diferenciação até fibroblasto (PROBST, 1998).

Com o crescimento centrípeto dos fibroblastos a partir das margens da ferida, observamos simultaneamente a ocorrência da angiogênese. As células endoteliais no interior dos capilares intactos nas margens da ferida passam através da membrana basal da parede vascular, mediante a secreção de collagenase e do fator ativador do plasminogênio. Em seguida, essas células migram na direção do espaço ocupado pela ferida, utilizando como substrato a matriz extra-celular ali presente. Essas células migratórias diferenciam-se para

formar novos tubos capilares, no que resulta a maior parte da neovascularização que ocorre na ferida, sendo secundária a diferenciação das células endoteliais migratórias (GONZÁLEZ et al., 2000; CARVALHO, 2002; CARDOSO, 2003; JAMACARU et al., 2005).

Em geral, a proliferação das células endoteliais ocorre apenas no vaso genitor, para a devida substituição das células que migraram. O broto capilar une-se ao capilar genitor, para que se estabeleça o fluxo sanguíneo. Os macrófagos situados na ferida são responsáveis pela elaboração de substância angiogênica e dos fatores de crescimento do fibroblasto (FGF). A neovascularização é essencial nesse estágio, porque permite a troca de gases e a nutrição das células metabolicamente ativas (GONZÁLEZ et al., 2000; CARVALHO, 2002; JAMACARU et al., 2005).

Na derme, as células do sistema retículo epitelial multiplicam-se lentamente em direção ao centro da lesão, acompanhados por brotos marginais. A lesão estreita-se e contém nesta etapa apenas fibrina que vai sendo destruída pelos fibroblastos à medida que estes avançam sobre ela (MARTIN, 1997).

O tecido epitelial, localizado nas bordas da lesão, inicia uma intensa reprodução migrando para o centro desta por cima do tecido conjuntivo de granulação. Simultaneamente na derme, elementos celulares produzem fibras de tecido conjuntivo, principalmente o colágeno (MARTIN, 1997). Nesta fase, o tecido de granulação tem aspecto granuloso, vermelho e úmido, sendo composto basicamente de colágeno tipo III, ácido hialurônico, moderada quantidade de proteoglicanos, pequenos vasos sanguíneos, fibroblastos, miofibroblastos, leucócitos e macrófagos (HUNT, 1981).

O colágeno é de grande importância no processo de reparação tecidual, sua produção pelos fibroblastos inicia-se entre o quarto e quinto dia após a injúria, resultando em um significativo ganho na resistência da ferida. Qualquer substância com potencial para melhorar este processo ajudará no processo de cicatrização (SAGE, 1982; TEVES, 1989; SWAIM e GILLETTE, 1998). São produzidos colágeno tipo I e III, embora o tipo III seja o principal sintetizado no local da ferida, a quantidade de colágeno aumenta com o tempo e por volta de duas semanas suas fibras passam a predominar na matriz celular (CARDOSO, 2003).

Nas necroses e nas escaras, que são massas de tecido desvitalizado há cerca de 80% de colágeno desnaturado e de colagenase, uma enzima produzida pelos fibroblastos que destrói o colágeno e impede o crescimento excessivo do tecido de granulação, por esse motivo há um equilíbrio entre a produção e a remoção do colágeno (MARTIN, 1997; GAMELLI, et al., 1985).

A função de contrair a ferida é atribuída aos miofibroblastos. Quando a ferida se fecha, o número de células do vasos sangüíneos e de miofibroblastos diminuem. Isto se deve ao fenômeno denominado apoptose ou morte celular programada, pelo qual o tecido de granulação evolui para a cicatriz (DESMOLIERE et al., 1995; MEDEIROS et al., 2003).

Sempre que possível a lesão do tecido epitelial deverá ser fechada, por aproximação direta das bordas, por retalho ou por enxerto. Estes procedimentos minimizam a perda de líquidos, de proteínas, diminuem o processo doloroso, a contração da ferida, as cicatrizes hipertróficas e os quelóides, favorecendo dessa forma o processo de cicatrização (DESMOLIERE et al., 1995).

III. MATERIAL E MÉTODO

III.1. Colheita das plantas

As plantas *H.suaveolens* e *C. urucurana* foram colhidas na região de Cruzeiro dos Peixotos, município de Uberlândia, em março de 2004, época final de sua floração. A classificação taxonômica das plantas foi realizada através da identificação de suas folhas e flores no *Herbarium Uberlandenses*, do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Uberlândia, com seus respectivos números de registro, *Hyptis suaveolens* n° 27704 e *Croton urucurana* n° 41630.

III. 2. Preparação das plantas

As folhas e o caule da *H. suaveolens* foram limpos e picados em pedaços de 3,0 cm de comprimento, utilizando-se 50% de folhas e 50% do

caule, colocados para secar a sombra durante dez dias e revolvidos diariamente. Após a moagem em moinho martelo e peneirado em peneira de 35 mesh, colocou-se o material obtido numa solução composta de 30% de propilenoglicol e 70% de água destilada, utilizando-se 100 mL da solução para 20 gramas do material obtido da trituração da planta. O material sofreu processo de maceração por um período de 12 dias em frasco escuro em temperatura ambiente, sendo em seguida filtrado em gaze esterilizada e algodão. Do resultante dessa filtragem, utilizou-se 50 mL que foram adicionados em 50 gramas do creme base, colocados em um Becker estéril e homogeneizados com um bastão estéril, obtendo-se um creme a 10%.

A planta *C.urucurana* sofreu o mesmo processamento da *H. suaveolens*, porém a parte utilizada foi apenas a casca. Seus pedaços foram cortados no tamanho de 2,0 cm de comprimento para secagem a sombra e posterior trituração.

III. 3. Preparação do creme base¹

Composição do creme base :

1. Água	34,5%
2. Glicerina	6,0%
3. Álcool cetosteárilico	5,0%
4. Mono estearato de glicerina	3,0%
5. Lauril éster sulfato de sódio	1,5%

Técnica:

Os quatro primeiros itens da fórmula foram aquecidos a 75°C para a obtenção do creme base. Após este procedimento o quinto componente foi adicionado aos outros e homogeneizado, sendo resfriado em banho de água fria até a temperatura de 40°C.

¹ Sidone Indústria e Com. Ltda. Uberlândia – Minas Gerais.

III. 4. Animais de experimentação

Utilizaram-se 72 camundongos fêmeas adultas (*Mus musculus*), albinos suíços (Swiss-Linhagem Valleé), com idade de 90 dias, com média de peso de 50 gramas, provenientes do biotério do Laboratório Valleé da cidade de Uberlândia, MG.

Os animais permaneceram alojados em um galpão do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, com circulação natural de ar, protegidos do sol, corrente de ar, com média de temperatura ambiente de 23,4°C no mês de junho de 2004. Foram acomodados individualmente em caixas, recebendo água e ração à vontade durante todo o experimento.

Após um período de sete dias de adaptação, foram utilizados os animais que apresentavam condições físico-clínicas apropriadas, de acordo com as normas estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

III. 5. Grupos experimentais

Distribuíram-se os animais em três grupos distintos, compostos por 24 camundongos, denominados GI, GII e GIII, que eram respectivamente grupo controle, grupo cruzadinha (*Hyptis suaveolens*) e o grupo sangra d'água (*Croton urucurana*).

Os grupos foram distribuídos em sub-grupos de seis animais para avaliação das feridas nos períodos de três, sete, 14 e 21 dias de pós-operatório (PO). Nos respectivos dias de PO os animais eram eutanasiados de acordo com as normas do American Veterinary Medical Association (AVMA).

III. 6. Realização das feridas cutâneas

Realizou-se a retirada do fragmento de pele no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

Anestesiou-se os animais com a associação de xilazina² (20 mg/kg) e quetamina³ (50 mg/kg) por via intra-muscular, misturando-se os dois fármacos na mesma seringa para a aplicação.

