



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA - DOUTORADO
REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA - RENORBIO

AVALIAÇÃO DO EFEITO CICATRIZANTE de *Euphorbia tirucalli*

EULER NICOLAU SAUAIA FILHO

ORIENTADOR: ALLAN KARDEC DUAILIBE BARROS FILHO
CO-ORIENTADOR: ORLANDO JOSÉ DOS SANTOS

São Luis-MA
2018

EULER NICOLAU SAUAIA FILHO

AVALIAÇÃO DO EFEITO CICATRIZANTE de *Euphorbia tirucalli*

Tese apresentada à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - RENORBIO, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de doutor em Biotecnologia

Orientador: **Prof. Dr. Allan Kardec Duailibe Barros Filho.**

Co-Orientador: **Prof. Dr. Orlando José dos Santos.**

São Luís

2018



Universidade Federal do Maranhão
Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária – 65080-805 São Luís-MA
Telefone (98) 3272- 9531 E-mail: renorbio@ufma.br
Homepage: <http://www.renorbio.org.br>

FOLHA APROVAÇÃO DEFESA DE TESE

ALUNO: Euler Nicolau Sauaia Filho

TÍTULO DO PROJETO: “AVALIAÇÃO DO EFEITO CICATRIZANTE de *euphorbia tirucalli*”.

PROFESSOR ORIENTADOR: Allan Kardec Duailibe Barros Filho

BANCA EXAMINADORA:

CONCEITO

ASSINATURA

Prof. Dr. Allan Kardec Duailibe Barros Filho – UFMA
(Presidente)

Prof. Dr. Antonio Carlos Romão Borges – UFMA
(Titular)

Prof. Dr. Vicente Ferrer Pinheiro Neto – CEUMA
(Titular)

Prof. Dr. Sebastião Barreto de Brito Filho - UFMA
(Titular)

Prof^a. Dr^a. Maria Jacqueline Silva Ribeiro – CEUMA
(Titular)

DATA DA APROVAÇÃO: 11 de maio de 2018.

HORÁRIO: 08:00h.

LOCAL: Prédio do CCET - UFMA.

``Passava os dias ali, quieto, no meio das coisas miúdas. E me encantei``

Manoel de Barros

AGRADECIMENTOS

Aos meu pai, Euler Nicolau Sauaia, pela humanidade e sensibilidade pelo mundo.

A minha mãe, Nora Ney Santos Sauaia, fonte permanente de otimismo e alegria.

A minha irmã, Cleres Helena Santos Sauaia, pela perseverança e por dividir comigo a tarefa de escutar e cuidar de pessoas.

A minha herança árabe, que me ensinou o que é família, união e disciplina.

A todos os meus familiares e amigos, pela força e incentivo.

Ao. Prof. Allan Kardec, pela oportunidade e confiança.

Ao. Prof. Orlando Santos, meu tio e amigo, exemplo de paciência, ética e profissionalismo.

Ao amigo Jurandy Filho (irmão que a vida me deu de presente), pela amizade durante toda jornada ao longo da vida.

Ao amigo Marcio Oliveira, pelas nossas conversas de como melhorar onde vivemos e por me fazer acreditar que tem um mundo muito maior para se conhecer.

À amiga Gisele Cutrim, pela incansável parceria e auxílio nessa nossa jornada.

Aos amigos Prof. Fausto Lucena e Prof. André Cavalcante pela defesa e entusiasmo na vida de docente e na arte de ser pesquisador.

Ao Prof. Marcos Bispo, pela disponibilidade e auxílio durante a pesquisa.

A todos os companheiros da pós-graduação;

À Universidade Federal do Maranhão, por ser o berço da minha formação médica e da minha formação como pesquisador.

À Universidade Estadual do Ceará, à LACEMA, ao LPN pelo fundamental apoio para realização desta pós-graduação.

Ao PIB - Laboratório de Processamento da Informação Biológica, por ter sido meu lar durante toda a iniciação científica e pós-graduação e pela incansável busca pelo crescimento através da ciência.

Aos meus pacientes que me mostraram o tanto que é importante a valorização da vida e a felicidade nas pequenas coisas. Esses que me fazem crer que podemos transformar através do conhecimento e gentileza.

Aos membros da banca avaliadora pelas observações e sugestões necessárias para a pesquisa

À todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

Parabéns, vocês foram fundamentais para realização deste projeto.

RESUMO

Introdução: A utilização de plantas na prevenção e no tratamento de doenças é prática milenar. O aveloz (*Euphorbia tirucalli*) é uma planta originária da África, largamente distribuída nos países tropicais, África e Ásia. O vegetal exsuda em grande quantidade um látex branco, acre e cáustico utilizado como emético e anti-sifilítico, sendo geralmente empregado entre os nativos da Índia como purgativo e, quando, aplicado externamente para tratamento de reumatismo, nevralgia, verrugas. Além de tais atividades, serve ainda como anti-bacteriano, moluscicida, anti-herpético e anti-mutagênico. **Objetivo:** Avaliar o efeito cicatrizante da *euphorbia tirucalli* **Métodos:** Foram utilizados 90 ratos (*Rattus norvegicus* albinus, *Rodentia mammalia*), da linhagem Wistar, machos, com peso variando entre 140 e 200g. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 6 grupos de 15 ratos. O primeiro foi chamado Grupo Aveloz Bruto (GAB), Grupo Aveloz Metanólico (GAM) Grupo Aveloz Aquoso (GAA) Grupo Aveloz Hexânico (GAH) Grupo Aveloz Clorofórmio (GAC) e o Grupo Controle (GC). Os grupos foram divididos em 3 subgrupos de 5 animais assim denominados: subgrupo 3, 7 e 14 de acordo com os dias de morte (3, 7 e 14 dias. Os animais de cada grupo foram tratados com suspensão do extrato ou fração do grupo correspondente. Foi avaliado a evolução clínica da lesão por meio da observação macroscópica e histopatológica. **Resultados:** Na análise macroscópica, houve diferença estatisticamente significativa no GAA no 14º DPO . Houve melhor cicatrização nos GAA e GAB em relação ao GC, quanto a presença de células polimorfonucleares, células mononucleares e fibras colágenas no 7º DPO; O GAA apresentou maior predomínio de colágeno maduro em relação aos demais grupos. **Conclusão:** Nas condições em que foi realizado o presente estudo, o extrato bruto de *euphorbia tirucalli* e a fração aquosa provocaram uma aceleração no processo de cicatrização da pele lesionada dos subgrupos de 14 dias de pós-operatório.

Palavras chave: Cicatrização, Aveloz, *Euphorbia tirucalli*

ABSTRACT

Introduction: The use of plants in the prevention and treatment of diseases is an ancient practice. Aveloz (*euphorbia tirucalli*) is a plant native to Africa, widely distributed in tropical countries, Africa and Asia. The vegetable exudes in large quantity a white, acrid and caustic latex used as emetic and anti-syphilitic, being generally used among the natives of India as a purgative and, when applied externally for the treatment of rheumatism, neuralgia, warts. In addition to such activities, it also serves as anti-bacterial, molucicidal, anti-herpetic and anti-mutagenic. **Objective:** To evaluate the healing effect of *euphorbia tirucalli*. **Methods:** Ninety male rats (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*) weighing between 140 and 200g were used. The animals were randomly assigned to 6 groups of 15 rats. The first will be called rupo Aveloz Bruto (GAB), Grupo Aveloz Metanólico (GAM) Grupo Aveloz Aquoso (GAA) Grupo Aveloz Hexanico (GAH) Grupo Aveloz Clorofórmio (GAC) e o Grupo Controle (GC). The groups were divided into 3 subgroups of 5 animals so-called: subgroup 3, 7 and 14 according to the days of death (3, 7 and 14 days. Animals in each group will be treated with solution of isolated compound from the corresponding group. The animals of each group were treated with solution of compound isolated from the corresponding group. The diameter of the lesion was evaluated daily and a histopathological study was carried out. **Results:** In the macroscopic analysis, there was a statistically significant difference in the GAA in the 14th DPO. There was better healing in GAA and GAB in relation to GC, as the presence of polymorphonuclear cells, mononuclear cells and collagen fibers in the 7th DPO; GAA presented a higher prevalence of mature collagen in relation to the other groups. **Conclusion:** Under the present study conditions, the crude extract of *euphorbia tirucalli* and the aqueous fraction caused an acceleration in the healing process of the injured skin of the 14-day postoperative subgroups.

Key words: Healing, Aveloz, *Euphorbia tirucalli*

LISTA DE TABELAS E QUADROS

QUADRO 1 - ARTIGOS RELACIONADOS AS EFEITOS TERAPÊUTICOS DA <i>Euphorbia tirucalli</i>	21
TABELA 1 - PRESENÇA DE HEMORRAGIA E EXSUDATO.....	31
TABELA 2 - ANÁLISE DAS CROSTAS INTERGRUPOS.....	32
TABELA 3 - ANÁLISE DAS CROSTAS INTRAGRUPOS.....	33
TABELA 4 - PRESENÇA DE REEPTELIZAÇÃO INTERGRUPOS.....	33
TABELA 5 - PRESENÇA DE REEPTELIZAÇÃO INTRAGRUPOS.....	33
TABELA 6 - ANÁLISE DAS ÁREAS MÉDIAS (cm ²) INTERGRUPOS	34
TABELA 7 - ANÁLISE DAS ÁREAS MÉDIAS (cm ²) INTRAGRUPOS.....	34
TABELA 8 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTERGRUPOS - 3 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS.....	35
TABELA 9 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTERGRUPOS - 7 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS.....	36
TABELA 10 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTERGRUPOS - 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS.....	36
TABELA 11 - ANÁLISE DOS COLÁGENOS INTERGRUPOS.....	37
TABELA 12 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS - GC - 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS.....	38
TABELA 13 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS - GAB - 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS.....	38
TABELA 14 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS - GAH - 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS ...	39
TABELA 15 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS - GAA - 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS.....	39
TABELA 16 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS - GAM - 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS...40	
TABELA 17 - COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS - GACL- 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS...40	
TABELA 18 - ANÁLISE DOS COLÁGENOS INTRAGRUPOS.....	41

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - <i>Euphorbia tirucalli</i>	26
FIGURA 2 - DEMARCADOR(<i>PUNCH</i>) METÁLICO	26
FIGURA 3 - MARCAÇÃO DA PELE.....	26
FIGURA 4 - RETIRADA DA PELE NO DORSO DO RATO.....	26
FIGURA 5 - APLICAÇÃO DO EXTRATO NA FERIDA OPERATÓRIA.....	26
FIGURA 6 - ANIMAL DO GAB14 - CROSTA TOTAL.....	32
FIGURA 7 - ANIMAL DO GAA14- CROSTA TOTAL	32
FIGURA 8 - COLÁGENO TIPO I.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANOVA	- Análise de Variância
DPO	- Dia Pós-Operatório
GC	- Grupo Controle
GA	- Grupo Aveloz Bruto
GAM	- Grupo Aveloz Metanólico
GAA	- Grupo Aveloz Aguoso
GAH	- Grupo Aveloz Hexânico
GAC	- Grupo Aveloz Clorofórmio
HE	- Hematoxilina-Eosina
LACEMA	- Laboratório de Cirurgia Experimental do Maranhão
LPN	- Laboratório Produtos Naturais
PR	- Picrosirius Red
PIB	- Laboratorio de Processamento da Informação Biologica
SBCAL	- Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório
TM	- Tricômico de Masson
UFMA	- Universidade Federal do Maranhão
UECE	- Universidade Estadual do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 REPARAÇÃO TECIDUAL EM RATOS.....	16
2.2 <i>Euphorbia tirucalli</i> lineu.....	17
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1 PREPARO DO EXTRATO.....	23
3.1.1 AVELOZ (<i>euphorbia tirucalli</i>).....	23
3.2 AMOSTRA DO ANIMAIS.....	24
3.3 AMBIENTAÇÃO.....	24
3.4 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO	24
3.5 PRÉ-OPERATÓRIO.....	24
3.6 ANESTESIA.....	25
3.7 TÉCNICA OPERATÓRIA	25
3.8 RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA	26
3.9 PÓS-OPERATÓRIO	27
3.10 APLICAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA DOS EXTRATOS.....	27
3.11 MORTE DOS ANIMAIS.....	27
3.12 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA	27
3.13 PLANIMETRIA DIGITAL.....	28
3.14 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA (HISTOLÓGICA).....	28
3.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
4 RESULTADOS.....	31
4.1 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA.....	31
4.2 PLANIMETRIA DIGITAL.....	34
4.3 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA.....	35
5 DISCUSSÃO.....	42
5.1 ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL E FITOTERÁPICO.....	42
5.2 ANÁLISE MACROSCÓPICA.....	43
5.3 PLANIMETRIA DIGITAL.....	45
5.4 ANÁLISE MICROSCÓPICA (HISTOLÓGICA).....	46
5.5 AVALIAÇÃO DO COLÁGENO JOVEM E MADURO (PICROSIRIUS RED).....	48

6 CONCLUSÃO.....49

6.1 PERSPECTIVAS.....50

REFERÊNCIAS.....51

APÊNDICES.....60

1 - INTRODUÇÃO

O Brasil é considerado o país de maior biodiversidade do planeta devido a sua dimensão continental e a grande variação geomorfológica e climática. Estima-se que, até o presente momento, tenham sido registradas no Brasil cerca de 200 mil espécies dos mais diversos reinos. Com base nos grupos taxonômicos conhecidos, é provável que o país possui cerca de 13,6% das espécies do mundo. Entre os elementos que constituem essa biodiversidade, estão as plantas e várias dessas são utilizadas para fins medicinais em comunidades, como remédios caseiros ou utilizada como matéria-prima para fabricação de fitoterápicos e outros medicamentos (VEIGA, 2005).

