

Efeito do creme de *Inga subnuda* sobre a cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas

Effect of *Inga subnuda* cream on second-attempt skin wound healing

Efecto de la crema de *Inga subnuda* sobre la cicatrización por segunda intención de heridas cutáneas

Geisla Teles Vieira^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9634-880X>

Tânia Toledo de Oliveira¹ <https://orcid.org/0000-0001-6419-4172>

Matheus Gandra Campos¹ <https://orcid.org/0000-0002-0908-2562>

Fábio Braga Teixeira¹ <https://orcid.org/0000-0003-1827-5232>

Camila Abreu de Carvalho² <https://orcid.org/0000-0003-3880-6029>

Isabela de Freitas Veloso² <https://orcid.org/0000-0001-6559-1620>

¹Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular. Brasil

²Faculdade Dinâmica Vale do Piranga. Brasil

*Autor para la correspondência: geislateles@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: feridas cutâneas são um problema de saúde humana e animal devido à sua complexidade de tratamento e complicações recorrentes. Novos produtos e tecnologias são constantemente investigados com o objetivo de acelerar o processo cicatricial. Na medicina popular brasileira, tintura da casca de *Inga subnuda* (ingá) é utilizada no tratamento de feridas cutâneas.

Objetivo: avaliar o efeito cicatrizante de uma formulação terapêutica do extrato hidroalcoólico de *Inga subnuda* em feridas cutâneas de segunda intenção induzidas cirurgicamente em coelhos.

Métodos: extrato vegetal foi produzido com 400g da casca moída maceradas em água/etanol 1:1 até exaustão. Creme Lanette 24% foi preparado e a este adicionado extrato de ingá até atingir 1% e 5%. Vinte e quatro coelhos machos, 60 dias, pesando 2,8 kg,

foram divididos em quatro grupos com seis animais cada, nos quais foi induzida uma ferida de 1,5 cm x 1,5 cm com bisturi na região dorsal torácica de cada animal. Um grupo de animais foi tratado diariamente com solução salina 0,9%, outro com creme de extrato de ingá 1%, outro com creme de extrato de ingá 5% e, por fim, um grupo tratado com a pomada Fitoscar®. O índice de contração de ferida foi medido no 7º, 10º e 14º dia após incisão cirúrgica. A eutanásia foi realizada após 14 dias de tratamento e as amostras de pele encaminhadas para avaliação estereológica do processo cicatricial, analisando fibroblastos, vasos, células inflamatórias e índice de maturação do colágeno.

Resultados: a formulação creme com o extrato de ingá nas concentrações 1% e 5% promoveu a contração da ferida, ativação fibroblástica, neovascularização e maturação do colágeno.

Conclusão: a formulação promoveu a aceleração da cicatrização na fase proliferativa, fornecendo evidências científicas do seu uso popular e do seu potencial uso como medicamento fitoterápico.

Palavras-chave: extrato vegetal; *Inga subnuda*; índice de contração; coelhos.

ABSTRACT

Introduction: skin wounds are a human and animal health problem due to their therapeutic complexity and recurrent complications. New products and technologies aimed at speeding up the healing process are under permanent investigation. Tincture from *Inga subnuda* (inga) peel is used in Brazilian folk medicine to treat such wounds.

Objective: evaluate the healing effect of a therapeutic formulation of *Inga subnuda* hydroalcoholic extract on second-attempt skin wounds surgically induced in rabbits.

Methods: the plant extract was obtained from 400 g ground peels macerated in water / ethanol 1:1 to their depletion. Lanette 24% cream was prepared and the inga extract added to reach 1% and 5%. Twenty-four male 60-day-old rabbits weighing 2.8 kg were divided into four groups of six animals each. A 1.5 cm x 1.5 cm wound was performed with a scalpel in the dorsal thoracic region of each animal. The SSG group was treated daily with 0.9% saline solution, the IG1% group with 1% inga cream, the IG5% group with 5% inga cream, and the FITG group with Fitoscar® ointment. The wound contraction rate was measured 7, 10 and 14 days after the surgical incision. Euthanasia was performed after 14 days of treatment, and skin samples were submitted for stereological evaluation of the healing process. Analysis was conducted of fibroblasts, vessels, inflammatory cells and the collagen maturation index.

Results: the cream formulation of inga extract at 1% and 5% concentrations fostered wound contraction, fibroblast activation, neovascularization and collagen maturation.

Conclusion: the formulation sped up healing at the proliferative stage, thus providing scientific evidence of its folk use and its potential as a phytotherapeutic drug.

Key words: plant extract; *Inga subnuda*; contraction rate; rabbits.

RESUMEN

Introducción: las heridas cutáneas son un problema de salud humana y animal debido su complejidad de tratamiento y complicaciones recurrentes. Los nuevos productos y tecnologías son constantemente investigados con el objetivo de acelerar el proceso cicatricial. En la medicina popular brasileña la tintura de la cáscara de *Inga subnuda* (ingá) se utiliza en el tratamiento de estas heridas.

Objetivo: evaluar el efecto cicatrizante de una formulación terapéutica del extracto hidroalcohólico de *Inga subnuda* en heridas cutáneas de segunda intención, inducidas quirúrgicamente en conejos.