A tricotomia da região dorsal do tórax foi realizada com máquina de tosa⁴ e lâmina n°10⁵, a anti-sepsia com polivinilpirrolidona-iodo⁶. Com um “punch” de 10,0 mm de diâmetro delimitou-se uma área na região dorsal do tórax e removeu-se um segmento circular de pele com auxílio de tesoura e pinça anatômica, com exposição da fáscia toracolombar (Figura 1).

Decorridos os períodos pré-estabelecidos de PO de três, sete, 14 e 21 dias, os animais foram sacrificados com thionembital sódico⁷ na dose de 25 mg/kg e cloreto de potássio⁸ por via intra-cardíaca, após terem sido anestesiados com xilazina e quetamina de acordo com as normas do AVMA.

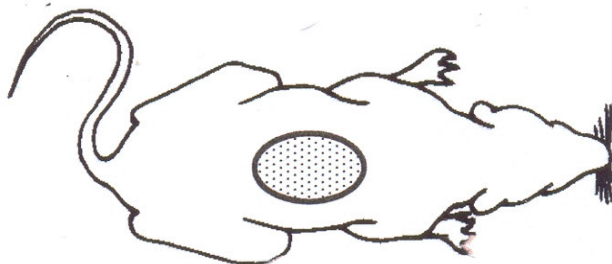


Figura.1- Desenho esquemático mostrando o local da lesão na região dorsal do tórax do camundongo (*Mus musculus*).

III. 7. Utilização dos cremes

O creme foi aplicado diariamente uma vez ao dia sobre as feridas com auxílio de espátulas de madeiras estéreis e individuais, que eram descartadas após serem utilizadas. Removeram-se as crostas no sétimo dia de PO. Após o

² Rompum- Cloridrato de xilazina. Bayer do Brasil. S.A. São Paulo. SP.

³ Dopalen. Cloridrato de ketamina. Agribands. Paulínea. SP.

⁴ Máquina de tosa Oster. Oster do Brasil. São Paulo SP.

⁵ Lâminas de tosa n° 10 Oster. Oster do Brasil. São Paulo. SP.

⁶ Povidine tópico (Ceras Johnson). Johnson & Johnson. São Paulo. SP.

⁷ Tionembital 1g. Abbot. Laboratório do Brasil. São Paulo. SP.

⁸ Cloreto de Potássio 19,1%. Darrow Laboratórios s/a. Rio de Janeiro. RJ.

uso, os potes dos cremes eram mantidos fechados e sob refrigeração. No grupo controle foi utilizado somente o creme base.

III. 8. Procedimentos histológicos

Os fragmentos coletados da lesão foram aderidos a um pedaço de cartolina porosa de cor branca com auxílio de grampeador com a derme voltada para baixo, evitando-se a deformação do fragmento e a ondulação epidérmica, dessa forma promovendo-se uma melhor orientação anatômica e qualidade do corte histológico (CONCEIÇÃO, 2004). Foram fixados em formalina 10%⁹ e incluídos em parafina, para obtenção de cortes de 6µm de espessura e corados pelo método de hematoxilina-eosina (LUNA, 1968).

As lâminas foram observadas em microscopia de luz para a verificação da reparação tecidual, considerando-se presença de fibrina, tecido de granulação, células mononucleares, polimorfonucleares, colágeno e reepitelização.

Os achados histológicos foram agrupados qualitativamente utilizando-se escalas numéricas, sendo 0 a ausência de alterações, “1” alterações leves, “2” alterações moderadas, “3” alterações intensas. Na análise estatística, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, fixando-se em 5% nível para rejeição de nulidade para a análise dos parâmetros histológicos avaliados aos três, sete, 14 e 21 dias de pós-operatório (SAMPAIO, 1998). Foram capturadas imagens das lâminas para a tela do computador, por meio do programa eletrônico HL-Image®.

III. 9. Análise morfométrica

As feridas foram diariamente avaliadas e mensuradas com um paquímetro¹⁰ até o período estabelecido de PO. Para a obtenção da área das

⁹ Borden Química Ind e Com. Ltda. Curitiba, PR.

¹⁰ Paquímetro Vernier Caliper, Mytutoyo, 0,05mm, n° 505.633-50. Japão.

feridas, utilizou-se a equação $A=\pi.R.r$, onde A representa o valor da área calculado em mm^2 , R corresponde à metade do diâmetro maior da ferida e r a metade do diâmetro menor.

Os resultados em relação à dimensão das áreas das feridas foram analisados através do teste t de Student, conforme descrito por Sampaio (1998), e fixado em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação às drogas escolhidas para a realização da anestesia, observou-se que a utilização da associação de xilazina (20 mg/Kg) e quetamina (50mg/Kg) proporcionou uma opção adequada e segura, oferecendo um plano anestésico para a execução de toda a técnica cirúrgica.

Para a eutanásia dos animais preconizou-se um protocolo dentro das normas da AVMA que fosse favorável à coleta dos fragmentos e que não oferecesse sofrimento aos animais. O protocolo anestésico utilizado foi a associação de xilazina e quetamina como anestésicos gerais e posteriormente aplicação de thionembutal sódico e cloreto de potássio por via intra-cardíaca.

Observou-se no terceiro dia de PO que as feridas apresentavam-se secas, sem presença de exsudação e com bordas regulares, no entanto as crostas do grupo *C. urucurana* eram mais exuberantes.

Observou-se maior quantidade de polimorfonucleares (PMN) no grupo *C. urucurana*, com uma diferença estatística em relação ao grupo controle e ao grupo *H. suaveolens* (Tabela 1 e Apêndice 3). A presença de PMN denota provavelmente a existência de um processo inflamatório, o que foi reforçado pela presença de crosta fibrino leucocitária (Figura 2).

Além do aspecto de maior exuberância, notou-se também que as crostas do grupo *C. urucurana* apresentavam uma coloração mais avermelhada em comparação ao grupo controle e o grupo *H. suaveolens*. O fato pode ter sido ocasionado pela própria coloração do creme composto pela *C. urucurana* que é de um vermelho intenso, como é citado por Milo et al. (1996).

Tabela1. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 3º dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método estatístico de Kruskal Wallis, Uberlândia-MG, 2005.

Terceiro dia de Pós-operatório			
	GIxGII	GIxGIII	GIIxGIII
Tecido granulação	0,64	0,09	0,20
Colágeno	0,07	0,41	0,28
Polimorfonucleares	0,41 ^A	0,03 ^B	0,01 ^B
Mononucleares	0,41	1,00	0,41
Fibroblasto	0,22	0,22	1,00
Reepitelização	0,41	1,00	0,41

Letras distintas diferem entre si ao nível de significância de 5%.

GI: grupo controle, GII: grupo *Hyptis suaveolens*, GIII: grupo *Croton urucurana*

Quanto às áreas das feridas, observou-se que o grupo *H. suaveolens* apresentou uma área menor em relação ao grupo controle e ao grupo *C. urucurana*, enquanto que a do grupo *C. urucurana* era maior em relação aos outros dois grupos (Tabela 2). Quanto aos outros parâmetros histológicos avaliados no terceiro dia de PO, não se observou nenhuma alteração com diferença estatística significativa.

Tabela 2. Médias das áreas (mm^2) das feridas cutâneas de camundongos dos grupos GI, GII e GIII, aos três, sete, 14 e 21 dias de pós-operatório. Uberlândia, MG, 2005.

