

MARCELA GABRIELA FEITOSA VIEIRA

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS E MORFOMÉTRICOS DE FERIDAS
CUTÂNEAS EM RATOS TRATADAS COM EXTRATO HIDROALCOÓLICO
DE AMEIXA-DO-MATO (*Ximenia americana*) A 10%**

RECIFE

2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

MARCELA GABRIELA FEITOSA VIEIRA

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS E MORFOMÉTRICOS DE FERIDAS
CUTÂNEAS EM RATOS TRATADAS COM EXTRATO HIDROALCOÓLICO
DE AMEIXA-DO-MATO (*Ximenia americana*) A 10%**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto

Coorientadora: Dra. Lígia Reis de Moura Estevão

RECIFE

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

V658a Vieira, Marcela Gabriela Feitosa
Aspectos morfológicos e morfométricos de feridas cutâneas em
ratos tratadas com extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato
(*Ximenia americana*) a 10% / Marcela Gabriela Feitosa Vieira. –
2018.
58 f. : il.

Orientador: Joaquim Evêncio Neto.
Coorientadora: Lígia Reis de Moura Estevão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de
Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal,
Recife, BR-PE, 2018.
Inclui referências.

1. Cicatrização de feridas 2. Matéria médica vegetal
3. Metabólitos 4. Pele I. Evêncio Neto, Joaquim, orient. II. Estevão,
Lígia Reis de Moura, coorient. III. Título

CDD 636.089

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISILOGIA ANIMAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS E MORFOMÉTRICOS DE FERIDAS
CUTÂNEAS EM RATOS TRATADAS COM EXTRATO HIDROALCOÓLICO
DE AMEIXA-DO-MATO (*Ximenia americana*) A 10%**

Dissertação de Mestrado elaborada por

MARCELA GABRIELA FEITOSA VIEIRA

Apresentada em 22 de fevereiro de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

Dra. Lígia Reis de Moura Estevão
Universidade Federal Rural de Pernambuco (PNPD/CAPES/DMFA)

Dra. Mariana Gomes do Rêgo
Universidade Federal de Rural Pernambuco (PNPD/CAPES/PPGMV)

RECIFE

2018

Dedico à minha família

Especialmente aos meus pais e irmãos.

Vocês são a luz da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador professor Dr. Joaquim Evêncio Neto, pela dedicação e ensinamentos fundamentais na minha formação. Obrigada pela oportunidade e pelo privilégio de ser sua orientanda.

À minha coorientadora Dra. Lígia Estevão por sua paciência em transmitir seus conhecimentos e por cada carona maravilhosa até Candeias. Mesmo morando em outro estado esteve presente em toda essa jornada de pesquisa.

Aos meus pais, Maria Verônica e Paulo Marcelo pelo apoio em cada passo que dou, pelo carinho e amor. É por vocês que me dedico em tudo que faço.

Aos meus irmãos, Gustavo Vieira e João Pedro Vieira, que são tudo pra mim. A maior alegria da minha vida é ter vocês.

À Lara Albuquerque por ser calma quando os dias eram de mar violento. Agradeço pela imensa ajuda, compreensão e paciência. Obrigada por ser e estar.

A todos os meus familiares que me apoiam, ajudam e me proporcionam momentos de alegria, em especial ao meu sobrinho Miguel por me mandar os melhores áudios.

À Camila Amaral, Anamaria Diniz, Marina Baptista, Beatriz Maran, Priscila Oliveira e Yuri Albuquerque por tornarem os dias mais leves e felizes. Vocês são mais que “colegas”.

À equipe maravilhosa de cicatrização: Apolônia Agnes, Dayana Serafim, Ana Greice, Érica Bruna, Juliete Lira e José de Castro. Agradeço pela motivação, confiança e atenção durante todo o trabalho, além da amizade que compartilhamos durante esse período. Que essa equipe continue brilhando dentro e fora dos muros acadêmicos.

Aos companheiros do Laboratório de Histologia da UFRPE, Andressa, Cláudio, Mariana Rêgo, Priscila Rocha e ao professor Francisco Leite por todos os momentos de aprendizado e alegria vivenciados.

Em especial, agradeço a Maria Edna, que é parte fundamental de todo o processo de construção da minha vida acadêmica, além da amizade, fica aqui meu respeito e admiração por você.

Aos excelentes profissionais do biotério, André e Renata pelo cuidado com os animais ao longo dos experimentos.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco por proporcionar as condições necessárias à realização deste Mestrado

E à Deus por permitir que eu chegasse até aqui!