Considera-se como planta medicinal aquela que administrada sob qualquer forma e por alguma via exerça algum tipo de ação farmacológica. As plantas podem ser classificadas de acordo com sua ordem de importância, iniciando-se pelas plantas empregadas diretamente na terapêutica, seguidas daquelas que constituem matéria-prima para manipulação e, por último, as empregadas na indústria para obtenção de princípios ativos (CECHINLEL FILHO, 1998).

As plantas medicinais têm sido utilizadas tradicionalmente para o tratamento de várias enfermidades. O emprego de plantas tem sido muito pesquisado, incluindo a ação antimicrobiana, ação na coagulação e efeito reparador e cicatrizante em diversos órgãos, entre eles, a pele. A maior parte dos dados, quanto ao uso dessas espécies vegetais, ainda é empírico. A maioria dessas plantas é utilizada com base no conhecimento popular, observando-se a carência do conhecimento científico de suas propriedades farmacológicas e toxicológicas.(VARRICCHIO, 2008).

Levando em consideração que o Brasil apresenta doenças endêmicas, uma grande população e uma flora exuberante, os estudos para o desenvolvimento de fármacos a partir de plantas é um campo promissor.(LIMA, 2013). Dessa forma as pesquisas devem apresentar modelos adequados de experimentação para validação dos efeitos farmacológicos e conhecimento específico sobre a atividade biológica e comprovação de sua eficácia. (MATOS, 1996).

Pertencente a essa flora temos e bem adaptada ao meio ambiente a *Euphorbia tirucalli* que é uma planta pertencente à família das euphorbiáceas. Essa planta produz um látex que é conhecido por ter propriedades das mais diversas: antiescorpiônica e ofídica, purgativo, (quando ingerido em alta concentração), expectorante antiinflamatório, antiespasmódico, ação antimicrobiana e antineoplásico (VARRICCHIO, 2008) (TOFANELLI; SILVA, 2011).

Assim, baseado na importância e aplicações populares, a *Euphorbia tirucalli* carece de pesquisas que esclareçam sua composição, ação farmacológica e medicinal, sendo necessário a proposição de estudos sob os efeitos dos extratos e frações e sua ação farmacológica .

2 - OBJETIVOS

Avaliar o efeito do extrato bruto e frações de ***Euphorbia tirucalli*** no processo de cicatrização tecidual de lesões induzidas na pele de ratos:

- a) Analisar macroscopicamente os parâmetros clínicos das lesões;
- b) Analisar microscopicamente os parâmetros histológicos das lesões;

3 - REVISÃO DE LITERATURA

3.1- REPARAÇÃO TECIDUAL EM RATOS

A cicatrização de ferida cirúrgica ou sitio cirúrgico incisional é um fenômeno químico, físico e biológico que ocorre logo após a lesão e que diferencia em lesões fechadas e abertas. Quando são fechadas e há aproximação dos bordos é chamada de primeira intenção, e as abertas, de segunda intenção, pois o fechamento ocorre por tecido de granulação, reepitelização e cicatrização (VICENTINI; PINTO NETO; LANE, 1996) (CARRICO, 1984)(CORSI, 1994).

Sanchez Neto (1993) estudou os aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas na pele de ratos com e sem tratamento com solução de papaína (*Carica papaya*). Avaliaram os resultados nos dias 3, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Não encontraram diferenças significantes entre os dois grupos no 3º dia de pós-operatório (DPO), porém, após este período, observaram que o grupo tratado com papaína apresentava maior quantidade de fibroblastos, de fibras colágenas e tecido de granulação mais desenvolvido. Concluíram que a papaína possui importante efeito na reparação tecidual em pele de ratos, atuando nas fases inicial e de fibroplasia do processo de cicatrização das feridas.

Oliveira *et al.* (2000) utilizaram 48 ratas Wistar distribuídas em dois grupos (A e B). Foram preparadas quatro formulações, sendo A1 o sumo de folhas de confrei (*Symphytum officinale*) em água destilada; A2 água destilada; B1 gel de natrosol com confrei a 0,003%; B2 com gel natrosol. Foram feitas duas feridas simétricas de 1x1 cm na região dorsocostal de cada animal e foram aplicadas as soluções de forma que os animais do grupo A recebiam as soluções A1 e A2 e os animais do grupo B recebiam B1 e B2, diariamente por 18 dias. O objetivo foi mensurar o grau de contração das feridas nos diferentes tratamentos. Foi demonstrado que as formulações de *Symphytum officinale* não apresentaram efeito superior na cicatrização diante das concentrações utilizadas no experimento. No entanto, o gel de natrosol, contendo ou não extrato de confrei, mostrou resultados superiores aos da água destilada.

Sérvio *et al.* (2011) avaliaram o efeito do mastruz (*Chenopodium ambrosioides*) na cicatrização em pele de ratos. Utilizaram 45 ratos Wistar distribuídos em três grupos. Os animais foram submetidos a lesões na região dorsocostal e tratados. No primeiro grupo utilizaram solução salina a 0,9% na área da lesão, no segundo grupo, aplicaram extrato de mastruz e no terceiro grupo utilizaram extrato do mastruz seguido da colocação de um curativo com gaze estéril, recobrindo a área da lesão operatória. Evidenciaram que o extrato aquoso do mastruz favoreceu a cicatrização em feridas abertas na pele de ratos.

Janning, Albuquerque e Barauna (2011) avaliaram o efeito do extrato hidroalcoólico da jasmin-cata-vento (*Tabernaemontana catharinensis*) na cicatrização de pele de ratos. Utilizaram doze ratos Wistar distribuídos em três grupos com quatro animais. Todos os animais foram submetidos à incisões na região dorsocostal e, em seguida, tratados com solução salina a 0,9%, extrato hidroalcoólico de *Tabernaemontana catharinensis* e com Bepantol® (Dexpantenol) respectivamente, em uso tópico por sete dias. Evidenciaram que a planta possui efeito positivo na cicatrização em pele de ratos.

Sauaia Filho *et al.* (2013) estudaram a cicatrização em feridas induzidas em ratos tratados com o extrato bruto de aveloz (*Euphorbia tirucalli*) e controle com soro fisiológico. Os resultados mostraram apenas a proliferação fibroblástica que foi evidenciada no 14º dia.

3.2 - *euphorbia tirucalli* lineu

No Brasil, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, diversas plantas são utilizadas com fins curativos, especialmente de forma complementar aos medicamentos alopáticos. Contudo, ainda carecem de estudos que comprovem suas reais propriedades farmacológicas (SIMÕES, 1989). A aplicação de fitoterápicos na área de cicatrização está sendo amplamente avaliada em novos estudos experimentais (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998).

A *Euphorbia tirucalli* L. pertence à família Euphorbiaceae. Essa família é representada por formas extraordinariamente diversas, existindo desde ervas, arbustos e árvores até plantas trepadeiras e cactiformes. Seu nome vem do gênero Euphorbia de Linneu, dado em homenagem a seu amigo, Euphorbus, médico do Rei Juba da Mauritânia

(ANGELY, 1958).

A *Euphorbia tirucalli* L. pelo sistema binominal pertence à seguinte classificação:

Reino: Plantae.

Filo: Magnoliophyta.

Classe: Magnoliopsida

Ordem: Malpighiales.

Família: *Euphorbiaceae*.

Gênero: *Euphorbia*.

Espécie: *E. tirucalli*

FIGURA 1 - *Euphorbia tirucalli*



A *Euphorbia tirucalli*, uma das 8.000 espécies dentro da família *Euphorbiaceae*, é um arbusto ou uma pequena árvore, de tronco ereto, cilíndrico, bem ramificado de coloração verde com folhas pequenas e esparsas que aparecem apenas no início de seu desenvolvimento, pequenas flores terminais femininas e masculinas e fruto encapsulado contendo três sementes ovóides. O caule e os galhos de *Euphorbia tirucalli* são perfundidos por um látex, branco e espesso. Pode crescer de 4 a 12 m de altura e cerca de 15 a 20 cm de diâmetro (ANGELY, 1958). De acordo com Gurib-Fakim (2008 *apud* MWINE, 2011) a planta se originou a partir da África Oriental tropical e é endêmica em países como Angola, Eritreia, Etiópia, Quênia, Malásia, Ilhas Maurício, Ruanda, Senegal, Sudão, Tanzânia, Uganda e Zanzibar. O mesmo autor afirma que a árvore é amplamente distribuída no sul da Europa, Ásia e Américas. Devido ao seu aspecto, possui diversos

nomes variando de lugar para lugar: aveloz, avelós, árvore-lápis, pau-pelado, coroa-de-cristo, cachorro-pelado ou graveto-do-diabo (MWINE, 2011).

Conhecida popularmente como aveloz, árvore do lápis, cachorro pelado, cega-olho, dedo do diabo, gaiolinha, espinho italiano, entre outros, esta planta nativa da África, foi trazida ao Brasil em 1982 tendo grande utilização como planta ornamental, cerca viva e proteção contra invasores. Adaptou-se nas regiões de clima quente, especialmente no Norte e Nordeste do país, por onde se propagou (BRAGA, 1976; DUKE, 1987)

A presença do látex no caule e folhas poderia explicar desde a sua baixa predação por herbívoros, até seus aspectos medicinais, passando por resistência às pragas e pesticidas (característica tóxica). O látex em contato com a pele é corrosivo podendo provocar lesões, prurido, edema, queimaduras e até necrose dos tecidos. Ao contato com os olhos provoca edema, ardência, visão borrada e se a vítima não tiver pronto atendimento médico as lesões podem evoluir até o destruímento da córnea provocando cegueira permanente. Quando ingerido, o látex pode causar vômitos, diarreias e hemorragias por irritação da mucosa gástrica (KHAN 1988).

Popularmente o látex é conhecido por possuir propriedade antiescorpiônica e antiofídica, purgativo, (quando ingerido em alta concentração), antiinflamatórios, antiespasmódico, antibacteriano, antiviral, expectorante, fungicida, antineoplásico, tratamento de verrugas, por uso tópico (SANTOS, 2013). Na Índia, a e. *tirucalli* é uma planta comum na maioria dos lares e tradicionalmente usada no tratamento de asma, hidropsia, hanseníase, enfermidades biliares, leucorréia, dispepsia, icterícia, cólicas, tumores (MWINE 2011).

No Brasil é utilizada empiricamente pela população, o que despertou o interesse dos cientistas sobre seus efeitos curativos. Em 1968 o médico nordestino Lauro Neiva utilizou o látex diluído em água (6 gotas em 2 litros tomados em três dias) em seus pacientes como adjuvante no tratamento de diversos males como câncer e doença de chagas obtendo êxito, o que levou-o a realizar esta prática por vários anos. Posteriormente escreveu o livro denominado “A cura do câncer pelo Avelóz”. (VARRICCHIO, 2008). A planta tem sido utilizada e documentada também dentro do campo da homeopatia, onde diluições de aveloz tem sido utilizadas como terapia complementar em diversas ocasiões, incluindo tratamentos de neoplasias,

imunodeficiências relacionadas a vírus. Algumas propriedades biológicas de *E. tirucalli* foram confirmadas como por exemplo larvicida, moluscicida, bactericida e anti-herpes. (VARRICCHIO, 2008)Essas atividades podem estar relacionadas com a presença de fitosteróis e terpenos (SAUAIA FILHO, 2013). Algumas pesquisas foram desenvolvidas para avaliar os efeitos terapêuticos do Aveloz (QUADRO 1)

Quando se trata de neoplasias, as informações são contraditórias: ao mesmo tempo aparece como utilizada contra o câncer (epiteliomas, sarcomas, etc.), bem como pró-cancerígeno (linfoma de Burkitt). A ingestão de altas doses do látex diluído em água pode causar vasoconstrição, hipóxia tecidual e alterações na coagulação sanguínea devido a ativação na produção de plaquetas e formação de trombos, e a longo prazo levar a danos hepáticos (VARRICCHIO, 2008).