Animal	3 ^o DIA			7 ^o DIA			14 ^o DIA			21 ^o DIA		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	77,75	39,27	95,03	38,48	62,63	62,63	3,14	4,71	9,62	0	0	0
2	23,56	31,80	122,52	43,98	47,12	50,25	1,76	1,17	27,48	0	0	0
3	56,64	39,27	122,52	38,48	43,98	63,61	3,92	4,17	9,42	0	0	0
4	86,40	35,34	122,52	32,98	69,11	63,61	9,62	4,17	3,92	0	0	0
5	37,70	47,12	132,73	35,73	54,97	78,54	1,76	3,14	17,27	0	0	0
6	34,16	71,47	122,52	32,98	62,83	95,03	4,71	0,0	5,89	0	0	0
Média	52,68 ^A	44,04 ^A	119,64 ^B	36,18 ^A	56,73 ^B	68,94 ^B	4,15 ^A	2,89 ^B	12,26	0	0	0
A												
DP*	25,28	14,37	12,72	4,17	9,83	15,61	2,92	1,89	8,73	0	0	0

*DP= desvio Padrão. Médias seguidas por letras distintas diferem entre si em nível de significância de 5%. GI: grupo controle, GII: grupo *Hyptis suaveolens*, GIII: grupo *Croton urucurana*

No sétimo dia de PO, as feridas do grupo controle apresentavam um aspecto mais úmido em relação aos grupos *H. suaveolens* e *C. urucurana*. No grupo controle, as crostas estavam irregulares, com coloração vermelho claro, destacando-se facilmente. As do grupo *H. suaveolens* eram secas, contornos regulares, formação de tecido de granulação (Tabela 3) e mais resistentes à retirada em relação ao controle. As crostas do grupo *C. urucurana*, apresentavam uma coloração de vermelho intenso enegrecido, com presença de tecido de granulação e maior resistência que as crostas do grupo controle.

A maior resistência à retirada das crostas do grupo *H. suaveolens* e do grupo *C. urucurana* pode ser explicada pela produção de colágeno. Apesar de não ter tido diferença estatística (Apêndice 1, 2 e 3), observou-se uma maior quantidade de colágeno no grupo *H. suaveolens*.

Tabela 3. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao sétimo dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método estatístico de Kruskal Wallis, Uberlândia-MG, 2005.

Sétimo dia de Pós-operatório			
	GIxGII	GIxGIII	GIIxGIII
Tecido granulação	0,03 ^B	0,66 ^A	0,23 ^A
Colágeno	1,00	0,44	0,49
Polimorfonucleares	0,68	0,53	0,91
Mononucleares	0,68	1,00	0,48
Fibroblasto	0,38	0,14	0,40
Reepitelização	0,12 ^A	0,01 ^B	0,13 ^A

Letras distintas diferem entre si em nível de significância de 5%. GI: grupo controle, GII: grupo *Hyptis suaveolens*, GIII: grupo *Croton urucurana*.

Observou-se uma área menor no grupo controle com diferença estatística em relação aos grupos *H. suaveolens* e *C. urucurana* (Tabela 1 e Apêndice 2), porém, ao se retirar as crostas dos três grupos, foi observado que a área da ferida do grupo *H. suaveolens* era menor em relação ao controle e o grupo *C. urucurana*, com bordas regulares e sem presença de exsudação.

Pela análise histológica do grupo *H. suaveolens*, observou-se diferença estatística na fase de reepitelização quando comparado ao *C. urucurana* (Tabela 3 e Figura 2), provavelmente isso ocorreu pela atividade antiinflamatória e antimicrobiana proporcionada pelos terpenos presentes na constituição química da *H. suaveolens*, promovendo uma melhor cicatrização (CORREA, 1985; SINGH e RADH, 1992; PANDEY e DUBEY, 1994; DI STASI, 1996).

No décimo quarto dia de PO, observou-se diferença estatística em relação à área das feridas entre o grupo controle e o grupo *C. urucurana*, sendo que no grupo *H. suaveolens* havia uma ferida cicatrizada (Tabela 1 e Apêndice 2).

Em relação a análise dos parâmetros histológicos observou-se diferença estatística significativa entre o grupo controle e o grupo *C. urucurana* quanto às células PMN e mononucleares (Tabela 4, Apêndice 1, 2 e 3), apesar da atividade antiinflamatória e antimicrobiana que o grupo *C. urucurana* possui (SCALBERT, 1991; SANTOS et al., 2002; NAKAHARA, et al., 2003).

Observou-se diferença estatística entre o grupo controle e o grupo *H. suaveolens* na avaliação de células MNO, provavelmente pela atividade antiinflamatória e antimicrobiana do creme de *H. suaveolens* (CORREA, 1985; SINGH e RADH, 1992; PANDEY e DUBEY, 1994; DI STASI, 1996) proporcionando um tecido de granulação mais organizado em relação ao grupo *C. urucurana* facilitando o processo de cicatrização, conforme citado por Martin. (1997).

Tabela 4. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 14º dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método estatístico de Kruskal Wallis, Uberlândia-MG, 2005.

Décimo quarto dia de Pós-operatório			
	GIxGII	GIxGIII	GIxGIII
Tecido granulação	0,82	0,07	0,02
Colágeno	0,08	0,12	0,60
Polimorfonucleares	0,08 ^A	0,02 ^A	0,01 ^B
Mononucleares	0,02 ^B	0,70 ^A	0,01 ^B
Fibroblasto	0,36	0,82	0,27
Reepitelização	0,18 ^A	0,16 ^A	0,01 ^B

Letras distintas diferem entre si em nível de significância de 5%. GI: grupo controle, GII: grupo *Hyptis suaveolens*, GIII: grupo *Croton urucurana*.

No vigésimo primeiro dia de PO, as feridas nos animais de todos os grupos sob avaliação microscópica apresentavam-se cicatrizadas. Na análise histológica, observou-se tecido de granulação mais organizado no grupo *H. suaveolens* em relação ao grupo *C. urucurana*, maior quantidade de colágeno com diferença estatística significativa no grupo *H. suaveolens* em relação ao controle e maior quantidade de PMN no controle quando comparado a *H. suaveolens*. Observou-se uma menor resposta inflamatória e tecido de granulação mais organizado no grupo *H. suaveolens* quando comparado ao controle e o da *C. urucurana* (Tabela 5 e Apêndice 1, 2, e 3).

Tabela 5. Resultado da análise dos parâmetros histológicos avaliados ao 21º dia de PO dos grupos GI, GII e GIII, pelo método estatístico de Kruskal Wallis, Uberlândia-MG .

Vigésimo primeiro dia de Pós-operatório			
	GIxGII	GIxGIII	GIIxGIII
Tecido granulação	0,91 ^A	0,04 ^B	0,07 ^A
Colágeno	0,04 ^B	0,23 ^A	0,09 ^A
Polimorfonucleares	0,04 ^B	0,29 ^A	0,49 ^A
Mononucleares	1,00	0,10	0,12
Fibroblasto	0,68	0,33	0,42
Reepitelização	1,00	1,00	1,00

Letras distintas diferem entre si em nível de significância de 5%. GI: grupo controle, GII: grupo *Hyptis suaveolens*, GIII: *Croton urucurana*.

A *Croton. urucurana* apresenta como um de seus componentes químicos a taspina, que possui como importante propriedade à estimulação da migração dos fibroblastos nas feridas (PERDUE, 1979; VAISBERG, 1989; PIETERS, 1993), em razão disso esperava-se um aumento mais elevado dos fibroblastos em relação aos outros dois grupos. Porém isso não foi observado em nenhum momento do processo cicatricial, nem mesmo durante a fase fibroblástica, que ocorre entre o terceiro e sétimo dia, como é descrito na literatura (MARTIN, 1997; ALVES e SILVA, 2002 CARVALHO, 2002; CARDOSO, 2003).

Observou-se também a presença de PMN com diferença estatística significativa no terceiro e no vigésimo primeiro dia de PO no grupo *C. urucurana* em relação ao controle, apesar de sua ação antimicrobiana e antiinflamatória (LIMA et al., 1998; HASLAN 1997; HASLAN, 1998; AUDI, 1999, NAKAHARA et al., 2003).

Após a utilização do creme de *H. suaveolens*, observou-se inquietude dos animais e tentativas de retirá-lo da região do ferimento, isso de maneira mais acentuada do que nos animais do grupo controle. Quando utilizou-se o creme de *C. urucurana* os animais mantiveram-se calmos e não tentaram retirá-lo do local da ferida, possivelmente uma explicação seja a atividade analgésica que a *C. urucurana* possui. Essa atividade analgésica é ocasionada pela substância dimetilcedrusina que participa de sua composição química como foi relatada anteriormente por Peres et al. (1998) nos seus experimentos.