Métodos: el extracto vegetal fue producido con 400 g de la corteza molida macerada en agua/etanol 1:1 hasta su agotamiento. Se preparó la crema Lanette al 24 % y se añadió extracto de ingá hasta alcanzar el 1 % y 5 %. Se utilizaron veinticuatro conejos machos de 60 días, que pesaban 2,8 kg, se dividieron en cuatro grupos con seis animales cada uno, a los que se indujo una herida de 1,5 cm x 1,5 cm con bisturí en la región dorsal torácica de cada animal. Un grupo fue tratado diariamente con solución salina 0,9 %, el otro grupo con 1 % con crema de ingá 1 %, otro con 5 % con crema de ingá 5 % y un grupo tratado con pomada Fitoscar[®]. El índice de contracción de la herida se midió en el 7.º, 10.º y 14.º día después de la incisión quirúrgica. La eutanasia fue realizada después de 14 días de tratamiento y las muestras de piel encaminadas para una evaluación estereológica del proceso cicatricial, analizando fibroblastos, vasos, células inflamatorias e índice de maduración del colágeno.

Resultados: la formulación en crema con el extracto de ingá en las concentraciones 1 % y 5 % promovió la contracción de la herida, activación fibroblástica, neovascularización y maduración del colágeno.

Conclusión: la formulación promovió aceleración de la cicatrización en la fase proliferativa, proporcionando evidencias científicas de su uso popular y de su potencial uso como medicamento fitoterápico.

Palabras clave: extracto vegetal; *Inga subnuda*; índice de contracción; conejos.

Recibido: 03/04/2018

Aceptado: 02/07/2019

Introdução

Ferida pode ser definida como o rompimento da estrutura e das funções normais do tegumento e cicatrização. Refere-se a uma sequência de eventos que se inicia com o trauma, tem seu término com o fechamento completo e organizado da ferida com o tecido cicatricial⁽¹⁾. A cicatrização compreende um processo fisiopatológico complexo que incluem diferentes e coordenadas fases como a inflamação, fibroplasia, angiogênese, reepitelização e maturação do colágeno.⁽²⁾

A procura de um recurso químico-medicamentoso ou físico que acelere o fechamento das feridas tem sido alvo de vários estudos.^(3,4,5) O uso de produtos tradicionais produzidos a partir de plantas medicinais é uma alternativa no processo de cicatrização, bem como para reduzir os encargos financeiros.⁽⁶⁾

Inga subnuda subsp. *subnuda* Salzm. ex. Benth é uma espécie da família *Leguminosae*, subfamília *Mimosoideae*, amplamente distribuída nas regiões tropicais, subtropicais e subtemperadas⁽⁷⁾ Estudos relatam que outras espécies do gênero *Inga* são fontes de biomoléculas, apresentam compostos fenólicos (ácido gálico, a catequina, a epicatequina, a miricetina-3-ramnopiranosídeo, a quercetina-3-glucopiranosídeo e a quercetina-3-ramnopiranosídeo) e capacidade antioxidante.^(8,9)

Na medicina popular brasileira *Inga subnuda* é conhecida por ingá, ingá-cipó e ingá-de-macaco e se tem relatos populares do uso da tintura da sua casca como laxante, descongestionante nasal, hipoglicemiante e cicatrizante.⁽¹⁰⁾

Tendo em vista esse uso popular, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito cicatrizante de uma formulação terapêutica do extrato hidroalcoólico de *Inga subnuda* em feridas cutâneas de segunda intenção induzidas cirurgicamente em coelhos.

Métodos

Material vegetal

Partes aéreas (vegetativas e reprodutivas) de *I. subnuda* foram coletadas em outubro/2012 em um fragmento de Mata Atlântica na cidade de João Monlevade, MG/Brasil. Uma exsicata da espécie, registro VIC 38.758, foi depositada no Herbário VIC da UFV, Viçosa/Brasil. Após identificação, cascas frescas de ingá foram coletadas, lavadas em água corrente, desinfetadas com hipoclorito de sódio 2%, secas em estufa a 25 °C até peso constante, trituradas em moinho e armazenadas em frasco de vidro a 4 °C.

Preparo do extrato hidroalcoólico e formulação terapêutica tópica

As cascas moídas (400 g) foram maceradas em solução água: álcool etílico P.A 50% por 72h, 25°C, ao abrigo da luz.⁽¹¹⁾ O macerado foi filtrado e o extrato concentrado em evaporador rotativo à baixa pressão entre 45 a 55°C, e liofilizado. Este procedimento foi repetido até completa exaustão do material vegetal. Ao final, o extrato foi pesado e o rendimento foi de 10% (p/p) em relação ao material em pó seco. O extrato foi utilizado como ingrediente na preparação de creme tópico. Cerca de 1 g e 5 g do extrato sólido foi incorporado em 100 g de creme Base Lanette (Lanette 24%, álcool cetílico 2,5%, glicerina 5%, propilparabeno 0,15% e oleato de decila 12%) para produção de creme com extrato a 1% e 5%, respectivamente.

Animais

Após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFV) e liberação com número de protocolo n°.064/2012, foram utilizados 24 coelhos machos, do grupo étnico Albino Nova Zelândia, espécie *Oryctolagus cuniculatos*, pesando entre 2,3 a 3,0 kg e idade variando de 120 a 160 dias, provenientes do setor de Cunicultura da Universidade Federal de Viçosa, MG, Brasil. Eles foram alojados em gaiolas individuais e mantidos com alimentação balanceada e água potável *ad libitum*. Os animais passaram por um período de 10 dias de adaptação ao novo local.