Além disso, pode provocar reações de toxicidade aguda, como contorções abdominais, diarreia e ate mesmo estiramento muscular. Devido a estas características, é considerada por vários autores como planta tóxica (VARRICCHIO, 2008 ; LORENZli & MATOS, 2008) sendo também catalogada no Programa Nacional de Informações sobre Plantas Tóxicas da fundação Oswaldo Cruz (FOC, 2010).

Os efeitos toxicológicos foram pouco estudados. Estudos feitos por Varricchio *et al* (2008) demonstraram que camundongos tratados com uma gota de látex em solução aquosa por 18 semanas teve aumento significativo ($p<0,05$) do tamanho do baço em relação ao grupo controle (água destilada).Mesmo com sua alta toxicidade, existem relatos da sua utilização terapêutica datados da idade média em herbários e farmacopéias africanas e de vários países europeus. (VARRICCHIO, 2008). Estudo realizados em embriões de ratas nos primeiros dias pós-coito foram bem estudados por Silva e Faria (2007). Neste cenário, os autores compararam grupos não tratado (água destilada) e tratado (solução aquosa de látex) e concluíram que, fora a leucopenia e o aumento do peso placentário (provável alteração na morfologia placentária) no grupo tratado, não houve interferências no desenvolvimento ou implantação dos embriões quando comparado ao grupo não tratado.

Além das propriedades terapêuticas, a *Euphorbia tirucalli* L. possui na composição de seu látex hidrocarbonetos “petróleo-like”, como terpenóides, cuja clivagem

de alto rendimento resulta no octano da gasolina. Atualmente esta sendo estudada como alternativa de combustível utilizando o óleo extraído do látex, podendo dessa forma ser utilizada como fonte de energia com potencial como biocombustível.(TOFANELLI, 2011) (HASTILESTARI, 2013).

A composição química das diferentes partes da planta que tem sido extensivamente estudada e uma variedade de compostos químicos tem sido isolados a partir deles. O látex é constituído principalmente por hidrocarbonetos terpênicos, aldeídos, látex, goma tirucalli, resina, diterpenos do tipo tigliano (ésteres de phorbol) e ingenano (ésteres de ingenol) . Atualmente, as substancias de maior interesse farmacológico são os diterpenos do tipo tigliano (ésteres de phorbol) para caráter toxicológico, os diterpenos do tipo ingenano (ésteres de ingenol) e o triterpeno euphol com caráter terapêutico (CASEIRO et al, 2006).

O látex da *Euphorbia tirucalli* L. é rico em terpenos, como os ésteres de phorbol, euphol e ingenóis, e flavonóides. Os ésteres de phorbol com núcleo tigliano presentes na planta são considerados responsáveis pela alta toxicidade (VARRICCHIO, 2008) e tem sido documentados clinicamente como promotores de tumores. Porém, os diterpenos com núcleo ingenano (ingenóis) presentes na constituição do látex possuem ação anticancerígena, mostrando significativa inibição da ativação da proteína quinase C, resultando num efeito antiproliferativo e apoptótico em varias células cancerígenas humanas. O triterpeno euphol por sua vez, possui comprovada ação antiinflamatória e antiviral. Os flavonóides possuem várias ações terapêuticas, dentre elas a ação antiinflamatória e antioxidante, promovendo efeito quimioprotetor contra doenças como câncer.(VARRICCHIO, 2008) O látex possui também polímeros de hidrocarbonetos que são usados para a fabricação de substitutos de borracha, cola e adesivos a baixo custo (MWINE, 2011).

QUADRO 1 - ARTIGOS RELACIONADOS AS EFEITOS TERAPÊUTICOS DA *Euphorbia tirucalli*

Uso medicinal	Tipo da ação	Referência
Avaliação do potencial genotóxico e mutagênico de soluções fitoterápicas e homeopáticas de <i>E. tirucalli</i> .	Ação cancerígena/ anticancerígena	Paiva et al, 2011

<i>E. tirucalli</i> como um possível co-fator em linfoma de Burkitt endêmico	Atividade cancerígena/ anticancerígena	Manucci, Luiz e Carugi <i>et al</i> , 2012
Altas diluições de <i>E. tirucalli</i> modificam a viabilidade e o metabolismo de células tumorais	Ação cancerígena/ anticancerígena	Aquino, Barbosa e Barbosa <i>et al</i> , 2008
Análise <i>in vitro</i> da atividade de altas diluições de <i>E. tirucalli</i> em células de melanoma humano	Ação cancerígena/ anticancerígena	Da Silva e Teixeira <i>et al</i> , 2011
Efeito antimutagênico do látex de <i>E. tirucalli</i> em fungos <i>Aspergillus nidulans</i>	Ação cancerígena/ anticancerígena	Rezende <i>et al</i> , 2004
Triterpeno eufol de <i>E. tirucalli</i> inibe seletivamente o crescimento de células gástricas cancerosas	Ação cancerígena/ anticancerígena	Lin e Lin <i>et al</i> , 2012
<i>E. tirucalli</i> modula a mielopoiese e aumenta a resistência de ratos portadores de tumores	Ação cancerígena/ anticancerígena	Valadares <i>et al</i> , 2006
Extrato da plantas como potenciais larvicidas de mosquitos	Ação antibiológica	Ghosh, Chowdhury e Chandra, 2012
Avaliação da atividade moluscicida terrestre pelo látex de <i>Euphorbia</i>	Ação antibiológica	Afonso-Neto, Bessa e Soares <i>et al</i> , 2010
Atividade larvicida do látex e da casca do caule contra mosquitos <i>Culex quinquefasciatus</i>	Ação antibiológica	Yadav <i>et al</i> , 2002
Atividade moluscicida em <i>B. glabrata</i> (molusco aquático)	Ação antibiológica	Jurberg, Cabral Neto e Schall, 1985
Reativação da latência de vírus HIV por ésteres isolados de <i>E. tirucalli</i>	Ação pró-viral	Delvecchio <i>et al</i> , 2012
Reativação da latência do HIV por um novo derivado do ingenol	Ação pró-viral	Jiang <i>et al</i> , 2014
O duplo papel do novo ingenol derivado de <i>E. tirucalli</i> na replicação do HIV	Ação pró-viral	Abreu <i>et al</i> , 2014
Cicatrização gástrica em ratos com o uso de extrato da <i>E. tirucalli</i>	Ação cicatrizante	Santos, 2013
Avaliação do extrato bruto de <i>E. tirucalli</i> no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos	Ação cicatrizante	Sauaia Filho <i>et al</i> , 2013
Eficácia da <i>E. tirucalli</i> para atividade microbicida humana	Ação antimicrobiana	Prasad, Swapna e Prasad, 2011
Atividade hepatoprotetora e antioxidante da <i>E. tirucalli</i>	Ação hepatoprotetora e antioxidante	Jyothi <i>et al</i> , 2008
Tratamento preventivo e terapêutico com triterpeno de <i>E. tirucalli</i> em colite experimental em ratos	Ação anticolite	Dutra , Claudino e Bento <i>et al</i> , 2011
Atividade antiartrite de fração biopolimérica de <i>E. tirucalli</i>	Ação antiartrite	Bani <i>et al</i> , 2006
Propriedade pró-inflamatórias do látex de <i>E. tirucalli</i>	Ação pró-inflamatória	Santana e Gennari-Cardoso <i>et al</i> , 2014

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental do Maranhão (LACEMA), localizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) - Unidade Materno Infantil, no Laboratório de Produtos Naturais (LPN) do Departamento de Química da UFMA e no Laboratório de Biotecnologia e Biologia Molecular da Universidade Estadual do Ceará (UECE).

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal do Maranhão (ANEXO 1,2)

Obedeceu-se ainda a *Nomina Anatomica Veterinaria*, do International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature (2012), os Princípios Éticos preconizados pela Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e as Normas da Legislação Brasileira de Animais de Experimentação, Lei Sérgio Arouca nº 11.794/2008.

Esta pesquisa não apresenta conflitos de interesse.

3.1 PREPARO DO EXTRATO

3.1.1 AVELOZ (*Euphoria tirucalli*)

O extrato bruto e o fracionamento do Aveloz foram preparados no Laboratório de Produtos Naturais (LPN) do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), a partir do caule da parte aérea de uma única árvore adulta, colhida durante o mês de abril de 2017, no campus da Universidade Federal do Maranhão, município de São Luís, Estado do Maranhão.

Durante o processo extração, obtivemos as frações específicas: Hexano, Acetato de etila, Clorofórmio, Metanol, Hidroalcoólico e Aquoso. Iniciou-se a extração com hexano a partir de 250g do pó do material vegetal. Avaliou-se por coluna espectroscopia

de coluna os componentes. As frações aprasentaram uma coloração verde nos extratos acetato de etila, metanol e hidroalcoólico.

3.2 AMOSTRA DOS ANIMAIS

Foram utilizados 90 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem Wistar, machos, idade aproxima de 4-6 meses, com peso variando entre 140 e 200g no início do experimento, procedentes do Biotério da Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

3.3 AMBIENTAÇÃO

Foram distribuídos cinco animais em cada gaiola de polipropileno com tampa de grade metálica inoxidável, medindo 46 cm x 31cm x 16 cm, com fundo protegido por maravalha, em condições de temperatura e umidade adequadas e ciclos circadianos claro-escuro de 12 horas. Os animais tinham livre acesso a água e ração padrão para ratos (Purina® Labina). Instituiu-se período de aclimação durante sete dias antes dos procedimentos.

3.4 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 6 grupos de 15 ratos: Grupo Aveloz Bruto (GAB), Grupo Aveloz Metanólico (GAM) Grupo Aveloz Aguoso (GAA) Grupo Aveloz Hexânico (GAH) Grupo Aveloz Clorofórmio (GAC) e um Grupo Controle (GC). Os grupos foram divididos em 3 subgrupos de 5 animais assim denominados: subgrupo 3, 7 e 14 de acordo com os dias de morte (3, 7 e 14 dias). Os animais de cada grupo foram tratados com suspensão do extrato de cada grupo correspondente

3.5 PRÉ-OPERATÓRIO

Antes da indução anestésica, cada animal foi pesado em balança eletrônica digital (MARTE®, modelo A500, 110-200, Indústria Brasileira) e identificados por caneta de marcação tipo Sharpie da marca MARKER® através das cores: vermelho, preto, verde,

azul, sendo que em um animal não houve marcação, todas realizadas no terço proximal da cauda (marcação serviu para identificar os animais de cada subgrupo)

3.6 ANESTESIA

Os animais foram submetidos à anestesia intramuscular pela associação de 75mg/Kg de Vetanarcol® (cloridrato de quetamina a 5%) com 10mg/Kg de Kensol® (cloridrato de xilazina a 2%). Os animais foram considerados anestesiados quando se apresentavam imóveis, com reflexos interdigitais e corneanos abolidos, respiração normal e extremidades rosadas de acordo com o procedimento proposto por White, Johnston e Eger (1974).

3.7 TÉCNICA OPERATÓRIA

Após obtenção do plano anestésico, os ratos foram posicionados em decúbito ventral sobre prancha operatória que permitiu a fixação dos membros anteriores e posteriores com fitas adesivas. Realizou-se epilação na região dorsocostal, em área de 24 cm² (6 cm de comprimento x 4 cm de largura), localizada caudalmente a uma linha imaginária que passa pelos membros anteriores.