Nos relatos populares e nos experimentos que foram conduzidos com a *Croton urucurana*, utilizando-se a resina observou-se resultados satisfatórios. Assim uma das explicações para os nossos resultados, possivelmente seja o fato, de termos utilizado a casca e não a seiva na composição do creme (VAISBERG, 1989; PIETERS, 1993, LORENZI, 2002, MILO, 2002).

Sugere-se que novos experimentos sejam conduzidos com a *C. urucurana* para a avaliação das suas propriedades cicatrizantes em feridas cutâneas de camundongos, utilizando-se na composição do creme a resina da planta ao invés da casca. Deve-se salientar que o amplo emprego desta planta e da *H. suaveolens* em medicina popular e pela sua abundância, especialmente no nordeste e no cerrado do Brasil, são motivos suficientes para sua escolha, como tema de estudos químicos, farmacológicos e clínicos, visando sua validação como medicamento.

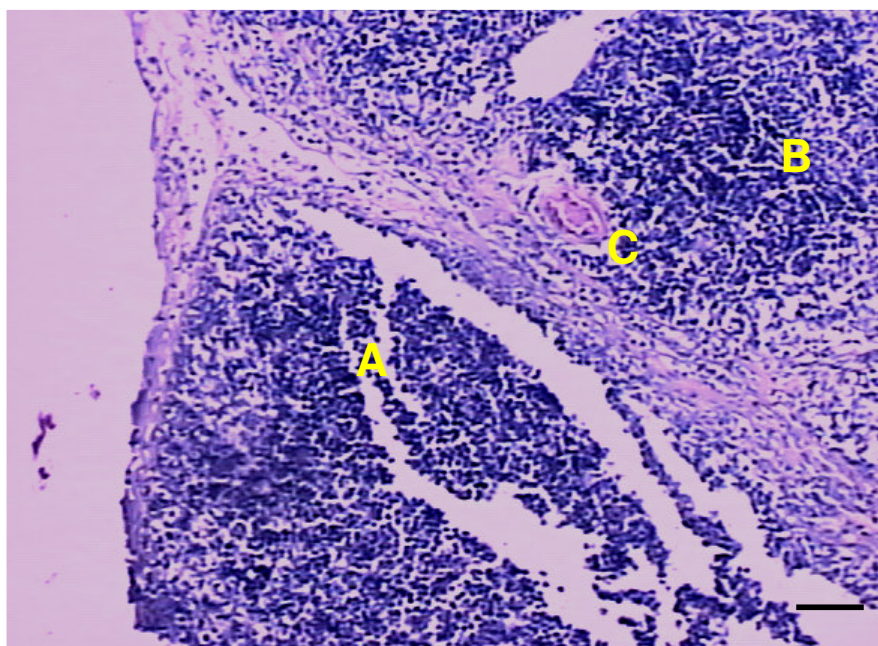


Figura 2: Aspecto histológico do grupo GIII no terceiro dia de PO, com presença de PMN (B), crosta fibrinoleucocitária (A) e vaso (C).
—— 100µm.

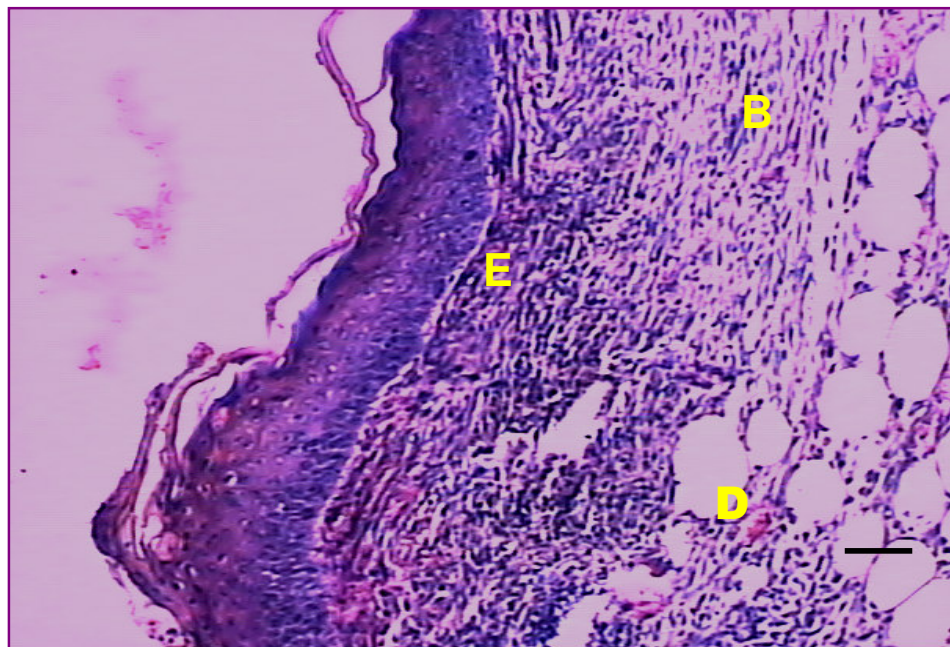


Figura 3: Aspecto histológico do grupo GI, no terceiro dia de PO, com presença de PMN (B), vacúolos de gordura (D), tecido de granulação (E). — 100 μ m.

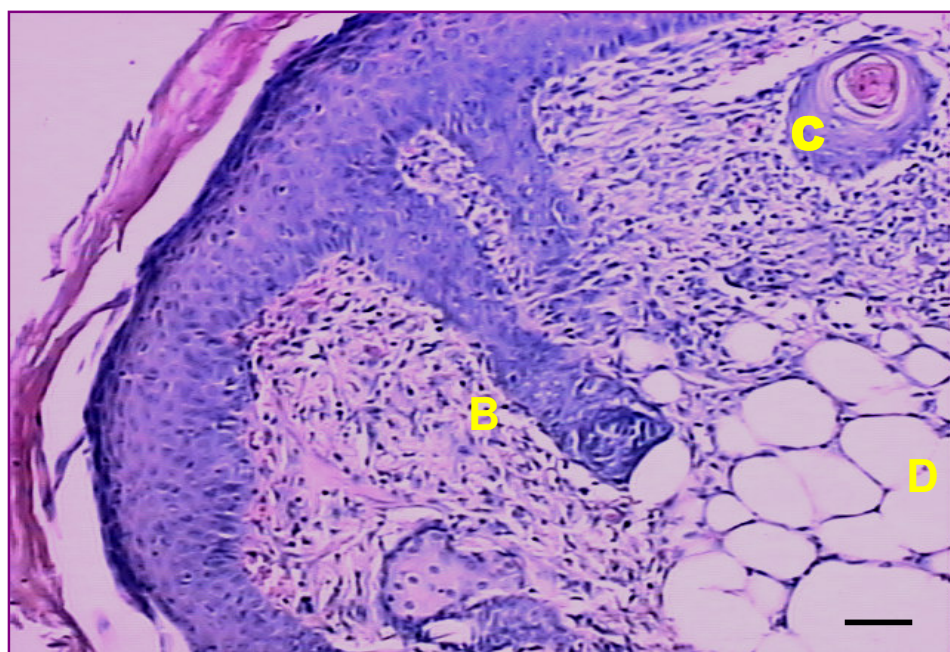


Figura 4: Aspecto histológico do grupo GII no terceiro dia de PO, com presença de PMN (B), vaso (C), vacúolos de gordura (D). — 100 μ m