Procedimento experimental

Foram utilizados 24 coelhos, divididos, aleatoriamente, em quatro grupos de seis animais. Grupo GSS: tratado com solução salina a 0,9%; Grupo GI1%: tratado com creme contendo extrato de *I. subnuda* 1%; Grupo GI5%: tratado com creme contendo extrato de *I. subnuda* 5% e Grupo GFTI: tratado com a pomada Fitoscar[®] (Apsen Farmacêutica S.A.). O tratamento foi realizado diariamente por 14 dias e, consistia na aplicação tópica

dos produtos até a cobertura total da ferida, uma vez ao dia, na avaliação macroscópica das feridas e na pesagem dos animais.

No período pré-operatório os coelhos foram tricotomizados na região dorsal torácica com auxílio de máquina de tosa. Em seguida, foram anestesiados com uma combinação de 50 mg/Kg de quetamina e 10 mg/Kg de xilazina, intramuscular, na região posterior da coxa (ventre dos músculos semitendíneo e semimembranáceo) da pata traseira esquerda. Em seguida, os coelhos foram colocados em decúbito ventral horizontal sobre mesa cirúrgica apropriada. Realizou-se a antisepsia com solução de álcool etílico 70% na região tricotomizada, demarcação da área da ferida (1,5 cm x 1,5 cm) com caneta de demarcação cirúrgica na região torácica dorsal (proximal das primeiras vértebras torácicas), o que limitou o acesso do animal à área de indução e/ou tratamento, e por fim, retirada do fragmento cutâneo com lâmina de bisturi estéril até a fáscia muscular.

No pós-operatório imediato, procedeu-se a limpeza da incisão com uso de solução salina de cloreto de sódio 0,9%, medição da ferida com paquímetro e início do tratamento tópico. Os coelhos foram devolvidos às suas gaiolas e observados quanto à recuperação anestésica (presença de atividade física e disposição para alimentação). Para o controle da dor, os animais receberam uma dose de 13 mg/Kg de paracetamol, dissolvidos em 1 mL de água, via oral, a cada seis horas, nas primeiras 24 h após cirurgia.

Avaliação macroscópica foi realizada de acordo com a contração das feridas, presença de hemorragia, crosta, edema e pus. O índice de contração da ferida (IC) foi mensurado nos dias 7, 10 e 14 para o qual a área da ferida foi calculada pelo produto de duas direções: o maior comprimento e a maior largura⁽⁵⁾ e obtido usando a seguinte fórmula: $IC = ((A_o - A_f)/A_o) \times 100$ onde, A_o refere-se a área inicial da ferida e A_f refere-se a área no dia da medida.⁽¹²⁾

Todos os animais foram sacrificados no 14º dia com overdose da combinação de quetamina (2 mL, IM) e xilazina (3 mL, IM) e, retirados fragmentos das feridas. As amostras de pele foram fixadas em solução de formol 10%, desidratadas em etanol, clareadas em xilol, embutidas em parafina e cortadas em micrótomo com 5 µm de espessura. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina (HE) para avaliação de fibroblasto, vasos e células inflamatórias e, picosirius para diferenciação das fibras colágenas do tipo I e III sob microscopia de polarização.

Análise estereológica

As lâminas foram visualizadas usando microscópio de luz (BX-60® - Olympus, São Paulo, Brazil) conectado a uma câmera digital (QColor-3®, Olympus, São Paulo, Brasil). Usando uma lente objetiva de 20 X, dez campos de cada lâmina foram fotografados aleatoriamente, fazendo uma área total de tecido de $7,2 \times 10^6 \mu\text{m}^2$ submetido à análise estereológica. Para esta análise, uma grade contendo 300 pontos dentro de uma área teste padrão (AT) de $1,2 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ foi sobreposta a cada imagem. Os parâmetros estereológicos de densidade volumétrica (V_v) foram calculados para fibroblasto, vaso sanguíneo, células inflamatórias, colágeno tipo I e III, usando a razão: $V_v = P_p/PT$; na qual P_p é o número de pontos que ocorria sobre a estrutura de interesse e PT é o número total de números de pontos no sistema teste.^(13,14)

Análise do colágeno foi baseada na propriedade de birrefringência das fibras de colágeno, uma vez que sob a polarização, as fibras colágenas grossas (tipo I) aparecem em tons de cores brilhantes que vão do vermelho ao amarelo, ao passo que as fibras reticulares finas (colágeno tipo III) aparecem em verde brilhante. O índice de maturação do colágeno (IMaC) foi calculado pela razão entre as percentagens de colágeno tipo I por tipo III, onde valores acima de um (1) representam predominância de colágeno tipo I e os abaixo de 1 representam predomínio de colágeno tipo III.⁽¹⁵⁾ Análise estereológica foi realizada utilizando o software Image Pro-Plus, versão 4.5 (Media Cybernetics®, Prata Spring, EUA).

Análise estatística

Os resultados foram analisados pelo programa MINITAB® versão 16.1.0. Foi realizada análise one-way de variância (ANOVA), seguido pelo teste de Tukey com 5% de significância para comparação de médias ($p < 0,05$).