Foi utilizado *punch* metálico de 2 cm de diâmetro (FIGURA 1) por rotação de sua borda cortante no centro da área epilada para demarcação na pele de cada rato. Inicialmente foi feita incisão de 0,5 cm, com bisturi lâmina nº 15 da marca BD®, através da qual, com tesoura e pinça de dissecação anatômica realizou-se ressecção de segmento de pele circular, seguindo a demarcação do *punch*, aprofundando-se a incisão até expor a fáscia muscular dorsal. A hemostasia foi realizada por compressão com gaze. (FIGURA 2 e 3)

Concluída hemostasia, foram realizadas as primeiras administrações tópicas, nas feridas operatórias cruentas. No GC, aplicou-se o volume de solução salina 0,9% correspondente ao maior volume aplicado das frações e cada grupo específico recebeu dose específica padrão. (FIGURA 4)



FIGURA 1 – DEMARCADOR(*PUNCH*) METÁLICO



FIGURA 2- MARCAÇÃO DA PELE

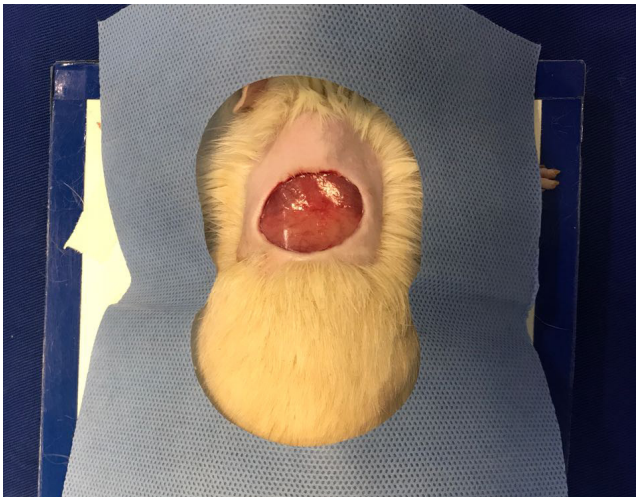


FIGURA 3- RETIRADA DA PELE NO DORSO DO RATO

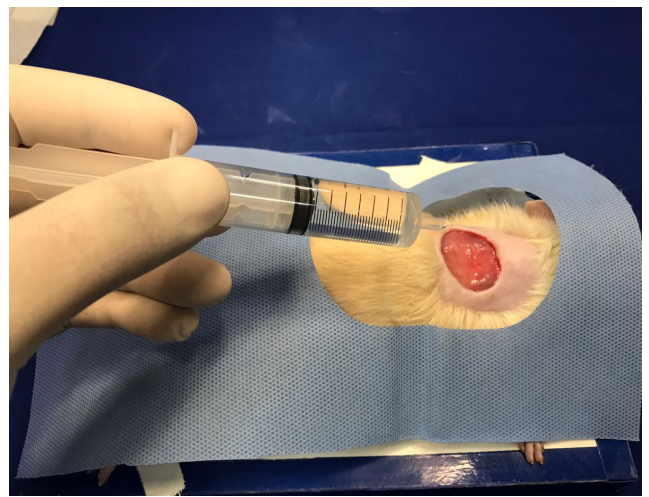


FIGURA 4 - APLICAÇÃO DO EXTRATO NA FERIDA OPERATÓRIA

3.8 RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA

Após os procedimentos cirúrgicos e realizadas as primeiras aplicações tópicas os animais foram colocados em gaiola individual até completa recuperação dos movimentos. Logo após o procedimento cirúrgico os animais receberam Dipirona na dose

de 25mg/kg, segundo Imagawa (2006), por via intramuscular no membro posterior contralateral à aplicação do anestésico.

3.9 PÓS-OPERATÓRIO

Os animais foram mantidos nas mesmas condições pré-operatória em gaiolas identificadas com etiquetas adesivas constando o grupo, o subgrupo e o dia do ato operatório, com livre acesso a ração e água.

Diariamente, no período vespertino, os animais foram examinados com ênfase a movimentação espontânea e estimulada, sinais sugestivos de infecção (exsudato purulento ou sinais logísticos peri-lesional) e comprometimento do estado geral.

3.10 APLICAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA DOS EXTRATOS

As substâncias foram aplicadas diariamente em cada animal de acordo com seu grupo designado até o dia anterior a sua morte. Os ratos foram contidos manualmente pela cauda, sobre a grade metálica da gaiola, para administração tópica do fitoterápico e da solução salina nas feridas operatórias.

3.11 MORTE DOS ANIMAIS

Os animais foram sacrificados através da aplicação de superdosagem (quatro vezes o valor da dose anestésica), por via intramuscular, de Vetanarcol® e Kensol® nos dias previamente estabelecidos (3º, 7º e 14º dia), conforme Comitê Internacional de Cuidados ao uso de Animais.

3.12 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

Na análise macroscópica das feridas operatórias foram verificadas as ocorrências de hemorragia (sim ou não), presença e extensão de crostas (ausente, parcial ou total), presença de secreção (sim ou não) e a reepitelização (ausente, parcial ou completa), constando em ficha protocolo (APÊNDICE 1). Estes dados foram comparados entre os grupos nos dias pré-determinados para estudo (3, 7 e 14).

3.13 PLANIMETRIA DIGITAL

Antes da morte, todos os ratos foram pesados em balança eletrônica digital. Após morto, cada animal foi colocado sobre prancha cirúrgica e teve a lesão fotografada por câmera digital (Sony *Cyber-shot DSC-H55*® 14.1 megapixels), mantida em tripé a uma distância constante de 34 cm, com aproximação de 1,3x e resolução de 1280 x 960 pontos. Este procedimento visou obter imagens para avaliar a retração cicatricial por planimetria digital através do programa de computador *AutoCad*® 2013. A imagem (fotografia digital) foi importada para o programa de computador *AutoCad*® 2013, no qual realizou-se delimitação da área na periferia da ferida (*poliline*)

3.14 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA (HISTOLÓGICA)

Cada ferida cirúrgica foi dissecada com margem de 1cm de pele íntegra em torno da lesão, com profundidade até a musculatura dorsal do animal. Cada peça cirúrgica dissecada (0,5 cm de espessura x 3 cm de diâmetro) foi retirada, fixada por alfinete em uma placa de isopor (com a face muscular mantida em contato com esta placa) e colocada em recipiente plástico com formaldeído a 10% para então ser destinada a análise histológica.

As peças foram processadas histologicamente por método convencional. Foram realizadas colorações histológicas por Hematoxilina-Eosina (HE) para analisar morfológicamente os tecidos, e Tricômico de Masson (TM) e Picrosirius Red (PR), para estudo das fibras colágenas. As lâminas foram montadas com entellan e lamínula, e examinadas em microscópio óptico (Modelo BX 41®, Olympus, Japan), com ocular de 10X e utilização das objetivas planas de 10X, 20X e de 40X. Foram obtidas fotomicrografias através de câmera digital (Modelo DP 21®, Olympus, Japan), depois arquivadas em computador.

Para análise da densidade dos colágenos jovens e maduros na microscopia óptica em lâminas coradas por PR foi utilizada lente de luz polarizada (U-POT®, Olympus, Japan). Nas observações de microscopia óptica, foram avaliados os seguintes parâmetros:

células polimorfonucleares, células mononucleares, proliferação vascular, proliferação fibroblástica, fibras colágenas (colagenização) e reepitelização.

Foram adotados escores para quantificar as variáveis de acordo com a intensidade: para células polimorfonucleares, células mononucleares, proliferação vascular, proliferação fibroblástica e fibras colágenas foram atribuídas 4 graduações: ausente, discreta, moderada e acentuada; para reepitelização, foram atribuídas 3 graduações: ausente, parcial e completa (APÊNDICE 2).

Foi adotada a classificação do processo inflamatório em agudo e crônico; o infiltrado neutrofílico, edema intersticial e congestão vascular constituíram os indicadores do processo inflamatório agudo, correspondendo à fase I, ou inflamatória do processo cicatricial, enquanto que a presença de proliferação vascular, infiltrado mononuclear, proliferação fibroblástica, fibrose (colagenização) e constituíram os indicadores de processo inflamatório crônico, correspondendo à fase II, ou proliferativa do processo cicatricial e a reepitelização encerrando a fase reparadora (fase III).

As lâminas coradas por PR foram utilizadas para diferenciar as densidades de colágenos jovens (tipo III) e colágenos maduros (tipo I). As variáveis foram quantificadas como ausente, discreta (<25%), moderada (25-50%), intensa (50-75%) e acentuada (>75%) (APÊNDICE 3).

3.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados por meio do programa estatístico *IBM SPSS Statistics® 20.0* (2011). Inicialmente as variáveis numéricas (peso inicial, peso final e morfométricas) foram avaliadas através do teste de normalidade de Shapiro Wilk, e foi verificado que somente as variáveis pesos inicial e final tiveram distribuição normal. Por isso, essas variáveis foram avaliadas em relação ao efeito do grupo e dos dias dentro de cada grupo através da análise de variância (ANOVA) e do teste *post hoc* de Tukey. Nas demais variáveis numéricas e nas histológicas (crostas, células polimorfonucleares, células mononucleares, proliferação fibroblástica, fibras colágenas, reepitelização e

picrosírius red), o efeito do grupo (intergrupos) foram avaliados pelo teste não paramétrico de Kruskal Wallis e do teste *post hoc* de Dunn. E o efeito dos dias dentro de cada grupo foi avaliada através do teste não paramétrico de Friedman. Em todos os testes o nível de significância (α) foi de 5%, ou seja, foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

4 - RESULTADOS

Quanto à observação clínica dos animais, afirmamos que não foram notadas nenhuma espécie de discrepância, nos dias subseqüentes ao procedimento cirúrgico inicial, entre os animais pertencentes aos grupos, afirmando-se ter sido preenchida ficha protocolo de observação clínica (Apêndice 1) diariamente e pelo mesmo observador. Portanto, todos os animais evoluíram com aceitação da dieta, ausência de infecção de ferida operatória, ausência de secreção e boa evolução clínica. Os animais não apresentaram variação ponderal significativa, corroborado pela mensuração diária (não excedendo 1 g por dia entre a primeira e a última pesagem).

4.1 - AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

Não foi verificado a presença de hemorragia ou exsudato nas feridas operatórias em nenhum dos grupos avaliados. (TABELA 1)

TABELA 1 – PRESENÇA DE HEMORRAGIA E EXSUDATO

Dia	Hemorragia e Exsudato					
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL
3	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N

Legenda: **GC.**: Grupo Controle; **GAB.**: Grupo Aveloz Bruto; **GAH.**: Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.**: Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.**: Grupo Aveloz Metanólico; **GACL.**: Grupo Aveloz Clorofórmio. **N**: Ausente **S**: Presente

Na análise estatística das avaliações macroscópicas ocorreram alterações significantes entre os grupos nos 3° DPO ($p=0,033$) e 7° DPO ($p=0,032$) em relação às crostas, favorecendo melhor cicatrização o GAB, GAH, GAA e GACL em relação ao GC. O GACL e o GC não diferiram estatisticamente entre si na análise do 3° DPO. No entanto, no 14° DPO, constatou-se que os demais grupos diferiram significativamente comparado ao GC, porém, não houve diferença significativa entre estes últimos. (TABELA 2)

Quanto a análise das crostas intragrupos, ou seja, análise dentro de um grupo avaliando-o nos 3°, 7° e 14° DPO, houve diferença significativa em todos os grupos. Foi verificado que no GAB e GAA houve diferença significativa entre o 7° e 14° dias. (FIGURAS 5 e 6)

TABELA 2 – ANÁLISE DAS CROSTAS INTERGRUPOS

Dia	Crostas						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
3	P (a)	T (b)	T (b)	T (b)	P (a)	P/T (a)	0,033
7	P (a)	T (b)	T (b)	P/T(b)	T (b)	T (b)	0,032
14	P (a)	P (a)	P/T (a)	P (a)	P/T (a)	T (a)	0,127

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GACL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **P:**Parcial ; **T:**Total
 Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b,) significa $p < 0,05$

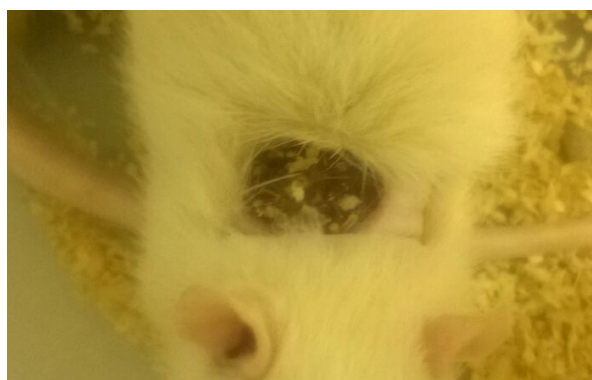


FIGURA 5 - ANIMAL DO GAB14 - CROSTA TOTAL

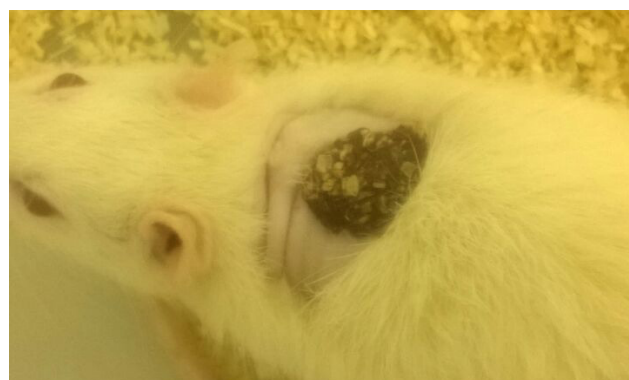


FIGURA 6 - ANIMAL DO GAA14- CROSTA TOTAL

TABELA 3 – ANÁLISE DAS CROSTAS INTRAGRUPOS

Dia	Crostras					
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL
3	P (a)	T (a)	T (a)	T (a)	P (a)	P/T (a)
7	P (a)	T (a)	T (a)	P/T (a)	T (a)	T (a)
14	P (b)	P (b)	P/T (b)	P (b)	P/T (b)	T (b)
p	0,015	0,013	0,022	0,003	0,025	0,034