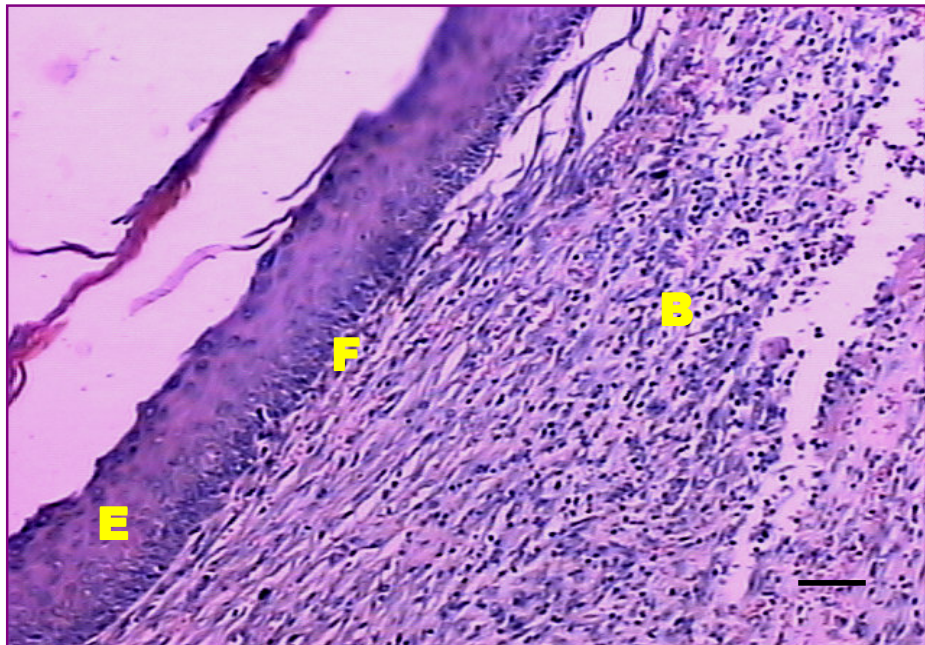


Figura 5: Aspecto histológico do grupo GII no 7° dia de PO, PMN (B), tecido de granulação (E), reepitelização (F). — 100μm.

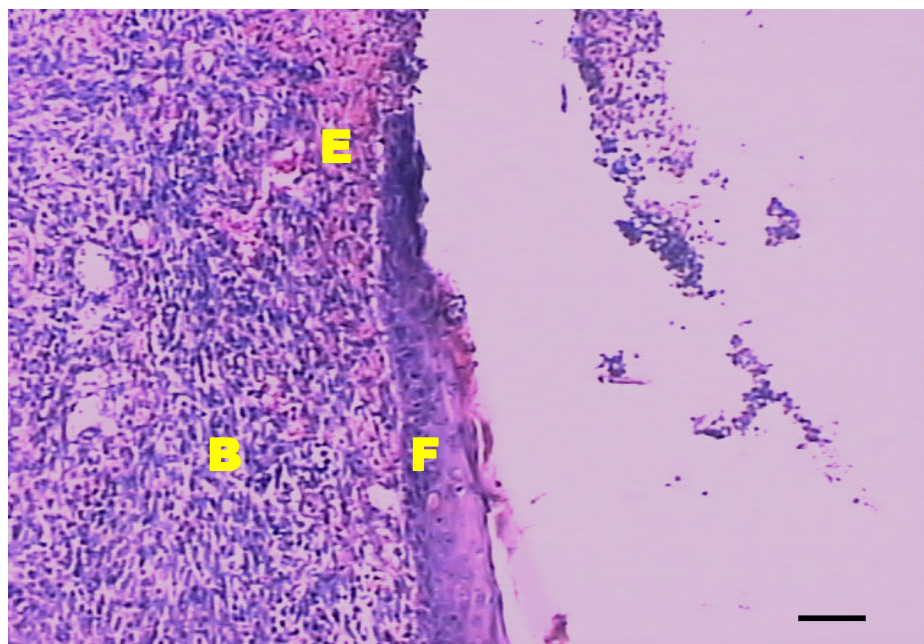


Figura 6: Aspecto histológico do grupo GI no 7° dia de PO, com presença de PMN (B), tecido de granulação (E), reepitelização (F). — 100μm.

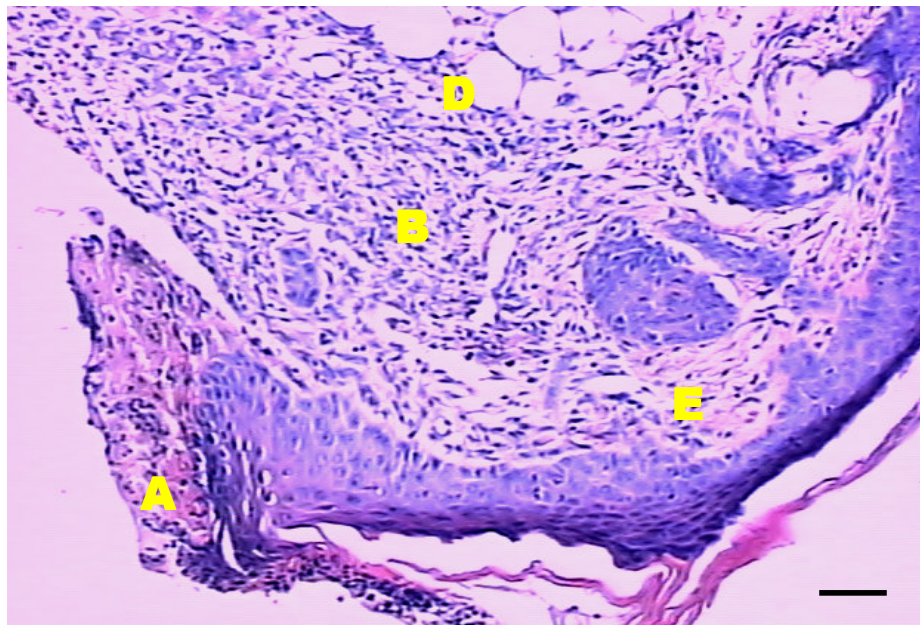


Figura 7: Aspecto histológico do grupo GIII no 7º dia de PO, com presença de crosta fibrinoleucocitária (A), PMN (B), vacúolo de gordura (D), tecido de granulação (E). — 100µm.

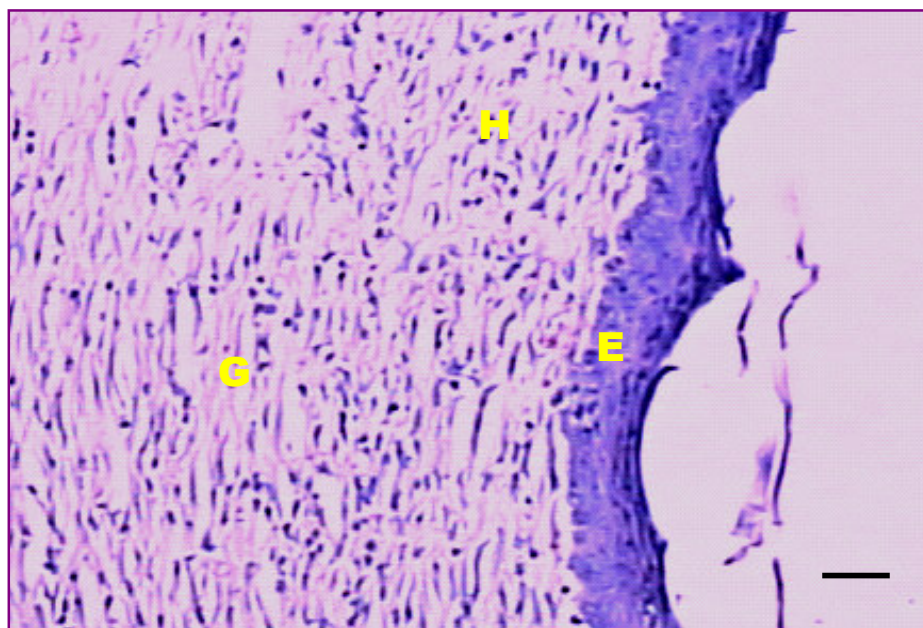


Figura 8: Aspecto histológico do grupo GI no 14º dia de PO, com presença de tecido de granulação (E), colágeno (G), fibroblastos (H). — 100µm.