Resultados

O peso dos animais de todos os grupos aumentou, em média, 450 g durante o experimento. Em todos os grupos, as feridas não apresentaram sinais macroscópicos de infecção. A partir do segundo dia de tratamento, houve formação de uma crosta em todos os grupos avaliados.

No 7º dia, os grupos tratados com Fitoscar® e extrato de Ingá 5% apresentaram as maiores porcentagens de contração da ferida, reduzindo a área da ferida em 41,4% e 19,2%, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Percentual médio de contração em relação ao tamanho original das feridas dos grupos tratados com solução salina (GSS), creme de extrato de Ingá 1% (GI1%), creme de extrato de Ingá 5% (GI5%) e pomada Fitoscar® (GFIT) no 7º, 10º e 14º dia pós-operatório.

Índice de Contração da Ferida (%)						
Grupos	7.º dia		10.º dia		14.º dia	
	Média	σ	Média	σ	Média	σ
GSS	13,29	9,91a	40,33	24,1a	79,97	7,74a,b
GI1%	13,27	19,18a	35,61	12,51a	80,59	5,72b
GI5%	19,25	10,52a,b	60,88	7,72a	69,94	11,17a,b
GFIT	41,42	16,74b	48,46	19,94a	65,51	10,75 ^a
Valor de <i>p</i>	0,009		0,092		0,022	

Legenda: Dados expressos em média e desvio-padrão (σ). As médias seguidas de pelo menos uma mesma letra na coluna não difere entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

No 10º dia as maiores porcentagens de contração da ferida foram obtidas nos grupos GI5% (60,88%), seguida pelos grupos GFTI (48,46%), GSS (40,33%) e GI1% (35,61%). Ao se comparar cada grupo ao grupo GSS, verifica-se que o GI5% foi o que apresentou maior porcentagem de contração (51%) (Tabela 1).

No 14º dia, o grupo GI1% apresentou maior índice de contração (80%) e o grupo GFIT, o menor índice (65%). Não houve completo fechamento das feridas no tempo avaliado.

A tabela 2 apresenta o índice de contração em relação aos intervalos de medida, ou seja, entre o 1º e 7º dia de tratamento, entre o 7º e 10º dia, entre o 10º e 14º dia, e por fim, entre o 7º e 14º dia. O objetivo desta análise separada entre os dias foi avaliar o efeito de cada tratamento nas fases inflamatória e proliferativa da cicatrização. Há também, nesta tabela, a taxa de contração diária (IC/dia), que consiste na relação entre índice de contração no período avaliado dividido pelo número de dias deste período.

Ao analisar os resultados baseado nas fases da cicatrização, podemos observar que durante a fase inflamatória (período entre o 1º e 7º dia), Fitoscar® apresentou melhores resultados, reduzindo a área da ferida em 41,42%. Entretanto, durante a fase proliferativa (7º ao 14º dia), o creme de extrato de ingá nas concentrações de 1% e 5% foram melhores quando comparado ao medicamento comercial fitoterápico Fitoscar®, capazes de reduzir a área da ferida em 67,3% e 50,4%, respectivamente. Já o Fitoscar® apresentou contração de ferida de apenas 24,05% (Tabela 2).

Tabela 2 - Percentual médio de contração da ferida em relação a intervalos de tempo e a respectiva taxa de contração diária (IC/Dia) dos grupos tratados com solução salina (GSS), creme de extrato de Ingá 1% (GI1%), creme de extrato de Ingá 5% (GI5%) e pomada Fitoscar® (GFIT) no 7º, 10º e 14º dia pós-operatório.

Índice de Contração da Ferida (%)					
Grupos	1.º-7.º dia Média	7.º-10.º dia Média	10.º-14.º dia Média	7.º-14.º dia Média	1.º-14.º dia Média
GSS	13,29	27,04	39,64	66,68	79,97
GI1%	13,27	22,34	44,98	67,32	80,59
GI5%	19,25	41,63	9,06	50,65	69,94
GFIT	41,42	7,04	17,05	24,05	65,51
Taxa de Contração Diária da Ferida (%)					
Grupos	IC/Dia	IC/Dia	IC/Dia	IC/Dia	IC/dia
GSS	1,89	9,01	9,91	9,52	5,71
GI1%	1,89	7,44	11,24	9,62	5,75
GI5%	2,75	13,87	2,26	7,24	4,99
GFIT	5,91	2,38	4,26	3,44	4,67

Ao analisar a taxa de contração diária (IC/dia), observa-se uma dinâmica dos resultados e dos tratamentos aplicados, o que podemos sugerir uma “rota” adequada para melhor cicatrização para este estudo (Tabela 2). O medicamento Fitoscar® apresenta melhor resultado na primeira etapa da cicatrização, com índice de contração diária de 5,91%, ou seja, a cada dia a área da ferida reduz em 5,9%. Posteriormente a esta fase, percebe-se pelos valores diários de contração que o seu efeito não é mais expressivo. Na fase proliferativa há uma mudança de comportamento entre os tratamentos. O creme de extrato de ingá na concentração de 5% foi capaz de atingir uma taxa de contração diária de 13,87% entre o período do 7º ao 10º dia. Este valor é quase sete vezes superior ao que foi obtido pelo Fitoscar® (2,38%). Ainda na fase proliferativa, entre o 10º e 14º dia o creme de extrato de ingá 1% atinge uma taxa de contração diária de 11,24%, ou seja, aproximadamente três vezes melhor que o Fitoscar®. Os índices de contração diária no grupo GSS também aumentaram a partir do início da fase proliferativa (9,52%) e superiores aos valores de Fitoscar® (3,44%).