RESUMO

Dentre as muitas plantas medicinais utilizadas na medicina popular encontra-se a *Ximenia americana* que se caracteriza por ser uma planta amplamente utilizada em todo o Brasil para o tratamento de doenças inflamatórias e cicatrização de ferimentos de pele. O presente estudo objetivou avaliar a atividade cicatrizante de feridas com creme de *Ximenia americana* a 10%. A coleta de *Ximenia americana* ocorreu no município de Araçoiaba – PE, seguida da secagem e posterior moagem do caule para preparação do extrato, que foi incorporado a uma base lanette. Foram utilizados 60 ratos *Wistar (Rattus norvegicus albinus)*, divididos em: GTX(feridas tratadas com extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* em base Lanette à 10%), GP (feridas tratadas com creme Lanette,) e GC (feridas não tratadas), avaliados nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Foram utilizadas cinco repetições para cada período. Em cada animal foram realizadas duas feridas cirúrgicas (antímero direito e esquerdo) deixando exposta a fáscia muscular adjacente. As variáveis analisadas foram a contração das feridas, contagem de vasos sanguíneos, porcentagem de fibras colágenas e grau de contração das feridas. Na análise morfológica avaliou-se os seguintes escores: formação de crosta, área de reepitelização, tecido inflamatório e de granulação. Para a prospecção fitoquímica realizou-se a Cromatografia em Camada Delgada. O teste de toxicidade avaliou os efeitos comportamentais do extrato. A Cromatografia em Camada Delgada revelou a presença de taninos, flavonoides e terpenoides no extrato. Quanto ao aspecto macroscópico, as feridas apresentaram diferenças expressivas em relação ao aspecto da crosta, que no GTX mostrou-se mais espessa e firme, mas não foi determinante para favorecer a contração, que não teve diferença estatística entre os grupos, bem como os aspectos morfométricos. O teste de toxicidade determinou aspectos comportamentais tais como piloereção, agitação e palidez indicando uma possível ação da planta sobre o sistema nervoso periférico. O estudo indica que a *Ximenia americana* não favoreceu a contração das feridas mesmo tendo sido identificados em seu extrato metabólitos que favorecem esse processo, no entanto a quantidade dos metabólitos pode ser influenciada de acordo com as condições climáticas e geográficas, podendo os vegetais apresentar uma composição química variada, sendo muitas vezes, pouco conhecida.

Palavras-chave: cicatrização; fitoterapia; metabólitos; pele

ABSTRACT

Among the many medical plant used in folk medicine is the *Ximenia americana* that is characterized by being a plant widely used in Brazil for the treatment of disease inflammatory and wound healing. The present study aimed to evaluate the healing activity of wounds with 10% *Ximenia americana* cream. The collect of *Ximenia americana* occurred in the municipality of Araçoiaba - PE, followed by drying and subsequent milling of the stem for preparation of the extract, which was incorporated into the lanette base. Were used 60 rats *Wistar (Rattus norvegicus albinus)* divided into three groups: GX (wounds treated once a day with hydro alcoholic branch extract of *Ximenia americana*), GP (wounds that received vehicle), and GC (wounds without product application) evaluated on days 4, 7, 14 and 21 postoperatively. Five replicates were used for each period. In each animal, two surgical wounds (right and left antimer) were performed leaving the adjacent muscle fascia exposed. The variables analyzed were wound contraction, blood vessel count, percentage of collagen fibers and degree of wound contraction. In the morphological analysis the following scores were evaluated: crust formation, re-cleaving area, inflammatory and granulation tissue. The phytochemical prospection analysis was done by Thin Layer Chromatography. The toxicity test evaluated the behavioral effects of the extract. The phytochemical study revealed the presence of tannins, flavonoids and terpenoids in the extract. Regarding the macroscopic aspect, the wounds presented significant differences in relation to the aspect of the crust, which in the GTX was thicker and firmer, but it was not determinant to favor the contraction, which had no statistical difference between the groups, as well as the aspects morphometric. The toxicity test determined behavioral aspects such as piloerection, agitation and pallor indicating a possible action of the plant on the peripheral nervous system. The study indicates that the *Ximenia americana* did not favor the contraction of the wounds even though it was identified in its extract metabolites that favor this process, however the amount of the metabolites can be influenced according to the climatic and geographical conditions, and the vegetables can present a varied chemical composition, being often little known.