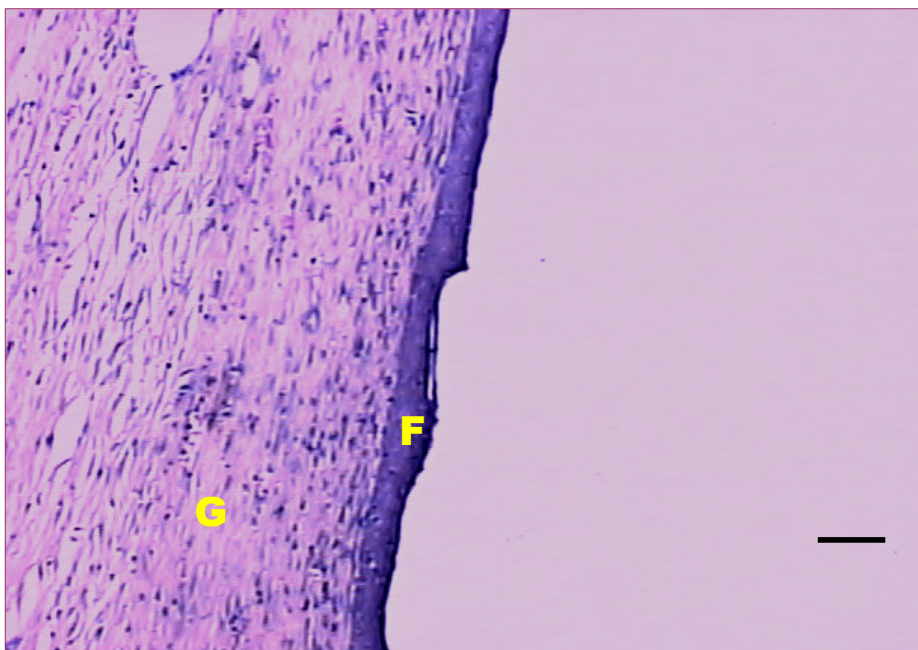


Figura 9: Aspecto histológico do grupo GII no 14° dia de PO, com presença de fibroblastos (H), colágeno (G) e reepitelização (F). — 100µm.

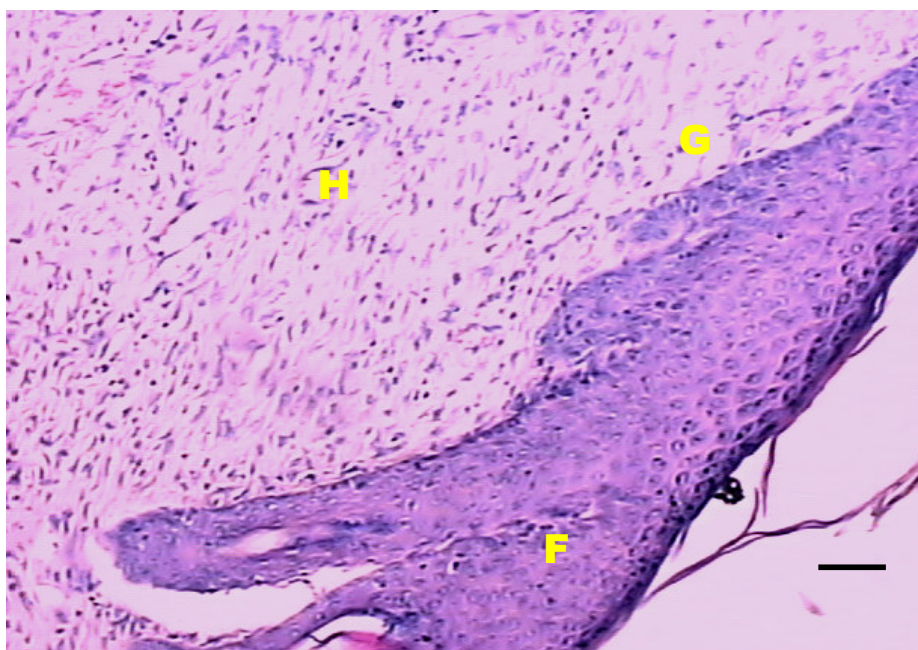


Figura 10: Aspecto histológico do grupo GIII, no 14° dia de PO, com presença de reepitelização (F), colágeno (G), fibroblasto (H). — 100µm.

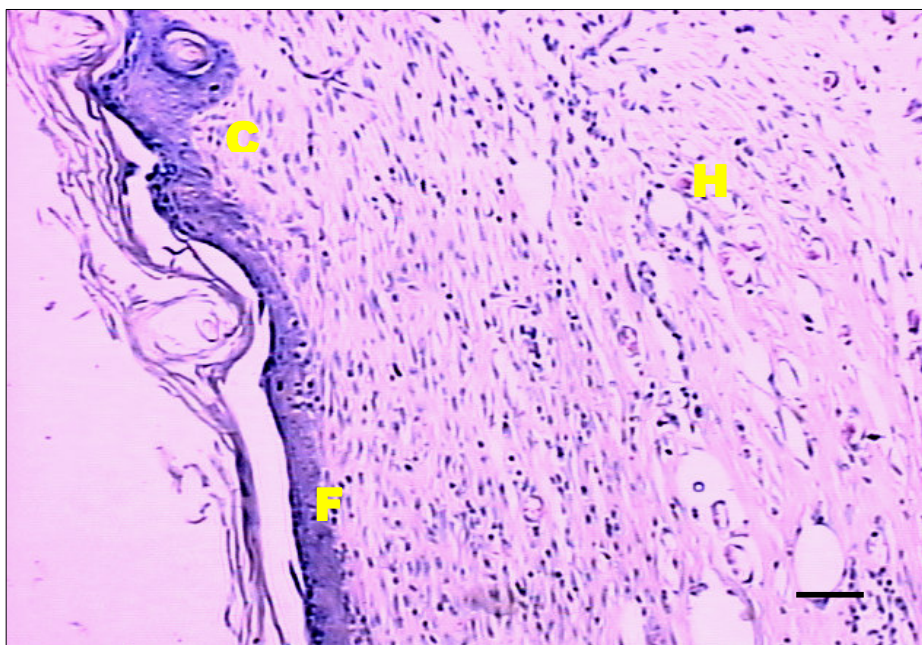


Figura 11: Aspecto histológico do grupo GII no 21 ° dia de PO, apresentando vaso (C), vacúolos de gordura (D), reepitelização completa (F), fibras de colágeno (G), fibroblasto (H), vacúolos de gordura (D). — 100µm.

V.CONCLUSÃO

Conclui-se que o creme de *Hyptis suaveolens* promove uma reepitelização mais acentuada que o grupo controle (GI) e o grupo *Croton urucurana* (GIII), promovendo assim uma melhor cicatrização das feridas cutâneas realizadas cirurgicamente na região dorsal do tórax de camundongos (*Mus musculus*).

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria RDC 48/2004. Disponível em [http:// www.anvisa.gov.br/legis/portarias/6_95.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/6_95.htm). Acesso em: 5 de jun. 2005.

ALBUQUERQUE, J.M. **Plantas medicinais de uso popular**. ABEAS, Brasília, 100p, 1989.

ALMEIDA, C.F.C.B.R.; ALBUQUERQUE, U. P. Check-list of the family Lamiaceae in Pernambuco, Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.45, n.3, p.343-353, 2002.

ALVES, D.L.; SILVA, C.R. **Fitohormônios. Abordagem natural da terapia hormonal**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003, 105p.

AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION. Report of the the AVMA Panel on Euthanasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.218, n.5, p.248-260, 2001.

ANSARI, M.A.; JADON, N.S.; SINGH, S.P.; KUMAR, A.; SINGH, H. Effect of *Calendula officinalis* ointment, charmil and granules on wound healing in buffaloes: a histological study. **Indian Veterinary Journal**, v.74, n.7, p.549-570, 1997.

ASEKUN, O.T.; EKUNDAYO, O.; ADENIYI, A.B. Antimicrobial activity of the essential oil of *Hyptis suaveolens* leaves. **Fitoterapia**, v.70, n.4, p.440-442, 1999.

ASWAL, B.S. Screening of Indian plants for biological activity. Part X. **Indian Journal Experience Biological**, v.22, n.6, p.312-332, 1984.

AUDI, E.A.; TOLEDO, D.P.; PERES, P.G.; KIMURA, E.; PEREIRA, W.K.V.; MELLO, J.C.P.; NAKAMURA, C.V.; ALVES, P.W.; CUMAN, R. K.N.; BERSANI, A.C.A. Gastric antiulcerogenic effects of *Stryphnodendron adstringens* in rats. **Phytotherapy Research**, n.13, p.264-266, 1999.