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GACL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **P:**Parcial ; **T:**Total
 Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b,) significa $p < 0,05$

Quanto à reepitelização, não houve significância na análise intergrupos (TABELA 4). Na análise intragrupos houve significância nos GAB e GAA (TABELA 5)

TABELA 4 – PRESENÇA DE REEPTELIZAÇÃO INTERGRUPOS

Dia	Reepitelizacao						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
3	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	0,073
7	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	0,067
14	P (a)	P/C (a)	P (a)	C (a)	C (a)	P (a)	0,223

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **P:**Parcial ; **C:**Completa
 Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b,) significa $p < 0,05$

TABELA 5 – PRESENÇA DE REEPTELIZAÇÃO INTRAGRUPOS

Dia	Reepitelização					
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL
3	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)
7	P (a)	P (b)	P (b)	P (b)	P (a)	P (a)
14	P (a)	P/C (c)	P (a)	C (c)	C (a)	P (a)
p	0,135	0,013	0,077	0,001	0,062	0,063

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **P:**Parcial ; **C:**Completa
 Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

4.2 PLANIMETRIA DIGITAL

A análise estatística evidenciou que não ocorreu diferença intergrupos nos dias 3 e 7 de DPO, entretanto houve diferença significativa no 14 DPO nos grupos GAB, GAH, GAA e não ocorreu no grupos GAM e GACL. Verificou-se que o GAA apresentou a menor área média, seguido do GAB.(TABELA 6). Quando analisado intragrupo ocorreu diferença nos grupos GAA, GAH, GAB e GCL (TABELA 7)

TABELA 6– ANÁLISE DAS ÁREAS MÉDIAS (cm²) INTERGRUPOS

Dia	Áreas Médias						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
3	0,75 (a)	0,65 (a)	0,68 (a)	0,64 (a)	0,59 (a)	0,8 (a)	0,022
7	0,55 (a)	0,43 (b)	0,47 (a)	0,49 (b)	0,37 (a)	0,57 (b)	0,034
14	0,21 (a)	0,14 (b)	0,19 (a)	0,12 (c)	0,19 (a)	0,2 (a)	0,003

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio.

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

TABELA 7 – ANÁLISE DAS ÁREAS MÉDIAS (cm²) INTRAGRUPOS

Dia	Croostas					
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL
3	0,75 (a)	0,65 (a)	0,68 (a)	0,64 (a)	0,59 (a)	0,8 (a)
7	0,55 (a)	0,43 (a)	0,47 (a)	0,49 (b)	0,37 (a)	0,57 (a)
14	0,29 (a)	0,14 (b)	0,19 (b)	0,12 (c)	0,19 (a)	0,2 (b)
p	0,032	0,002	0,017	0,015	0,072	0,047

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **P:**Parcial ; **T:**Total

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

4.3 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Foram analisadas as variáveis células polimorfonucleares, células mononucleares, proliferação vascular (angiogênese), proliferação fibroblástica, fibras colágenas (colageinização) e reepitelização (HE e TM) e a densidade de colágeno (PR).

Na análise histológica intergrupos, no 3º DPO, foram observadas diferenças significantes nas variáveis polimorfonucleares e mononucleares proliferação vascular (angiogênese), proliferação fibroblástica. Não foram observadas diferenças na variáveis fibras colagens nem reepitelizacao. Na análise no 7º DPO em somente a variável reepitelizacao não apresentou diferença significativa. Na análise do 14 dias também houve diferenca em todas as variveis. (TABELA 8, 9 e 10). Na análise dos dias no GC, GAB, GAA observou-se que houve diferenças significantes em todos os dias em relação a presença de mononucleares e polimorfonucleares, proliferação de fibras colágenas e reepitelização, evidenciando que não houve retardo nas fases de cicatrização. Quanto ao GAA, houve diferenças significantes quanto a proliferação vascular, presença de mononucleares e polimorfonucleares, fibras colágenas e reepitelização, mostrando um retardo na cicatrização no aspecto de reepitelização (TABELA 10).

TABELA 8 – COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTERGRUPOS – 3 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
Polimorfonucleares	M (a)	D (b)	M (a)	D (b)	M (a)	D (a)	0,023
Mononucleares	D (a)	M (a)	D (a)	M (b)	D (a)	M (a)	0,034
Prolif. Vascular	M (a)	D (b)	D (a)	M (b)	D (b)	M (a)	0,012
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	0,074
Fibras Colágenas	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	0,112
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	0,125

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

TABELA 9 – COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTERGRUPOS – 7 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
Polimorfonucleares	M (a)	M (b)	M (a)	M (b)	M (a)	M (a)	0,028
Mononucleares	D (a)	M (b)	D (b)	M (b)	M (a)	M (a)	0,012
Prolif. Vascular	D (a)	M (a)	M (a)	M (b)	M (a)	M (a)	0,018
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	D (a)	D (b)	D (b)	D (a)	0,016
Fibras Colágenas	D (a)	D (b)	D (b)	D (b)	D (a)	D (a)	0,023
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	P (a)	0,219

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

TABELA 10– COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTERGRUPOS – 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
Polimorfonucleares	D (a)	D (b)	D (a)	D (c)	D (a)	D (a)	0,002
Mononucleares	D (a)	M (b)	D (a)	M (b)	M (b)	M (a)	0,001
Prolif. Vascular	D (a)	M (b)	M (a)	M (b)	M (b)	M (a)	0,018
Prolif. Fibroblástica	M (a)	M (b)	M (a)	M (b)	M (a)	M (a)	0,017
Fibras Colágenas	D (a)	M (b)	D (b)	M (b)	D (a)	D (a)	0,025
Reepitelização	P (a)	P (b)	P (a)	P (b)	P (a)	P (a)	0,023

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

A densidade do colágeno jovem (tipo III) mostrou-se moderada (>65%) em todos os grupos a partir do 7 DPO, porém não revelou diferenças significantes dentro deste intervalo de tempo. Em relação ao colágeno maduro (tipo I), a densidade em todo o período estudado também mostrou-se moderada. No entanto, do 14° no grupo GAB e GAA mostrou densidade intensa do colágeno maduro com diferenças significantes

(TABELA 11).

TABELA 11 - ANÁLISE DOS COLÁGENOS INTERGRUPOS

Dia	Colágeno						p
	GC	GAB	GAH	GAA	GAM	GACL	
Tipo III - 3 dias	D (a)	D (a)	D (a)	M(a)	D (a)	D (a)	0,856
Tipo I - 3 dias	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	0,756
Tipo III - 7 dias	M(a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	0,435
Tipo I - 7 dias	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	0,065
Tipo III- 14 dias	M (a)	M (a)	M (a)	I (a)	M (a)	M (b)	0,076
Tipo I - 14 dias	M (a)	I (b)	M (a)	I (c)	M (a)	M (a)	0,029

Legenda: **GC.**: Grupo Controle; **GAB.**: Grupo Aveloz Bruto; **GAH.**: Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.**: Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.**: Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.**: Grupo Aveloz Clorofórmio. **A**:Acentuado. **D**:Discreto **M**:Moderado **I**:Intenso

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b) significa $p < 0,05$

Na análise intragrupo do GC só foram demonstradas diferenças significantes no que diz respeito aos polimorfonucleares. (TABELA 11) Na análise intramuros não foram observadas diferenças significantes no que se refere a proliferação fibroblástica em nenhum dos grupos estudados. Na análise intragrupo GAA somente a variável proliferação fibroblástica não demonstrou diferenças. As demais variações são demonstradas abaixo (TABELA 12-16)

TABELA 12– COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS – GC - 3, 7, 14 DIAS PÓS-OPERATÓRIO

Dia	Análise histológica			
	GC3	GC7	GC14	p
Polimorfonucleares	M (a)	M (b)	D (b)	0,018
Mononucleares	D (a)	D (a)	D (a)	0,045
Prolif. Vascular	M (a)	D (a)	D (a)	0,079
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	M (a)	0,085
Fibras Colágenas	D (a)	D (a)	D (a)	0,037
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (a)	0,037

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo
 Teste de Kruskal Wallis
 Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

TABELA 13– COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS – GAB - 3,7,14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica			
	GAB3	GAB7	GAH14	P
Polimorfonucleares	M (a)	D (b)	D (b)	0,001
Mononucleares	D (a)	D (b)	M (a)	0,023
Prolif. Vascular	D (a)	M (a)	M (a)	0,076
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	M (a)	0,087
Fibras Colágenas	D (a)	D (a)	M (b)	0,023
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (a)	0,008

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo
 Teste de Kruskal Wallis
 Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

TABELA 14– COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS – GAH -3,7 ,14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica			
	GAH3	GAH7	GAH14	P
Polimorfonucleares	M (a)	M (a)	D (a)	0,056
Mononucleares	D (a)	D (b)	D (b)	0,018
Prolif. Vascular	D (a)	M (b)	M (b)	0,034
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (b)	M (a)	0,074
Fibras Colágenas	D (a)	D (b)	D (b)	0,024
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (a)	0,002

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo
 Teste de Kruskal Wallis
 Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa p<0,05

TABELA 15– COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS – GAA - 3,7,14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica			
	GAA3	GAA7	GAA14	
Polimorfonucleares	D (a)	M (b)	D (b)	0,001
Mononucleares	M (a)	M (b)	M (a)	0,015
Prolif. Vascular	M (a)	M (b)	M (c)	0,046
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	M (a)	0,057
Fibras Colágenas	D (a)	D (b)	M (a)	0,023
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (b)	0,003

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo
 Teste de Kruskal Wallis
 Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa p<0,05

TABELA 16 – COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS – GAM -3,7,14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica			
	GAM3	GAM7	GAM14	p
Polimorfonucleares	M (a)	M (a)	D (b)	0,001
Mononucleares	D (a)	M (a)	M (a)	0,058
Prolif. Vascular	D (a)	M (a)	M (a)	0,60
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	M (a)	0,054
Fibras Colágenas	D (a)	D (b)	D (b)	0,002
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (b)	0,003

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo
 Teste de Kruskal Wallis
 Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

TABELA 17– COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA INTRAGRUPOS – GACL-3,7,14 DIAS PÓS-OPERATÓRIOS

Dia	Análise histológica			
	GACL3	GACL7	GCL14	P
Polimorfonucleares	D (a)	M (a)	D (a)	0,067
Mononucleares	M (a)	M (a)	M (b)	0,015
Prolif. Vascular	M (a)	M (a)	M (a)	0,078
Prolif. Fibroblástica	D (a)	D (a)	M (a)	0,067
Fibras Colágenas	D (a)	D (b)	D (b)	0,001
Reepitelização	P (a)	P (a)	P (b)	0,002

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente **P:**Parcial **C:** Completo
 Teste de Kruskal Wallis
 Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

Em relação a densidade de colágeno na análise intragrupo somente o colágeno maduro (tipo I) apresentou diferenças significantes, e, ainda, somente no GAB e GAA entre no 14º dia (TABELA 18).