Keywords: healing; Phytotherapy; metabolites; skin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Constituintes da pele	17
Figura 2- Caule e folhas de <i>Ximenia americana</i>	22
Figura 3 - Fruto de <i>Ximenia americana</i>	23
Figura 4 - Fatores que alteram quantitativa e qualitativamente os metabólitos secundários. .	27
Figura 5 - Preparo das formulações.....	34
Figura 6 - Ferida cirúrgica e mensuração da área com paquímetro digital.	35
Figura 7 - Aspecto macroscópico das feridas dos grupos controle (GC), grupo padrão (GP) e Grupo tratado com creme à base de <i>Ximenia americana</i> (GTX).	40
Figura 8 - Fotomicrografia de cortes histológicos da pele de ratos Wistar com sete dias de pós-operatório nos animais dos grupos tratado (A), padrão (B) e controle (C), respectivamente. .	42
Figura 9 - Fotomicrografia de cortes histológicos da pele de ratos Wistar com quatorze dias de pós-operatório nos animais dos grupos tratado (A), padrão (B) e controle (C), respectivamente.	43
Figura 10 - Fotomicrografia de cortes histológicos da pele de ratos Wistar com vinte e um dias de pós-operatório nos animais dos grupos tratado (A), padrão (B) e controle (C), respectivamente	44
Figura 11 - Cinética do número de vasos sanguíneos em feridas cutâneas em ratos nos grupos controle, tratado com creme contendo <i>Ximenia americana</i> e controle nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Os valores foram representados como médias e desvio padrão.	45

LISTA DE TABELAS

tabela 1 Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários em plantas.....	28
Tabela 2 Prospecção fitoquímica do extrato hidroalcoólico de <i>Ximenia americana</i>	39
Tabela 3 Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com quatro dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).....	41
Tabela 4 Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com sete dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).	42
Tabela 5 Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com 14 dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).....	43
Tabela 6 Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com 21 dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).....	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2.1 OBJETIVO GERAL:	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 A PELE E SEU PROCESSO CICATRICAL	17
3.2 A AMEIXA-DO-MATO (<i>Ximenia americana</i>)	21
3.4 METABOLISMO VEGETAL	25
3.4.1 Influência de fatores bióticos e abióticos no conteúdo final de metabólitos	27
3.5.1 Fitoterápicos e manipulação de cremes	29
3.5.2 Toxicidade de plantas	31
4 MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 ANIMAIS E LOCAL	33
4.1.1 Grupos experimentais	33
4.2 MATERIAL BOTÂNICO	33
4.2.1 Preparo das formulações	33
4.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	34
4.5 PREPARAÇÕES HISTOLÓGICAS E ANÁLISES	35
4.5.1 Avaliação da contração da ferida	36
4.6 APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA	36
4.7 DELINEAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	36

4.8 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA.....	37
4.9 TESTE DE TOXICIDADE AGUDA.....	37
5 RESULTADOS.....	39
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONCLUSÃO.....	51
8 REFERÊNCIAS.....	52

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais sempre estiveram presentes na vida da humanidade como forma preventiva e curativa de doenças. Mesmo com os avanços tecnológicos e das terapias farmacológicas modernas, a utilização das plantas medicinais ainda é frequente, devido à tradição, ao baixo custo e a facilidade ao acesso. Estudos etnobotânicos demonstram a importância das dessas plantas em diversas regiões do Brasil, tendo em vista a riqueza da flora que o país apresenta, além de uma grande diversidade cultural (ARAÚJO, 2015).

Tendo em vista o uso na medicina popular, muitas espécies de plantas têm sua atividade biológica investigada cientificamente (ESTEVÃO et al., 2013). No ano de 2006, o Ministério da Saúde do Brasil lançou a Política de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) para que práticas como a Fitoterapia fossem inclusas no Sistema único de Saúde (SUS), passando a abrir o mercado de fitoterápicos no país (SANTOS; VILANOVA, 2017). Com o crescimento da utilização de medicamentos fitoterápicos existe uma necessidade de padronizar os procedimentos apropriados para analisar a segurança da eficácia terapêutica desses produtos. Naturalmente, as drogas de origem vegetal são matrizes complexas que possuem enorme variedade de substâncias químicas com propensão a variação na sua constituição em decorrência de fatores ambientais e etapas de processamento (CASS; CASSIANO, 2017).

No processo cicatricial de feridas, as plantas e extratos vegetais são citados desde a pré-história, nesse período as plantas eram utilizadas na forma de cataplasma, com a finalidade de controlar hemorragias e auxiliar na cicatrização; muitos desses vegetais eram ingeridos para que agissem em via sistêmica (MACEDO et al., 2017).