Observando estes valores, e tendo como objetivo acelerar a cicatrização, uma sequência de tratamentos se apresenta neste estudo através dos dados da tabela 2. A melhor sequência de tratamentos seria Fitoscar® na fase inflamatória e extrato de ingá 5% e/ou 1% na fase proliferativa com inclusão de solução salina para limpeza local.

Os resultados estereológicos revelaram que em todos os grupos houve a formação do tecido de granulação (Fig. 1) e predominância do colágeno tipo I (Fig. 2).

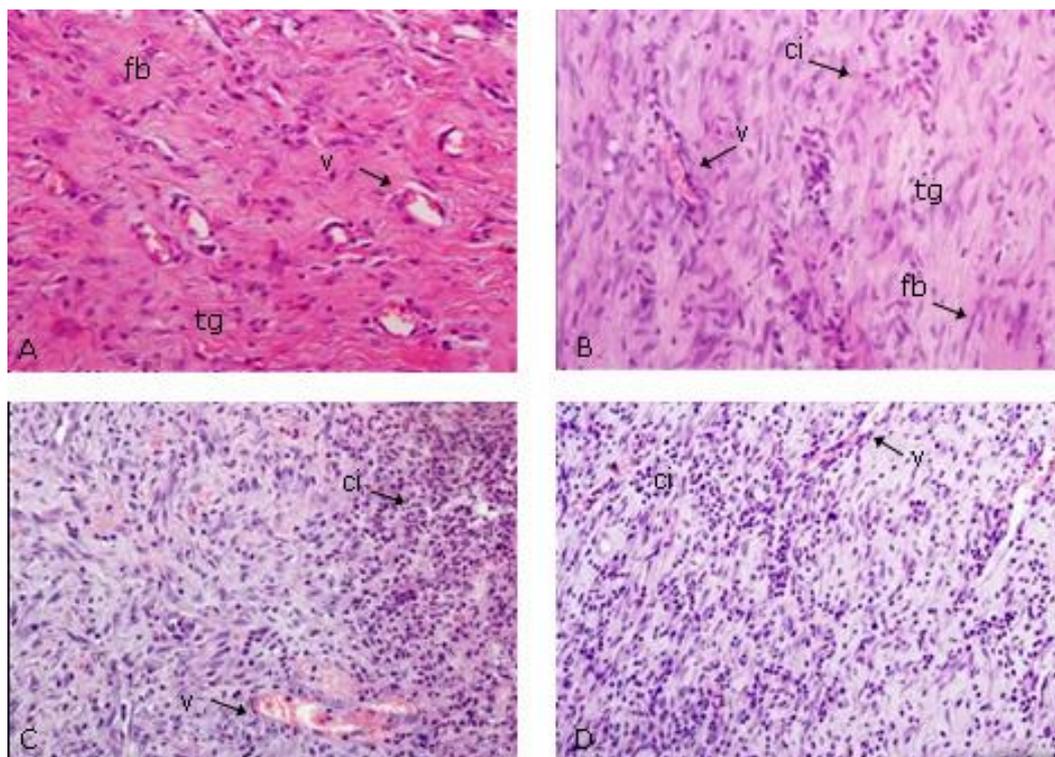


Fig. 1 - Fotomicrografia de cortes transversais do tecido cicatricial da pele de coelhos no 14º dia de tratamento. As setas indicam a presença de vasos (v), tecido de granulação (tg), células inflamatórias (ci) e fibroblastos (fb). Coloração: Hematoxilina-eosina. Aumento: 200X

A - grupo tratado com solução salina 0,9%.

B - tratado com creme de extrato de Ingá 1%.

C - tratado com creme de extrato de Ingá 5%.

D - tratado com pomada Fitoscar®.