AZEVEDO, N.R.; CAMPOS, J.E.P.; FERREIRA, H.D.; PORTES, T.A.; SERAPHIN, J.C.; PAULA, J.R.; SANTOS, S.C.; FERRI, P.H. Essential oil chemotypes in *Hyptis suaveolens* from Brazilian cerrado. **Biochemical Systematics and Ecology**, n.30, p.205-216, 2002.

BANKS, J.W. **Histologia veterinária aplicada**. E.ed. São Paulo: Manole, 1992. Cap 20: Sistema tegumentar, p.391-424.

BARATA, L.E.S. Fitoterápicos. Disponível em: <http://www.comciencia.br/reportagens/fitoterapicos.htm>. Acesso em: 16 jan. 2005.

CARDOSO.C.R.B. Influência da administração tópica dos ácidos graxos essenciais $\omega 3$ e $\omega 6$ e do não essencial $\omega 9$ na cicatrização de feridas cutâneas induzidas cirurgicamente. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Uberlândia, Minas Gerais, 2003.

CARLINI,E.A. Pesquisa com plantas brasileiras usadas em medicina popular. **AMB Revista da Associação Médica Brasileira**, v.29, n.6, p.109-110, 1983.

CARVALHO, P.S.P.; TAGLIAVINI, D.G.; TAGLIAVINI, R.L. Cicatrização cutânea após aplicação tópica de creme de calêndula e da associação de confrei, própolis e mel em feridas infectadas; estudo clínico e histológico em ratos. **Revista de Ciência Biomédica**, v.12, p.39-50, 1991.

CARVALHO, P.T.C. Análise da cicatrização de lesões cutâneas através da espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos. Dissertação

(Mestrado)- Área interunidades em Bioengenharia da EESC/FMRP/IQSC- Universidade de São Paulo, 2002.

CONASENS. **Política Nacional de Medicina e Práticas Complementares PMNPC, Brasília fevereiro de 2005.** Disponível em: www.conasens.org.br. Acesso em 5 de jun. de 2005.

CONCEIÇÃO, L.G.; LOURES, F.L.; CIEMENTE, J.T.; FABRIS, V.E. Biópsia e histopatologia da pele: um valioso recurso diagnóstico na dermatologia – revisão – parte 1. **Clínica Veterinária**, v.9, n.51, p.36-44, 2004.

CORREA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v.3, p.370-374, 1985.

CRAVEIRO, A.A.; SILVEIRA, E.R.; Sonderianin a furanoid diterpene from *Croton sonderianus* Muell. **Phytochemistry**, v.20, n.4, p.852-854, 1981.

CRUVINEL, S.S. Efeitos da sulfadiazina de prata em feridas cirúrgicas experimentalmente induzidas em camundongos isogênicos BALB/C : aspectos morfológicos, imunológicos e hematológicos. Uberlândia, 2000. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

DE BRUYNE, T; PIETERS, L.; DEELSTRA, H.; VLIETINCK, A.J. Condensed vegetable tannins: biodiversity in structure and biological activities. **Biochemistry and Systematic Ecology**, n.27, p.445-459, 1999.

DESMOLIERE, A.; REDARD, M.; DARBY, I.; GABBIANI, G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. **American Journal of Pathology**, v.146, n.1, p.56-66, 1995.

Di STASI. **Plantas Medicinais: Arte e Ciência. Um guia de estudo interdisciplinar.** Editora UNESP- São Paulo- Editora da Universidade Estadual Paulista , 1996.

DORNELES, D.; WOUK, A.F.; PONTAROLO, R.; OLIVEIRA, A.B. Efeito de *Aloe vera Linne* sobre a cicatrização de feridas de pele em coelhos. **Visão Acadêmica**, v.4, n.1, p.39-46, 2003.

EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; GONÇALVES, G.F.; BELETTI, M.E.; SILVA, L.A.F.; FIORAVANTI, M.C.S.; CHAVES, N.S.T.; BOMBONATO, P.P.; OGATA, A.S. Aspectos morfológicos, morfométricos e histológicos da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*). **Veterinária Notícias**, v.4, n.1, p.77-82, 1998.

FARKAS, L. Active principles of plants of traditional medicine as models of new drugs. **Journal of Ethnopharmacology**, v.2, n.2, p.145-148, 1980.

FERNANDES, A.V. Efeitos do uso tópico da *Calendula officinalis* na cicatrização de feridas em mucosa palatina: estudo histológico em ratos. Dissertação (mestrado). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba, 2003.

GAMELLI, R.L.; HEBERT, J.C.; FOSTER, R.S. Effect of burn injury on granulocyte and macrophage production. **Journal of Trauma**, v.25, n.7, p.615-619, 1985.

GIORGI, R. Effects of *Croton zehnteneri* aqueous extracts on some cholinergic and dopaminergic related behaviours of laboratory rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v.34, n.1, p.89-193, 1991.

GONZÁLEZ, R.P.; LEYVA, A.; MELO, R.A.B.; MOREIRA, R.D.M.; PESSOA, C.; FARIAS, R.F.; MORAES, M.O. Método para estudo em vivo da angiogênese: indução de neovascularização em córnea de coelho. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.15, n.3, p.168-173, 2000.

GURGEL, L.A.; SILVA, R.M.; SANTOS, F.A.; MARTINS, D.T.; MATOS, P.O.; RAO,V.S. Studies on the antidiarrhoeal effect of dragon's blood from *Croton urucurana*. **Phytoterapy Research**, v.15, n.4, p.319-322, 2001.

HASLAN, E.; CAI, Y. Plant polyphenols (vegetable tannins gallic acid metabolism). **Natural Products Report**, v.8, p.41-46, 1994.

HASLAN, E. Natural polyphenols (vegetables tannins) as drugs and medicines; possible modes of action. **Journal of Natural Products**, v.59, p.205-215, 1996.

HATTORI, M.; KUSUMOTO, L.T.; NAMBA, T.; ISHIGAMI, T.; HARA.Y. Effect of tea polyphenols on glucan synthesis by glucosyl transferase from *Streptococcus mutans*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.38, p.717-720, 1993.

HIRUMA, L.C.A. ; GRACIOSO, J.S.; BIGHETTI, E.J.; GRASSI, K. D. M.; NUNES, D.S.; BRITO, A.R. Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara Benth*, on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. **Phytomedicine**, v.9, n.6, p.523-529, 2002.

HUNT, T.K. **Cicatrização de feridas** . In_____DUMPHY, J.E e WAY, L.W. Diagnóstico e tratamento de feridas. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. Cap.10, p.99-112.

JAMACARU, F.V.F.; FECHINE JÚNIOR, J.U.; MORAES FILHO, M.O. Modelo de angiogênese inflamatória em córnea de coelho induzida pela cauterização alcalina pontual. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.20, n.1, p.64-73, 2005.

JOHNSTON, D.E. The processes in wound healing. **Journal of American Medical Association**, v.34, n.13, p.186-188, 1990.

KAMBOJ, V.P. A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. **Journal of Medicine Research**, v.4, n.1, p.336-355, 1988.

KING, L.G. What does epidermal growth factor do and how does it do it? **Investigation Dermatology**, v.84, n.3, p.165-167, 1985.

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

LOPEZ, H.S.; CAMBERROS, L.O.; OCAMPO, A.A. Evaluacion comparativa de la mezcla propoleo zabila com cicatrizantes comerciales. **Veterinária México**, v.20, n.4, p. 407-414, 1989.

LORENZI,H.; MATOS, F.J.A. **Plantas Medicinais no Brasil – Nativas e Exóticas**. Nova Odessa, São Pulo: Instituto Plantarun, 2002, 512p.

LUNA, L.G. **Manual of histologic stanning methods of the armed forces institute of pathology**. 3 ed. New York: Mc Grav Hill, 1968. 238p.