Dentre as muitas plantas medicinais utilizadas na medicina popular encontra-se a *Ximenia americana*. Ocorre mundialmente e mais comumente em regiões tropicais da África, sul da Ásia, Índia Austrália, Nova Zelândia, América do Sul e América Central. (FEYSSA et al., 2012). É popularmente conhecida como ameixa-do-mato, ameixa-brava ou ameixa-amarela durante anos tem sido pesquisada quanto ao seu poder cicatrizante devido a elevada presença de taninos, flavonoides e alcaloides (OGUNLEYE, 2003; MAIKAI; MAIKAI; KOBO, 2009). Diversos pesquisadores relataram o uso terapêutico da *Ximenia americana*. Está amplamente distribuída no Nordeste do Brasil. O chá obtido de sua casca é citada no uso popular como cicatrizante, adstringente e regulador menstrual (DA SILVA, 2016).

Por muitas vezes as plantas medicinais não são utilizadas da forma correta por falta de informações relacionadas à indicação, qualidade da matéria-prima vegetal e ao preparo das formulações caseiras. Erros relacionados a esses aspectos podem comprometer a eficácia do tratamento e causar danos aos usuários (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JÚNIOR, 2014).

Utilizando como referência a ampla utilização popular de *Ximenia americana* no tratamento de diversas patologias, associadas à necessidade de maior conhecimento sobre atividade cicatrizante desta planta, objetivou-se com este trabalho avaliar feridas cutâneas em ratos tratadas com creme à base de extrato de ameixa-do-mato, *Ximenia americana* a 10%, coletada no município de Araçoiaba (PE), além realizar uma triagem fitoquímica desse vegetal, bem como avaliar seu grau de toxicidade.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar os aspectos morfológicos e morfométricos de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme de *Ximenia americana* a 10%;

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

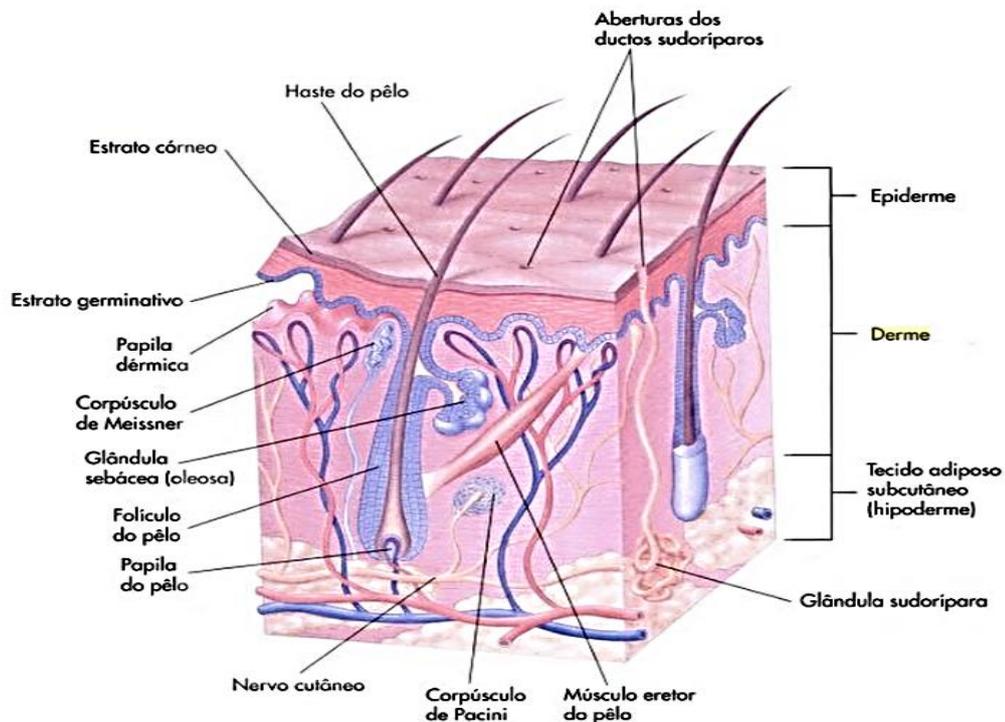
- Avaliar o grau de contração das feridas nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório;
- Avaliar morfometricamente as feridas de todos os grupos e tempos pela contagem de vasos sanguíneos e fibras colágenas;
- Avaliar morfologicamente as feridas de todos os grupos e tempos quanto a epitelização, tecido de granulação, crosta e tecido inflamatório.
- Avaliar a toxicidade do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*.
- Avaliar a prospecção fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A PELE E SEU PROCESSO CICATRICIAL

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo encarregada pela proteção contra perda de água, atrito, radiação ultravioleta e invasão de microrganismos, além de participar do processo de termo regulação e exercer um papel significativo na percepção do tato. (SZWED; SANTOS, 2015). A pele é constituída por dois componentes, o epitélio superficial, chamada de epiderme, e o tecido conectivo subjacente da derme (figura 1) (MARTINI; TIMMONS, TALLITSCH, 2009).