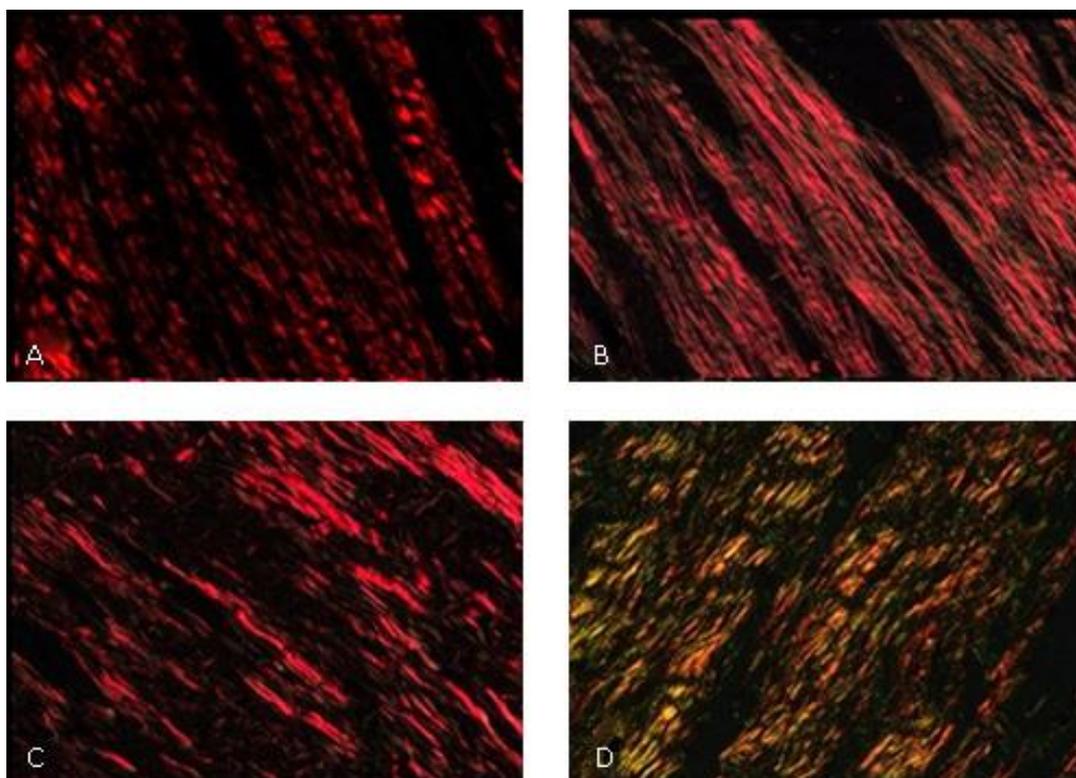


Fig. 2 - Fotomicrografia obtida sob microscopia de polarização que mostra a distribuição das fibras de colágeno tipo I (vermelha) e III (verde) no tecido cicatricial da pele de coelhos após quatorze dias de tratamento. Coloração: Picrosirius. Aumento: 200X.

- A - grupo tratado com solução salina 0,9%.
- B - tratado com creme de extrato de Ingá 1%.
- C - tratado com creme de extrato de Ingá 5%.
- D - tratado com pomada Fitoscar®.

Entretanto, não houve diferença significativa ao nível de 5% entre os grupos (Tabela 3). Os tratamentos foram capazes de estimular a produção de novos vasos, fibroblastos e promover a maturação das fibras colágenas.

Tabela 3 - Resultados estereológicos de densidade volumétrica (Vv) de vasos sanguíneos, fibroblastos, células inflamatórias (ci) e índice de maturação do colágeno (IMaC) para feridas em coelhos tratados com solução salina (GSS), creme de extrato de Ingá 1% (GI1%), creme de extrato de Ingá 5% (GI5%) e pomada Fitoscar® (GFIT) após 14 dias de tratamento.

Estereologia da Ferida (%)								
Grupos	Vv_vasos		Vv_fibroblastos		Vv_ci		IMaC	
	Média	σ	Média	σ	Média	σ	Média	σ
GSS	4,24	2,21a	11,61	3,95a	6,07	1,36a	12,61	1,31b
GI1%	4,05	2,51a	15,02	2,12a	9,4	4,43a	18,00	2,1a
GI5%	5,17	3,43a	10,23	2,48a	10,95	5,4a	14,28	2,2a,b
GFIT	3,53	0,78a	9,95	2,56a	10,54	5,65a	12,15	1,91b

Legenda: Dados expressos em média e desvio-padrão (σ). As médias seguidas de pelo menos uma mesma letra na coluna não difere entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Discussão

A contração da ferida é considerada um indicativo do potencial de cicatrização, ou seja, quanto melhor a cicatrização maior é a percentagem de contração.⁽¹⁶⁾ Observando os resultados de IC nas fases inflamatória e proliferativa podemos sugerir que os tratamentos possuem diferentes mecanismos de ação no processo de cicatrização, e que estes resultados podem ser explicados baseados nas propriedades dos compostos bioativos presentes na pomada Fitoscar®, no extrato de ingá e também nos efeitos da solução salina. O fitoterápico comercial Fitoscar®, composto por extrato seco de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville), possui ação anti-séptica contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,^(17,18) *Escherichia coli*⁽¹⁹⁾ e *Candida albicans*.⁽²⁰⁾ A atividade antibacteriana e antifúngica do extrato de barbatimão provavelmente contribuíram para acelerar a cicatrização na fase inflamatória, obtendo, desta forma, maior IC.

A eficiência dos fitoterápicos no processo de cicatrização está relacionada à ação de flavonóides, taninos e saponinas.⁽²¹⁾ Estudos de prospecção fitoquímica realizados com outras espécies do gênero *Inga* mostraram a presença de flavonóides e taninos.⁽²²⁾ Os taninos apresentam a capacidade de formar pontes de hidrogênio ou ligações hidrofóbicas duradouras com proteínas formando o complexo tanino-proteína. Este complexo, por ser insolúvel em água, forma uma camada protetora, crosta, sobre a lesão, favorecendo a hemostasia após a injúria.⁽²³⁾ Além disso, compostos fenólicos são utilizados para elevar a eficácia do processo de cicatrização, agindo como antioxidantes, antimicrobianos, anti-inflamatórios e moduladores do sistema imune.⁽⁶⁾

Os resultados de IC para solução salina podem ser explicados pelo ambiente limpo e úmido que este tratamento proporcionou à ferida. O teor de água no leito da ferida facilita a migração epitelial, pois feridas com tecidos adequadamente úmidos curam mais rapidamente que feridas ressecadas.⁽¹⁶⁾

O processo de crescimento, migração e diferenciação de células endoteliais que formam novos vasos sanguíneos é conhecida como angiogênese. Este processo requer a ligação de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma molécula de sinalização, a receptores nas células endoteliais. Esta sinalização é fundamental para o crescimento de novos vasos sanguíneos. Esse processo é essencial para que ocorra a cicatrização.⁽²⁴⁾ A angiogênese, independente dos tratamentos, foi importante, conferindo suporte necessário para que o processo de reparação tecidual evoluísse de forma satisfatória para todos os grupos, uma vez que ao final do tratamento o IC entre eles não foi estatisticamente significativo.