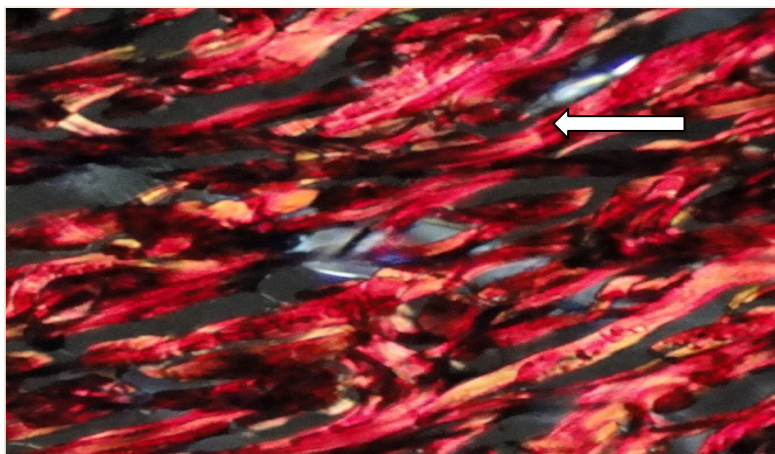


FIGURA 7 - COLÁGENO TIPO I (SETA)
Legenda: Rato GAA 14 dia, Coloração PR, 400 X

TABELA 18 – ANÁLISE DOS COLÁGENOS INTRAGRUPOS

	GC	GC	GAB	GAB	GAH	GAH	GAA	GAA	GAM	GAM	GCL	GCL
Dia	III	I	III	I	III	I	III	I	III	I	III	I
3	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	D (a)	M (a)	D (a)	D (a)	D (a)	M (a)	D (a)
7	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)
14	M (a)	M (a)	I (a)	M (b)	M (a)	M (a)	I (a)	I (b)	M (a)	M (a)	M (a)	M (a)
p	0,132	0,156	0,252	0,003	0,078	0,645	0,032	0,023	0,154	0,139	0,141	0,336

Legenda: **GC.:** Grupo Controle; **GAB.:** Grupo Aveloz Bruto; **GAH.:** Grupo Aveloz Hexâmico; **GAA.:** Grupo Aveloz Aguoso; **GAM.:** Grupo Aveloz Metanólico; **GCL.:** Grupo Aveloz Clorofórmio. **A:**Acentuado. **D:**Discreto **M:**Moderado **AU:**Ausente; **III** - Colágeno tipo III ; **I:** Colágeno Tipo I

Teste de Kruskal Wallis

Legenda: Letras diferentes (a, b, c) significa $p < 0,05$

5 - DISCUSSÃO

5.1 - ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL E FITOTERÁPICO

Muitos animais podem ser utilizados como modelo para estudo da cicatrização, porém os mamíferos são os que mais se prestam a estas análises por assemelharem-se ao homem na deposição de colágeno nas feridas. Os roedores, principalmente os ratos, são os mais usados por terem baixo custo e ocuparem pouco espaço, serem de fácil transporte e obtenção (COHEN; MAST, 1990). Devido a estas características diversos autores também utilizaram ratos em seus trabalhos, dentre eles, Amorim *et al.* (2006), Branco Neto *et al.* (2006), Martins *et al.* (2006), Santos *et al.* (2006), Santos *et al.* (2012) e Lania (2013).

Além destes aspectos este estudo foi feito sendo utilizado o modelo experimental de cicatrização de pele em ratos da linhagem Wistar, pois este já encontra-se consagrado na literatura para este fim (FACURY NETO, 2001)(SAUAIA FILHO, 2013). Assim como Martins *et al.* (2006), foram utilizados somente ratos machos para evitar influências do ciclo hormonal das fêmeas.

A região dorsocostal do animal foi escolhida como local da incisão pois é uma área com menor probabilidade de contaminação, devido ao menor contato com fezes e saliva do animal, diminuindo assim o risco de infecções. À semelhança de Miranda (2001) esse modelo foi utilizado neste estudo a fim de diminuir a irritação por contato e o autocanibalismo (KASHYAP, 1995).

Na literatura são encontrados trabalhos relacionados a cicatrização de pele que adotam 3, 7, 14 e 21 dias de observação (SIMÕES, 1986; SANCHEZ NETO, 1993). Porém, neste estudo foram utilizados somente 3, 7 e 14 dias de observação, pois apesar de não haver grandes diferenças entre 3º e 7º dias de observação no que se refere ao processo cicatricial avaliou-se o período agudo do processo inflamatório cicatricial (BRITO, 1996; MESQUITA, 1997; FACURY NETO, 2001; MIRANDA, 2001; AMORIM *et al.*, 2006; BRANCO NETO *et al.*, 2006; GARROS *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2012).

O aveloz é bastante utilizada pela população de forma empírica. As suas diversas aplicações já são reconhecidas na medicina popular demonstrando sua importância nacional e a necessidade de confirmação científica do uso medicinal. Como efeito direto da abundância do aveloz no setado do Maranhão, seu uso é bastante difundido na população geral de forma leiga. (TOFANELLI 2011)

Em revisão de literatura, foram encontrados poucos trabalhos sobre a utilização do aveloz e estudo fracionado do extrato em cicatrização. (QUADRO 1) Assim, é de grande interesse e importância a pesquisa acerca do efeito destas plantas no mecanismo cicatricial. (MALAFAIA, 2006)

5.2 - ANÁLISE MACROSCÓPICA

A presença da crosta pode ser observada tanto macroscopicamente como microscopicamente. No entanto, a avaliação macroscópica empregada, embora de caráter subjetivo, é de grande importância para o acompanhamento do reparo cutâneo. É a forma mais simples e de baixo custo utilizada para avaliar o comportamento de eventos biológicos durante o processo de reparo do tecido conjuntivo e epitelial, o que equivaleria a forma empregada no humano para avaliar a cicatrização, uma vez que não se justificaria a retirada de tecidos cirurgicamente para esta avaliação (SANTOS *et al.*, 2010).

Todos os animais apresentaram boa evolução quanto a cicatrização das feridas operatórias, não havendo registros de hemorragias ou exsudatos em nenhum dos grupos, corroborando com os estudos de Branco Neto *et al.* (2006), Martins *et al.* (2006), Santos *et al.* (2006) e Santos *et al.* (2012).

No 3º DPO, através da observação macroscópica, todos os animais apresentaram crostas na área da ferida operatória. Com a evolução temporal a quantidade e a extensão das crostas foram decrescendo concordando com Bevilacqua (1984), Teves *et al.* (1986), Simões *et al.* (1986), Campos, Borges-Branco e Groth (2007) e Moraes (2013), sendo que no 14º DPO no GAA três animais não apresentaram crostas. Segundo Bevilacqua (1984) e Simões *et al.* (1986) a solução de continuidade causada pela remoção do fragmento de pele é inicialmente preenchida por coágulo, fibrina e exsudato inflamatório, que originam crosta fibrino-leucocitária. Este processo protege a

ferida contra a ampla perda de eletrólitos e fluidos e contra a contaminação por agentes nocivos (MONACO; LAWRENCE, 2003). Eurides *et al.* (1996), Oliveira *et al.* (2000) e Moraes (2013) retiraram as crostas remanescentes durante o experimento afirmando que a presença das mesmas poderiam diminuir a absorção da substância utilizada e sua retirada facilitaria a observação de aspectos macroscópicos da ferida. No entanto, neste estudo as crostas não foram retiradas para não influenciar no processo biológico natural de reparo tecidual (FACURY NETO, 2001) e baseando-se também no comentário de Oliveira (1992) que, segundo o qual, a formação de crosta em uma ferida não exsudativa favorece o processo de cicatrização.

Neste estudo, apesar da diminuição no número e extensão das crostas observada até o fim do experimento, só houveram diferenças significantes nos dois primeiros períodos de observação (3º e 7º dia) na análise intergrupos. Houve significância em todos os grupos dentro dos dias, com destaque no GAA no 14º DPO, apresentando três animais sem crostas. Na análise intergrupos não houve significância na variável reepitelização. Entretanto na análise intragrupos GAB e GAA apresentaram diferenças entre 7 e 14 DPO.

Segundo Gabbiani e Majno (1972) apesar das etapas básicas do processo de reparo tecidual serem as mesmas, há diferenças na cicatrização de feridas abertas e fechadas. Essas diferenças estão no fato de a contração e a epitelização serem mais acentuadas em feridas abertas ou por fechamento por segunda intenção. A contração é o movimento centrípeto das bordas da ferida e alguns autores a consideram como estava no processo de cicatrização (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003). É uma etapa controlada provavelmente por fibroblastos que tem seu fenótipo alterado, os miofibroblastos, uma vez que encontra-se grande número dessas células em região perto das margens da ferida contraída (SIMÕES, 1988). A curto prazo a contração é considerada insuficiente para promover a cicatrização total da ferida, pois resta uma área central onde a epitelização atua para finalizar o fechamento. Para concluir a cicatrização é necessária a combinação dos processos de contração e epitelização (MACGRATH; SIMON, 1983).

5.3 - PLANIMETRIA DIGITAL

Existem vários métodos de mensurar as áreas das feridas operatórias. Prata (1988), Eurides *et al.* (1996), Mesquita (1997) e Miranda (2001), por exemplo, realizaram trabalhos experimentais analisando áreas de ferimentos nas regiões dorsocostais de ratos através da expressão matemática $\text{Área} = \pi \times R \times r$, onde R é o raio maior e r é o raio menor. Este método não foi adotado neste trabalho porque as feridas evoluíram com formatos irregulares, não havendo, portanto, expressão da área real pela fórmula apresentada.

Devido às desvantagens e limitações apresentadas pelos métodos invasivos, têm sido desenvolvidos e aperfeiçoados métodos não invasivos que utilizam fotografias e *software* para o processamento de imagens e mensuração de áreas (KROUSKOP; BARKER; WILSON, 2002), entre eles o *AutoCad*® e o *Motic*. Estudo recente mostrou que os dois *softwares* concordam entre si e são mais confiáveis para a análise de áreas irregulares na planimetria (REIS *et al.*, 2012). Neste estudo a planimetria digital foi realizada utilizando o programa *AutoCad*® 2013 para mensurar as áreas das feridas operatórias.

Durante o período de observação houve diminuição das áreas médias das feridas operatórias em todos os grupos o que está de acordo com os resultados de Sanchez Neto (1993). Este fato pode ser atribuído à tentativa de fechamento da lesão por meio do processo de contração.

Ao 7º dia pós-operatório foi observado que o GAM apresentava a menor média das áreas das feridas (0,37 cm²), enquanto que o grupo GACL apresentava a maior (0,57cm²), com significância. Esse resultado vai contra os de Branco Neto *et al.* (2006), que analisando o extrato hidroalcoólico, concluíram retardo cicatrização. Ainda no 14 DPO foi verificado que o GAA teve media menor que os demais grupos, com significância quando comparado com os GC e GAB ao contrário do que foi encontrado por Martins *et al.* (2006), que analisando o extrato aquosos e GC não foi observado significância.

No 7º dia pós-operatório foi verificado que a média das áreas das feridas do GAA apresentou o menor valor (0,12 cm²), seguida do GAB com uma média pouco maior (0,14 cm²) e depois o GAM e GAH (0,19 cm²). Estes resultados vão contra com os de Martins *et al.* (2006) e corroboram com de Branco Neto *et al.* (2006), quando na análise que a longo prazo pode favorecer a cicatrização.

5.4 ANÁLISE MICROSCÓPICA (HISTOLÓGICA)

Assim como Martins *et al.* (2006) na tentativa de analisar o processo de reparo tecidual foi utilizado colorações específicas em cortes histopatológicos, dentre elas, a coloração HE para a avaliação do processo inflamatório por meio da identificação de células inflamatórias, enquanto o Tricômico de Masson e o Picrosirius Red destinaram-se à avaliação da fibrose através da identificação de fibras colágenas e identificação dos tipos de colágenos, respectivamente. As colorações HE e o Tricômico de Masson foram escolhidas pois são comumente utilizadas proporcionando, assim, resultados confiáveis.

A primeira fase da cicatrização é a inflamatória, a qual é essencial pois representa a tentativa de limitar a dimensão do dano causado e prevenir lesão adicional. Esta fase inicia-se com a hemostasia através da formação do coágulo e se caracteriza por um aumento da permeabilidade vascular e migração de células para a ferida por quimiotaxia, principalmente neutrófilos e monócitos (ETHRIDGE; LEONG; PHILLIPS, 2010).

Os polimorfonucleares chegam no momento da injúria tissular e permanecem por período que varia de três a cinco dias (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003). Ao longo do experimento foi observado redução gradual da quantidade de polimorfonucleares em todos os grupos estudados concordando com estudo de Martins *et al.* (2006) e de Branco Neto *et al.* (2006). No entanto, houve significância entre os grupos, no dias avaliados, sendo que o GAB e o GAA diferiram entre si e diferiram com o GC corroborando com Branco Neto *et al.* (2006), pois neste não houve significância entre grupos com extrato bruto e GC. Contudo, foi observado que o GAA apresentou maior quantidade de células polimorfonucleares durante todo o intervalo de tempo estudado. Na análise dos dias dentro de cada grupo somente o GAH e GACL não apresentaram diferença com significância. O mesmo comportamento foi observado em relação aos mononucleares, porém neste parâmetro o GAM não apresentou diferença significativa no 7 DPO, enquanto que os demais apresentaram significância em todos os intervalos estudados.

Na fase proliferativa tem-se como marco a angiogênese, a reepitelização e a fibroplasia, com formação do tecido de granulação. Segundo Mandelbaum, Di Santis e Mandelbaum (2003) é a fase responsável pelo “fechamento” da lesão.