LUSTER, A.D. Chemokines chemotactic cytokines that mediate inflammation. **The New England Journal of Medicine**, v.338, n.7, p.436-444, 1998.

MACRAE, W.D.; TOWERS, G.H.N. Biological activities of lignans. **Phytochemistry**, v.23, n.6, p.1207-1220, 1984.

MAHESH, S. Comparison of anti-inflammatory activity of diclofenac sodium with leaf essential oil of *Hyptis suaveolens* point. **The Antiseptic**, v.98, n.3, p.90-92, 2001.

MALE, D.Cell migration and inflammation. In: ROITT, J. ; BROSTOFF, J.; MALE,D. (ed). **Immunology**. 5 th ed. London: Mosby, p.62-68, 1998.

MARINI-BETTOLO, G.B. Presents aspects of the use of plants in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology** , v.2, n.1, p.5-7, 1980.

MARTIN, P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. **Science**, v.276, p.75-81, 1997.

MASSANET, G.M.; PANDO, E.; ZUBIA, E. Lignans: a review. **Fitoterapia**, v.60, n.6, p.3-35, 1989.

MATERA, J.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C.; ROMAN, M.L. Ensaio de avaliação de eficácia e exeqüibilidade de uso do creme ou gaze impregnada com *Triticum vulgare* em feridas cutâneas. **Vet News**, v.2, n.8, p.8-11, 2002.

MATSUSE, I.T.; LIM, Y.A.; HATTORY, M.; CORREA, M.; GUPTA, M.P. A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes. **Journal of Ethnopharmacology**, v.64, n.1, p.15-22, 1998.

MEDEIROS, C.A.; DANTAS FILHO, A.M.; ROCHA, K.F.B.; AZEVEDO, I.M.; MACEDO, F.Y.B. Ação do fator de crescimento de fibroblasto básico na cicatrização da aponeurose abdominal de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.18, n.1, p.5-9, 2005.

MELO, G.B de.; SILVA, R.L.; ANTONIOLLI, A.R.; MELO, V.A.; LIMA, S.O. ; SILVA, P.M.; SILVA, O.C. Efeitos do extrato aquoso da *Hyptis pectinata* sobre a regeneração hepática após hepatectomia parcial de 70%. Resultados preliminares. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.16, n.1, p.1-5, 2001.

MELLO, J.F. Plants in traditional medicine in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.2, n.1, 49-55, 1980.

MILO, B.; RISCO, E.; VILA, R.; JELESIAS, J.; CANIGUERAL, S. Characterization of a Fucoarabinogalactan, the main polysaccharide from the gum exsudate of *Croton urucurana*. **Journal of Natural Products**, v.65, n.8, p.1143-1146, 2002.

MOREL, I.; LESCOAT, G.; COGREL, P.; SERGENT, O.; PASDEULOP, N.; BRISSOT, P.; CILLARD, P.; CILLAR, J. Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. **Biochemical Pharmacology**, v.45. p.13-4, 1993.

NAKAHARA, K.; KAWABATA, S.; ONO, H.; OGURA, K.; TANAKA, T.; OOSHIMA, T.; HAMADA, S. Inhibitory effect of oolong tea polyphenols on glycosyltransferases of mutants *Streptococcus*. **Applied Environmental Microbiology**, v.59, p.968-973, 2003.

NOGUEIRA, R.M.B.; KITAMURA, E.A.; AGUIAR, O.M. Estudo clínico da reparação tecidual de feridas cutâneas de cães tratados com papaína e collagenase. **Nosso Clínico**, v.08, n.43, p.25-28, jan-fev, 2005.

OKUNGI, C.O.; IWE, M.M. Control of Schistosomiasis using Nigerian medicinal plants as molluscicides. **Internal Journal Crude and Drug Research**, v.26, n.4, p.246-252, 1988.

OLIVEIRA, C.M.A.; SILVA, M.R.R.; KATO, L.; SILVA, C.C.; FERREIRA, H.D.; SOUZA, L.K.H. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Hyptis ovalifolia* Benth (*Lamiaceae*). **Journal Brazilian Chemical Society**, v.15, n.5, p.756-759, 2004.

OLIVEIRA, M.J.; CAMPOS, J.P.F. ; OLIVEIRA, C.B.A.; SANTOS, M.R.; SOUZA, S.C.S.; SERAPHIN, J.C.; FERRI, H.P. Influence of growth phase on the essential oil composition of *Hyptis suaveolens*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v.33, n.3, p.275-285, 2005.

PAIM, S.P.; MAFRA, C.A.; TOSTES, R.O.G. Uso tópico do açúcar em feridas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.1, n.2, p.88-90, 1991.

PANDEY, V.N.; DUBEY, N.K. Antifungal potential of leaves and essential oils from higher plants against soil phytopathogens. **Soil Biology and Biochemistry**, v.26, n.10, p.1417-1421, 1994.

PERES, M.T.L.P.; MONACHE, F.D.; CRUZ, A.B.; PIZZOLATTI, M.G.; YUNES, R. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.56, n.3, p.223-226, 1997.

PERES, M.T.L.P.; MONACHE, F.D.; PIZZOLATTI, M.G.; SANTOS, A.R.S.; BEIRITH, A.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A. Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmaco-chemical criteria used in their isolation. **Phytotherapy Research**, v.12, n.3, p. 209-211, 1998.

PERRY, N.B.; FOSTER, L.M. Antiviral and antifungal flavonoids, plus a triterpene from *Hebe cupressoides* . **Planta Medicinal**, v.60, p.491-492, 1994.

PIETERS, L. Isolation of dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (*Croton* sp) as an inhibitor of cell proliferation. **Journal Natural Products**, v.56, n.6, p.889-906, 1993.

PRATA, M.B.; HADDAD, C.M.; GOLDENBERG, S.; SIMÕES, M.J.; MOURA, L.A.R.; TRABULSI, L.R. Uso tópico de açúcar em ferida cutânea - estudo experimental em rato. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.3, p.43-48, 1998.

PROBST, W.C. Cicatrização de feridas e regeneração de tecidos específicos. In: ____SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. v.1, cap.4, p.66-78.

ROJAS, A.; HERNADEZ, L.; MIRANDA, R.P.; MATA, R. Screening for antimicrobial activity of crude drug extracts and pure natural products from Mexican medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.35, n.3, p.275-283, 1992.

SAGE, H. Collagens of basement membranes. **Journal of Investigation Dermatology**, v.79, n.1, p.515-595, 1982.

SAMPAIO, I.B.M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo Horizonte: Fundação de ensino e pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 1998, 221p.

SALUJA, A.K.; SANTINI, D.D. Pharmacological investigation of the unsaponifiable matter of *Hyptis suaveolens*. **Fitoterapia**, v.64, n.1, p.3-6, 1993.

SANTOS, S.C.; WESLEY, F.C.; RIBEIRO, J.P.; GUIMARÃES, D.O.; FERRI, P.H.; FERREIRA, H.D.; SERAPHIN, J.C. Tannin composition of barbatimão species. **Fitoterapia**, v.73, n.4, p.292-299, 2002.

SANCHES NETO, R.; BARONE, B.; TEVES, D.C.; SIMÕES, M.J.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.8, n.1, p.18-23, 1993.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, v.30, p.3875-3883, 1991.

SCAVONE, O.; GRECCHI, R.; PANIZZA, S.; SOUZA, S.R.A.P. Guaçatonga (*Casearia sylvestris swartz*): aspectos botânicos da planta, ensaios fitoquímicos e propriedades cicatrizantes da folha. **Anais de Farmacologia e Química**, v.19, n.1, p.73-81, 1979.

SHIMIZU, B. J. Análise fitoquímica do Barbatimão (*Stryphonodendron poliphyllum*) e sua utilização no tratamento tópico de feridas cutâneas de camundongos-estudo experimental. Minas Gerais: Universidade Federal de Uberlândia, 2002. 24p. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia).

SIMÕES, C.M.O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2001. 883p.

SILVA, G. A.; GONÇALVES, M.I.; BACCHI, E.M. Taspina um alcalóide cicatrizante, isolado do látex de *Croton urucurana Baill*, resumo presente em