O grupo tratado com extrato de ingá 1% apresentou maior porcentagem de fibroblastos, sendo os valores médios 34% acima daqueles encontrados pelo grupo GFIT e 23% acima do grupo GSS. O grupo tratado com extrato de ingá 1% também apresentou maior porcentagem do IMaC, sendo os aumentos semelhantes aos resultados encontrados para fibroblastos. A produção de colágeno está relacionada com a quantidade de fibroblastos. Resultados semelhantes foram encontrados por GONÇALVES et al. (2013)⁽²⁵⁾ que investigaram extrato vegetal da espécie *Brassica oleracea* no processo cicatricial e obtiveram maiores valores médios de fibroblastos e índice de maturação do colágeno em relação aos grupos controle. Pelos resultados pode-se sugerir que os compostos bioativos presentes no extrato de ingá promoveram, assim como na espécie *B. oleracea*, a produção de fibroblastos e aumento do índice de maturação do colágeno.

Estudos afirmam que solução salina é uma solução isotônica que não interfere com o processo de cicatrização normal.⁽²⁶⁾ Porém, outros estudos indicam que a solução salina possui atividade antisséptica e ação benéfica na cicatrização, estimulando o debridamento autolítico e favorecendo a formação do tecido de granulação.⁽²⁷⁾ Para os resultados encontrados neste estudo, sugere-se que o uso diário de solução salina tenha proporcionado a limpeza da ferida, além da manutenção da umidade, o que possivelmente impediu aumento da inflamação, o que justificaria a menor porcentagem de células inflamatórias.

O extrato hidroalcoólico da casca de *Ingá subnuda* na formulação creme promoveu a cicatrização de feridas cutânea de segunda intenção, através da contração da ferida mais efetiva na fase proliferativa da cicatrização, e da promoção da fibroplasia, angiogênese e maturação do colágeno avaliados na análise estereológica, fornecendo evidências de seu uso tradicional e seu potencial uso como medicamento fitoterápico.

Referências bibliográficas

- 1- Dresch Eberhardt T, Coelho Dias CF, Portella da Fonseca GG, Kessler M, Silvia de Avila Soares R, Soares de Lima SB. Cicatrização de feridas: análise das tendências em teses e dissertações. Rev Enferm. UFSM 2015; 5(2):387-95.
- 2- De Albuquerque Sarmiento P, Da Rocha Ataíde T, Fernandes Barbosa AP, Xavier de Araújo-Júnior J, Martins Leite Lúcio I, De Assis Bastos ML. Avaliação do extrato da *Zeyheria tuberculosa* na perspectiva de um produto para cicatrização de feridas. Rev. Latino-Am. Enferm. 2014; 22(1):165-72.
- 3- Charas dos Santos IF, Sousa Grosso SL, Bata Bambo O, Nhambirre, AP, Mota Cardoso JM, Moreira dos Sntos Schmidt E, *et al.* Mel e açúcar mascavo na cicatrização de feridas. Ciência Rural 2012; 42(12):2219-24.
- 4- Yazdan Asadi S, Parsae P, Karimi M, Ezzati S, Alaleh Z, Mohammadzadeh F, *et al.* Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on healing process surgical wounds in rat. International Journal of Surgery 2013; 11(4):332-7.
- 5- Krüger Beheregaray W, Cabral Gianotti G, De Souza Leal J, Garcez T, Contesini EA. Eletroestimulação na cicatrização de feridas cutâneas experimentais em coelhos. Ciência Rural 2014; 44(5):878-83.