Quanto à proliferação vascular, na avaliação intergrupos, houve diferenças no período avaliado. O GC, GAA e o GAH tiveram um decréscimo gradual na quantidade de vasos neoformados, apresentando diferenças significantes. Estes resultados vão de acordo com Kumar *et al.* (2010), que segundo os quais o aumento da vascularização desaparece durante a segunda semana após a lesão. Contudo, o GAB, GAM não seguiu este padrão, mantendo-se com proliferação vascular discreta até o fim do intervalo estudado, sem diferença significativa em sua análise intragrupo.

Segundo Ethridge, Leong e Phillips (2010), a reepitelização começa algumas horas após a lesão. Neste estudo a reepitelização aumentou de forma progressiva em todos os grupos, porém somente com significância no 14º DPO, com valores similares entre o GAB e o GC, com maior taxa de reepitelização em relação ao GAA. Na análise intragrupos houve significância entre todos os dias em todos os grupos estudados.

Quanto à proliferação de fibroblastos, Mandelbaum, Di Santis e Mandelbaum (2003) afirmam que estas células são responsáveis pela síntese da matriz extracelular e, que além de produzir colágeno, produzem também elastina, fibronectina, glicosaminoglicana e proteases; estas são responsáveis pelo desbridamento e remodelamento fisiológico. Os resultados deste estudo mostraram aumento gradual do número de fibroblastos em todos os grupos, discordando com Álvares (1972), Bevilacqua (1984), Simões *et al.* (1986) e Campos, Borges-Branco e Groth (2007) que constataram aumento inicial dos fibroblastos, com posterior decréscimo. No entanto, só houve significância no 7 e 14º DPO na análise intergrupos, com o GAA e o GAB apresentando número de células similar entre si e maior que do GC.

Quanto às fibras colágenas foi verificado aumento gradual ao longo dos intervalos estudados. Houve diferença significativa no 7º e 14 DPO, em que o GAA, GAB e GAH diferiu dos demais apresentando maior quantidade de fibras colágenas, enquanto que estes últimos não diferiram entre si. Na análise intragrupos todos os grupos obtiveram significância com aumento gradual de colágeno ao longo dos três períodos estudados, com destaque para o GAA em que se observou aumento de fibras colágenas entre o 7º e

o 14º DPO. Estes resultados concordaram com os estudos de Sanchez Neto (1993) e Campos, Borges-Branco e Groth (2007) onde houve aumento na quantidade de colágeno durante o processo de reparação de ferida operatória aberta.

5.5 - AVALIAÇÃO DO COLÁGENO JOVEM E MADURO (PICROSIRIUS RED)

Este estudo avaliou não somente a área e a densidade do colágeno total durante o processo de cicatrização, mas também a do colágeno formador de fibras, com qualificação em colágeno jovem (tipo III) e colágeno maduro (tipo I) através da coloração Picrosirius Red, de forma semelhante a Santos et al. (2012), e, em contraste com outros autores como Branco Neto *et al.* (2006), Martins *et al.* (2006) e Santos *et al.* (2006).

Em adultos saudáveis o colágeno tipo I corresponde a quase 80% do colágeno total, enquanto que o colágeno tipo III corresponde a cerca de 10% do colágeno da epiderme. No início da fase de cicatrização os fibroblastos produzem predominantemente colágeno tipo III, com um pico de secreção em torno de 5 a 7 dias após a lesão. Com o passar do tempo as fibras de colágeno tipo III tendem a ser substituídas por fibras de colágeno tipo I, o qual confere maior resistência à cicatriz. A proporção entre os dois tipos de colágeno tende a igualar a anterior à injúria, entretanto não chega a 100% (LI; CHEN; KIRSNER, 2007).

Diante dos resultados obtidos verificou-se que o GAB e GAA apresentaram vantagem em relação aos demais quanto a proliferação fibroblástica e colagenização e também possuiu predominância na formação de colágeno maduro em relação ao colágeno jovem. O GAA colocou-se logo após o GAB, tendo maior predominância de colágeno maduro em relação ao grupo controle. Houver diferença significativa no 14 DPO, dia tendo o GAA e GAB diferindo do GC.

6 - CONCLUSÃO

Em relação aos objetivos e metodologia e resultados obtidos, pode-se concluir :

Nas condições em que foi realizado o presente estudo, o extrato bruto de *Euphorbia tirucalli* e as frações aquosa provocaram aceleração no processo de cicatrização da pele.

6.1 PERSPECTIVAS

As ações medicinais da aveloz são diversas, sendo que o presente estudo propõe-se a investigar as propriedades na cicatrização em determinado tempo. Porém ainda necessita de novos trabalhos para definições a longo prazo e ação em outros tecidos.

As novas tendências nos estudos experimentais apontam para utilização de outras frações isoladas e estudo imunofisiológico para melhorar o entendimento das ações dos fitoterápicos no que diz respeito à cicatrização. Como sendo substâncias de baixo custo e os trabalhos correntes vem mostrando respaldo científico, estas podem trazer à população benefícios em relação à cura de doenças, além de prevenção das mesmas.

REFERÊNCIAS

ABREU, C. M, PRICE, S. L., SHIRK, E. N. *et al.* **Dual role of novel ingenol derivatives from *Euphorbia tirucalli* in HIV replication: inhibition of *de novo* infection and activation of viral LTR.** PLoS ONE. Vol 9. n. 5. Maio, 2014.

AFONSO-NETO, I. S; BESSA, E.A; SOARES, G. L. G. **Avaliação da atividade moluscicida do látex de três espécies de *Euphorbia* (*Euphorbiaceae*) sobre *Leptinaria unilamellata* d'Orbigny, 1835 (Gastropoda - Subulinidae).** Revista Brasileira Plantas Medicinais. Vol. 12. n.1 Botucatu Jan./Mar. 2010.

AQUINO, C. L.; VARRICCHIO, M. C. B. N; PEREIRA C. *et al.* **Atividade Antitumoral de Soluções Ultradiluídas e Frações do Látex de *Euphorbia tirucalli* Lineu: um Estudo *in vitro*.** Revista Cultura Homeopática. Vol. 16, Jul-Ago-Set, 2006.

AQUINO, C.L; BARBOSA, G. M. *et al.* **High dilutions of *Euphorbia tirucalli* L. (aveloz) modify the viability and glycolytic metabolism of cell lines.** International Journal of High Dilution Research. Vol. 7. n. 24. 2008.

AMORIM, E. *et al.* Efeito do uso tópico do extrato aquoso de *Orbignya phaleratla* (Babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas - estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 67-66, 2006. Suplemento 2.

ANGELY, João. **Tratado de botânica aplicado à Farmácia.** 2ª ed. Curitiba: Edições Phytton, 1958.

BANI, S. *et al* **Anti-arthritic activity of a biopolymeric fraction from *Euphorbia tirucalli*.** Journal of Ethnopharmacology. Vol 110. 2007.

BEVILACQUA, R. G. **Cicatrização: manual do residente de cirurgia.** 2 ed. São Paulo: Pedagógica e Universitária, 1984.

- BRAGA, Renato. **Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará**. 3ª ed. Fortaleza: [s.n.], 1976. p.210.
- BRANCO NETO, M. L. C. et al. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 15-20, 2006. Suplemento 2.
- BRITO, N. M. B. **Aspectos morfológicos e morfométricos da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos tratados com óleo de copaíba**. 1996. 67 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, Escola Paulista de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1996.
- CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 20, n. 1, p. 51-58, 2007.
- CARRICO, T. J.; MEHRHOH JUNIOR, A. I.; COHEN, I. K. Biology of wound healing. **Surgical Clinics of North America**, v. 4, n. 4, p. 721-733, 1984.
- CECHINEL FILHO, V.; YUNES, A. R. Estratégias para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-103, 1998.
- COHEN, K.; MAST, B. A. Models of wound healing. **Journal of Trauma**, v. 30, n. 12, p. 149-155, 1990.
- CORSI, P. R. et al. Cicatrização de feridas: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia**, v. 84, p. 17-24, 1994.
- COSTA, A. F. E. et al. **Plantas medicinais utilizadas por pacientes atendidos nos ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará**. Pesq. Med. Fortaleza, v. 1, n. 2, p. 20-25, 1998.
- DA SILVA, R. M. R. J.; TEIXEIRA, D. F. et al. **Analysis of in vitro activity of high dilutions of *Euphorbia tirucalli* L. in human melanoma cells**. International Journal of High Dilution Research. Vol. 10. n. 36. 2011.

DELVECCHIO, R. *et al.* **Reactivation of HIV latency by ingenol esters isolated from *Euphorbia tirucalli***. *Planta Medica*. Vol 1. 2012.

DUTRA, R. C; CLAUDINO, R. F; BENTO, A. F. **Preventive and therapeutic euphol treatment attenuates experimental colitis in mice**. *PLoS ONE*. Vol 6. n. 11. Nov. 2011.

DUKE, James A. **CRC handbook of medicinal herbs**. Flórida: CRC Press, 1987; p. 191-192.

ETHRIDGE, R. T.; LEONG, M.; PHILLIPS, L. G. Cicatrização de feridas. In: TOWNSEND, C. M. *et al.* **Sabiston: tratado de cirurgia**. 18. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 179-202.

EURIDES, D. A. *et al.* Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com solução aquosa de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman Martius*). **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Uruguaiana, v. 2/3, n. 1, p. 37-42, 1995/1996.

FACURY NETO, M. A. **Uso sistêmico da arnica (*Solidago microglossa* DC) em cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos**. 2001. 78 f. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

FIRMO, W. C. A *et al.* **Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais**. *Cad. Pesq.*, São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011.

FOGLIO, M. A, QUEIROGA, C. L, SOUSA, I. M. O, RODRIGUES, R. A. F. **Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar**.

GABBIANI, G., MAJNO, G. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction ? A ultrastructural study. **American Journal of Pathology**, v. 66, n. 1, p. 131-138, 1972.

GARROS, I. C. *et al.* Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 55-65, 2006. Suplemento 3.

GHOSH *et al.* **Plant extracts as mosquito larvicide**. *Indian Journal Medical Research*.

Vol 135. n. 5. Maio 2012.

GURIB-FAKIM, A. **Medicinal plants: traditions of yesterday.** Molecular Aspect of Medicine. n. 27, p. 1-93, 2006. Disponível em: < http://www.researchgate.net/publication/7654372_Medicinal_plants_traditions_of_yesterday_and_drugs_of_tomorrow>. Acesso em: 10 maio 2014.

HASTILESTARI, B.R, MUDERSBACH, M.; TOMALA, F. *et al.* ***Euphorbia tirucalli* L. - Comprehensive Characterization of a Drought Tolerant Plant with a Potential as Biofuel Source.** PLoS ONE Vol. 8. n. 5.

IMAGAWA, V. H. **Avaliação da eficácia analgésica de três doses diferentes da dipirona sódica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.**2006. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY GROSS ANATOMICAL NOMENCLATURE. ***Nomina anatomica veterinaria.*** Knoxville, 2012.

JAHAN, N., KHALIL, U. R., ALI, S., BHATTI, I.A. **Antimicrobial Potential of Gemmo-modified Extracts of *Terminalia arjuna* and *Euphorbia tirucalli*.** International Journal of Agriculture and Biology. Vol 13. n. 6. 2011.

JANNING, D.; ALBUQUERQUE, C. A. C.; BARAUNA, S. C. Avaliação preliminar do extrato hidroalcoólico de *Tabernaemontana catharinensis* no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos (*Rattus norvegicus*). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 3, p. 3-12, 2011.

JIANG, G., MENDES, E. A., KAISER, P. *et al.* **Reactivation of HIV latency by a newly modified Ingenol derivative via protein kinase C δ -NF- κ B signaling.** AIDS (Official Journal of the International AIDS Society). Maio. 2014.

JURBERG P; CABRAL NETO, J. B; SCHALL, V. T. **Molluscicide activity of the “Avelós” plant (*Euphorbia tirucalli*, L.) on *Biomphalaria glabrata*, the mollusc vector of schistosomiasis.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1985;80:423-7.

- JYOTHI, T. M. *et al.* **Hepatoprotective and Antioxidant Activity of *Euphorbia tirucalli*.** Iranian journal of pharmacology & therapeutics. Vol. 7. n. 1. Jan. 2008.
- KASHYAP, A. *et al.* Effect of povidone Iodine dermatologic ointment on wound healing. **The American Surgeon**, v. 61, n. 6, p. 486-491, 1995.
- KHAN, A. *et al.* ***Euphorbia tirucalli* L.** Phytochemistry, v.27, n.7, p.2279-2281, 1988.
- KROUSKOP, T. A.; BARKER, R.; WILSON, M. S. A noncontact wound measurement system. **Journal of Rehabilitation Research & Development**, v. 39, n. 3, p. 337-3.46, 2002.
- LANIA, B. G. **Uso do óleo de arroz na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos (*Rattus norvegicus albinus*).** 2013. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013.
- LEWINSOHN, T. M.; PRADO, P. I. **Quantas espécies há no Brasil: Megadiversidade.** Belo Horizonte, v. 1, n. 1, p. 36-42, jul. 2005.
- LIMA, L.R. *et al.* Avaliação da atividade antiedematogênica, antimicrobiana e mutagênica das sementes de *Amburana cearensis* (A. C. Smith) (Imburana-de- cheiro). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Campinas, v.15, n.3, p.415-422, 2013.
- LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007.
- LIN, M; LIN, A; *et al.* **Euphol from *Euphorbia tirucalli* selectively inhibits human gastric cancer cell growth through the induction of ERK1/2-mediated apoptosis.** Food and Chemical Toxicology. Vol 50. 2012.
- MACGRATH, M. H.; SIMON, R. H. Wound geometry and the kinetics of wound contraction. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 72, n. 1, p. 66-73, 1983.
- MALAFAIA, O. *et al.* Os fitoterápicos e seu potencial na cicatrização em cirurgia. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 1-1, 2006. Suplemento 3.

- MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, ago. 2003.
- MANNUCCI, S; LUZZI, A.; CARUGI, A. *et al.* **EBV reactivation and chromosome polysomies: *Euphorbia tirucalli* as a possible cofactor in Endemic Burkitt Lymphoma**. Advances in Hematology. 2012.
- MARTINS, N. L. P. *et al.* Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 66-75, 2006. Suplemento 3.
- MATOS, F. J. A. *et al.* **Farmácias vivas**. 2. ed. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 1996.
- MESQUITA, L. **Estudo morfológico e morfométrico da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com insulina**. 1997. 67 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.
- MIRANDA, L. T. G. S. **Uso da tintura de arnica em feridas cutâneas abertas em ratos**. 2001. 57 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.
- MONACO, J. L.; LAWRENCE, T. Acute wound healing an overview. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 1-12, 2003.
- MORAES, P. R. F. de S. **Estudo comparativo da membrana e do hidrogel de celulose bacteriana com colágeno em dorso de ratos**. 2013. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia, Escola de Engenharia de São Carlos, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2013.
- MWINE, J.; VAN DAMME, P. ***Euphorbia tirucalli* L. (*Euphorbiaceae*) – The miracle tree: Current status of available knowledge**. Science Research Essay. Vol. 6. 2011.

OLIVEIRA, H. P. Traumatismos nos animais domésticos. **Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG**, v. 1, n. 7, p. 1-57, 1992.

OLIVEIRA, S. T. de *et al.* Formulações de confrei (*Symphytum officinale* L.) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, Uruguaiana, v. 7, n. 1, p. 61-65, 2000.

PAIVA, J. P; LIMA, L. G. S; SIQUEIRA, C. M *et al.* **Evaluation of the genotoxic and mutagenic potentials of phytotherapeutic and homeopathic solutions of *Euphorbia tirucalli* Lineu (Aveloz)**. International Journal of High Dilution Research. Vol 10. n. 35. 2011.

PRASAD, S; SWAPNA, N. L; PRASAD, M. **Efficacy of *Euphorbia tirucalli* (L) towards microbicidal activity against human pathogens**. International Journal of Pharma and BioSciences. Vol 2. n. 12.

PRATA, M. B. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea: estudo experimental em rato. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 3, n. 2, p. 43-48, 1988.

Programa Nacional de Informações sobre Plantas Tóxicas da fundação Oswaldo Cruz (FOC, 2010)

REIS, C. L. D. do S. *et al.* Mensuração de área de úlceras por pressão por meio dos softwares Motic e do AutoCad®. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, v. 65, n. 2, p. 304-308, 2012.

REZENDE, J. R. **Efeito antimutagênico do látex de *Euphorbia tirucalli* no sistema metionina em *Aspergillus nidulans***. Acta Scientiarum. Biological Sciences. Vol. 26. n. 4. Maringá, 2004.

SANCHEZ NETO, R. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 8, n. 1, p. 18-23, 1993.

SANTANA, S. S; GENNARI-CARDOSO, M. L. *et al.* **Eutirucallin, a RIP-2 type lectin from the latex of *Euphorbia tirucalli* L. presents proinflammatory properties**. Plos

one. Vol 9. n. 2.

SANTOS, O. J. dos. *et al.* **Cicatrização gástrica com uso do extrato da *Euphorbia tirucalli* L.: estudo em ratos.** *Arq. Bras. Cir. Dig. ABCD.* vol.26, n.4, 2013.

SANTOS, A. C. A. *et al.* Efeito fungicida dos óleos essenciais de *Schinus molle* L. e *Schinusterebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae, do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 2, p. 154-159, 2010.

SANTOS, O. J. *et al.* *Schinus terebinthifolius*Raddi (*Anacardiaceae*) no processo de cicatrização de gastrorrafias em ratos. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 25, n. 3, p. 140-146, 2012.

SANTOS, M. F. S. *et al.* Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 3-7, 2006. Suplemento 3.

SAUAIA FILHO, E. N; SANTOS, O J. KARDEC, A. *et al.* **Evaluation of the use of raw extract of *Euphorbia tirucalli* L. in the healing process of skin wounds in mice.** *Acta Cirurgica Brasileira*. Vol 28. Iss 10. Pag. 716-720. Out. 2013.

SÉRVIO, E. M. L. *et al.* Cicatrização de feridas com a utilização do extrato de *Chenopodium ambrosioides* (mastruz) e cobertura secundária estéril de gaze em ratos. **ConScientiae Saúde**, v. 10, n. 3, p. 441-448, 2011.

SIMÕES, C. M. O. **Plantas da medicina popular do Rio Grande do Sul.** 3. ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1989.

SIMÕES, M. J. *et al.* Aspectos ultra-estruturais dos fibroblastos e dos macrófagos durante o processo de reparação da pele de ratos. **Revista Paulista de Medicina**, v. 104, n. 3, p. 132-135, 1986.

SIMÕES, M. L. P. Cicatrização. In: SILVA JUNIOR, O. C.; ZUCOLOTO, S.; BEER JUNIOR, A. **Modelos experimentais de pesquisa em cirurgia.** São Paulo: Rose Editorial, 1988. p. 266-275.

SILVA, A. C. P; FARIA, D. E. P. *et al.* **Toxicological screening of *Euphorbia tirucalli* L.:**

Developmental toxicity studies in rats. Journal of Ethnopharmacology. n. 110. 2007.

SILVA, Ara et al . Antiviral activities of extracts and phenolic components of two Spondias species against dengue virus. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis**, Botucatu , v. 17, n. 4, p. 406-413, 2011

TEVES, D. C. *et al.* Biologia das reparações teciduais. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 50, p. 39-44, 1986.

TOFANELLI, E.J.; SILVA, F.A. Propriedades toterápicas de *Euphorbia tirucalli* L.: da etnobotânica a farmacognosia. **BIOFAR**, v.6, n.1, p.151-166, 2011.

VALADARES, F. C; *et al.* ***Euphorbia tirucalli* L. modulates myelopoiesis and enhances the resistance of tumour-bearing mice.** International Immunopharmacology. Vol 6. n. 2. Fev. 2006.

VARRICHIO , M.C.B.N.; Silva, S.da.; Gomes, N. B. N.; Kuster, R.M.; Lage, C.L.S. (2008). O uso de *Euphorbia tirucalli* (Aveloz) em medicina tradicional e as evidencias científicas. **Biofar**. ISSN 1983-4209, v.03, n.01, p.84-92.

VEIGA JR VF, PINTO AC, MACIEL MAM. Plantas medicinais: cura segura? **Quim. Nova**. 2005; 28(3): 519-528.

VICENTINI, R. M. R.; PINTO NETO A. M.; LANE, E. Cicatrização do sítio cirúrgico incisional. Fisiologia, fisiopatologia e fatores de risco. **Femina**, v. 24, p. 915-918, 1996.

WHITE, P. F.; JOHNSTON, R. R.; EGER, E. L. Determination of anesthetic requiriment in rats. **Anesthesiology**, v. 40, n. 1, p. 52-57, 1974.

YADAV, R; SRIVASTAVA, V. K; CHANDRA, R; SINGH, A. **Larvicidal activity of Latex and stem bark of *Euphorbia tirucalli* plant on the mosquito *Culex quinquefasciatus*.** Journal of Communicable Disease. Vol 34. n. 4. Dez. 2002.

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA

- Grupo:.....
- Subgrupo:.....
- N° do Animal:.....
- Data da Operação:...../...../.....
- Data da Morte:...../...../.....
- Dieta:
 - () Aceita
 - () Recusa
- Infecção de ferida operatória:
 - () sim
 - () não
- Caracterização da Secreção:
 - () Ausente
 - () Sanguinolenta
 - () Purulenta
- Evolução:
 - () Boa
 - () Regular
 - () Má.

APÊNDICE 2

FICHA PROTOCOLO DE ANÁLISE HISTOLÓGICA

Lâmina nº.....Animal.....Data...../...../.....

- Proliferação vascular, células polimorfonucleares e células mononucleares

- ☐ Ausente (não existe)
- ☐ Discreto (isolados e esparsos)
- ☐ Moderado (agregados)
- ☐ Acentuado (agregados e confluentes atingindo todo o campo)

- Proliferação fibroblástica

- ☐ Ausente (não existe fibroblastos no campo)
- ☐ Discreta (esparsos fibroblastos proliferados em meio ao tecido conjuntivo frouxo)
- ☐ Moderada (pequenos feixes multidirecionais de fibroblastos)
- ☐ Acentuada (fibroblastos constituindo feixes compactos arranjados multidirecionalmente)

- Fibras colágenas

- ☐ Ausente (não existe fibra colágena depositada)
- ☐ Discreta (deposição de fibras colágenas de pequena intensidade, caracterizada por esparsas fibras depositadas em meio aos fibroblastos proliferados)
- ☐ Moderada (fibras de colágeno depositadas formam feixes espessos, eosinofílicos, intercaladas com áreas de tecido conjuntivo frouxo e fibroblastos proliferados)
- ☐ Acentuada (grande deposição de fibras colágenas com feixes espessos e compactos em meio a fibroblastos proliferados e sem áreas de tecido conjuntivo frouxo)

- Reepitelização

- ☐ Ausente (sem proliferação de células epiteliais na lesão)
- ☐ Parcial (processo de reepitelização evidente nas bordas da lesão, mas sem recobri-la totalmente)
- ☐ Completa (área da lesão totalmente recoberta pela proliferação epitelial)

APÊNDICE 3

PROTOCOLO DE ANÁLISE DOS COLÁGENOS (PICROSIRIUS RED)

Animal n° _____

Lâmina n° _____

Densidade De Colágenos	Colágeno Tipo III (Jovem)	Colágeno Tipo I (Maduro)
Ausente:0		
Discreta:< 25%		
Moderada: 25-50%		
Intensa:51-75%		
Acentuada: >75%		

Anexo

Anexo 1

52

V - Pendências:

NENHUMA

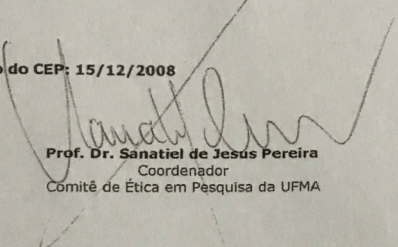
VI - Recomendações:

NENHUMA

VII - Parecer Consubstanciado do CEP:

Deste modo, de acordo com relato acima exposto, o Protocolo 23115 008795/2008-60, referente ao Trabalho de Conclusão de Curso sob o título "AVALIAÇÃO DO USO DO EXTRATO BRUTO DE EUPHORBIA TRUCALLI EM CAMUNDONGOS PORTADORES DA FORMA ASCÍTICA DO TUMOR DE EHRlich" é considerado por este CEP como APROVADO.

VIII - Data da reunião do CEP: 15/12/2008


Prof. Dr. Sanatiel de Jesus Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA

DATA DE RECEBIMENTO:	13/12/08
RELATÓRIO PARCIAL:	16/03/09
RELATÓRIO FINAL:	

NOTA:

1. Anexa folha do Relatório Parcial;
2. Pesquisas com duração acima de 6 meses deverão apresentar relatórios parciais semestrais;
3. Pesquisas com duração acima de 12 meses deverão apresentar relatórios anuais;
4. Após a conclusão da pesquisa deverá ser apresentado relatório final ao CEP/UFMA.