- 6- Teles Vieira G. Avaliação do efeito cicatrizante de *Inga subnuda* e *Pseudopiptadenia contorta* em feridas cirúrgicas em coelhos [tese]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2015.
- 7- Lewis P. Leguminosae subfam. Mimosoideae. In: De Vasconcellos Barbosa MR, Sothers C, Mayo S, Gamarra-Rojas C, Carneiro de Mesquita A (org.). Checklist das Plantas do Nordeste Brasileiro: Angiospermas e Gimnospermas. Brasília: Ministério de Ciência e Tecnologia. 2006.
- 8- Camaroni S, Souza A, Fernandes K. Caracterização bioquímica de frutos de *Inga alba* (Sw.) Willd. e *Inga cylindrica* Mart. (Fabaceae). Revista Saúde e Ambiente 2008; 9(2):16-23.
- 9- Tolmie Prance G, Freitas da Silva M. Árvores de Manaus: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia;1975.
- 10- Souza T, Moreira R, Pietro R, Isaac V. Avaliação da atividade anti-séptica de extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e de preparação cosmética contendo este extrato. Revista Brasileira de Farmacognosia 2007; 17(1):71-5.
- 11- Simões C, Schenkel E, Gosmann G, Mello J, Mentz L, Petrovick P. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6ed. Porto Alegre, Florianópolis: Editora UFRGS, UFSC; 2010.
- 12- Agren M, Mertz P, Franzin L. A comparative study of three occlusive dressing in the treatment of full-thickness wounds in pigs. J Am Acad Derm. 1997; 36(1):53-8.
- 13- Mandarin-de-lacerda CA. Stereological tools in biomedical research. Annals of the Brazilian Academy of Sciences 2003; 75(4):469-86.
- 14- Vilela Gonçalves R, Dias Novaes R, Do Carmo Cupertino M, Moraes B, Viana Leite JP, Do Carmo Gouveia Peluzio M, et al. Time-dependent effects of low-level laser therapy on the morphology and oxidative response in the skin wound healing in rats. Lasers Med Sci. 2013; 28(2):383-90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1066-7>
- 15- Vizzotto Junior AO, Ligocki Campos AC, Vieira de Souza Leite Mello E, Jacometo Castilho T. Influência da suplementação pré-operatória com ácido graxo ômega-3 na cicatrização das anastomoses colônias em ratos desnutridos que receberam paclitaxel. Rev. Col. Bras. Cir. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010069912015000300116&script=sci_arttext&tlng=pt.

- 16- Soldatelli Valente F. Terapia tópica na cicatrização de lesões cutâneas provocadas por congelamento com nitrogênio líquido em ratos Wistar [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
- 17- Benvindo Ferreira S, Dantas Palmeiras J, Holanda de Souza J, De Almeida JM, Pereira Figueiredo MC, Silva Pequeno A, *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro do extrato hidroalcoólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. Revista Brasileira de Análises Clínicas 2010; 42(1):27-31.
- 18- Martins da Costa JG, De Oliveira Leite G, Ferrer Dubois A, Lopes Seeger R, Augusti Boligon A, Linde Athayde M, *et al.* Antioxidant effect of *Stryphnodendron rotundifolium* Martius extracts from Cariri-Ceará State (Brazil): potential involvement in its therapeutic use. Molecules, Basel 2012; 17(1):934-50.
- 19- Souza J, Silva E, Silva M, Arruda M, Larondelle Y, Rogez H. Identification and antioxidante activity of several flavonoids of *Inga edulis* leaves. Journal of Brazilian Chemical Society (online) 2007; 18(6):1276-80.
- 20- Ishida K, Palazzo de Mello JC, Garcia Cortez DA, Prado Dias Filho B, Ueda-Nakamura T, Vataru Nakamura C. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006 [acesso: 09/2013]; 58:942-9. Disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/58/5/942.full.pdf+html>.
- 21- Silva L, Lopes P, Monteiro M, Macedo H. Importância do uso de plantas medicinais nos processos de xerose, fissuras e cicatrização na diabetes mellitus. Rev. Bras.PI. Med. 2015; 17(4):827-35.
- 22- Calle Alvarez J, Pinzón Serrano R, Ospina LF, Avellaneda Torres L A. Actividad biológica de las saponinas de la corteza de *Inga marginata* Willd. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas 1998; 27:17-9.
- 23- Ferreira Rodrigues D. Extrato de barbatimão e células mononucleares autólogas no tratamento de feridas excepcionais de coelhos [tese]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás;2015.
- 24- Martins Duarte R. Fatores desencadeantes de osteonecrose na consulta de cirurgia oral: Gestão do paciente e abordagens terapêuticas. ISCSEM. 2016 Outubro. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/17452>
25. Vilela Gonçalves R, Matias Sarandy M, Pinto da Matta SL, Dias Novaes R, Mello Pinto MV. Comparative study of the effects of laser photobiomodulation and extract of

Brassica oleracea on skin wounds in wistar rats: A histomorphometric study. Pathology – Research and Practice 2013; 209(10):648-543. [acceso: 01/2015]. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23968696.

26- Santos E, Queirós P, Cardoso D, Cunha M, Apostolo J. The effectiveness of cleansing solutions for wound treatment: a systematic review. Journal of Nursing 2016;4(9):130-3.

27- Hernandez L, Marques da Silva Pereira L, Pallazo F, Palazzo de Mello JC. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2010;46(3): 431-6.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflictos de interés.

Contribución de los autores

Geisla Teles Vieira: autora idealizadora do projeto. Realizou a coleta do material botânico, preparo dos extratos, conduziu o procedimento com os animais, bem como realizou a análise estatística, estereológica e redação do artigo.

Tânia Toledo de Oliveira: professora orientadora do projeto. Orientou todos os procedimentos deste trabalho, desde a escolha da planta até a redação final do artigo.

Matheus Gandra Campos: auxiliou nas etapas de produção do extrato, em todo manejo e cuidados com os animais na parte experimental, bem como auxiliou na produção das lâminas histológicas.

Fábio Braga Teixeira: realização das feridas nos animais, nos cuidados pré e pós cirúrgicos, bem como nos tratamentos dos animais.

Camila Abreu de Carvalho: análise dos dados estereológicos e redação do artigo.

Isabela de Freitas Veloso: análise dos dados estereológico e redação do artigo.

Financiación

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior – CAPES.