Figura 1 — Constituintes da pele



Fonte: Thibodeau; Patton, (2002).

A epiderme é um epitélio escamoso estratificado com uma camada protetora queratinizada de células mortas na superfície. A epiderme se desenvolve da superfície do ectoderma do embrião, as camadas de tecido conjuntivo são provenientes de um tecido conjuntivo frouxo embrionário indiferenciado, o mesênquima (COCHARD, 2014). A estrutura da epiderme é bastante dinâmica e as células estão frequentemente se dividindo e amadurecendo à medida que migram em direção à superfície da pele (ROBERTSON et al., 2011).

A epiderme está organizada em camadas e, conforme as mais superficiais são eliminadas, as camadas mais profundas são restauradas por meio de divisão celular. É constituída por cinco camadas: germinativa, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. (BLANES, 2004). As principais funções da epiderme são: proteção contra agressões do meio ambiente, absorção que impede a perda de líquidos e mantém a pele hidratada; secreção que excreta os fluidos e toxinas, sensorial que dá o sentido do tato contribuindo para a defesa (LIMONTA, 2017).

A derme encontra-se profundamente à pele, e está constituída de duas camadas: a camada papilar superficial e a camada reticular profunda ((MARTINI; TIMMONS, TALLITSCH, 2009). Apresenta muitos tipos diferentes de células, contendo fibroblastos e fibrócitos, macrófagos, mastócitos e leucócitos sanguíneos, particularmente neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos (BLANES, 2004).

A camada papilar forma evaginações chamadas de cristas dérmicas (papilas dérmicas). Estendem-se nas papilas vasos sanguíneos, terminações nervosas e receptores sensoriais para oferecer mais proximidade da epiderme e da superfície (APPLEGATE, 2012).

O nome dado a camada reticular deriva da disposição enovelada dos feixes de fibras colágenas que estão presentes nessa região. Essa camada consiste em uma estrutura de tecido conectivo denso que envolve vasos sanguíneos, folículos pilosos, nervos, glândulas sebáceas e sudoríparas (MARTINI; TIMMONS, TALLITSCH, 2009). A tela subcutânea não é classificada como parte da pele, mas possibilita o apoio da pele para órgãos subjacentes. Estando abaixo da derme, é nomeada hipoderme. A tela subcutânea apresenta em sua composição tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo (APPLEGATE, 2012).

O reparo da ferida é o esforço que os tecidos fazem para restaurar a função e estrutura normal após um trauma sofrido, necessitando que as células se dividam e migrem, processo iniciado a partir da ação de fatores de crescimento. Esse reparo acontece de duas formas, por regeneração e por fibrose, a depender do tecido que foi danificado e o grau desse dano. A substituição do tecido que foi destruído pelo mesmo tipo de tecido é chamada de regeneração, enquanto a propagação de um tecido conectivo fibroso, o tecido de cicatrização, caracteriza a fibrose (MARIEB; HOEHN, 2009).

A cicatrização de feridas é um processo íntegro e complexo, que envolve atividade celular e quimiotática, com liberação de mediadores químicos e respostas vasculares. Na derme lesionada, ocorre uma série de eventos que levam à regeneração e à restauração do tecido lesionado. Inicialmente a cicatrização foi classificada em cinco fases: coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelação. No entanto, para fins didáticos, estudos reclassificaram a cicatrização em três fases como: fase inflamatória, proliferativa e de remodelação (MACEDO; OLIVEIRA; MAGALHÃES, 2017; SZWED; SANTOS, 2015).

A fase inflamatória é iniciada no exato momento da lesão. Essa fase é caracterizada pela tentativa do tecido de limitar a lesão, cessando o sangramento, selando a superfície da ferida e removendo tecido necrótico, resíduos e bactérias que possam existir no local (MATTOX; TOWNSEND; BEAUCHAMP, 2005). A resposta inflamatória, que dura cerca de três dias, é promovida por mediadores bioquímicos que aumentam a permeabilidade vascular, beneficiando a exsudação plasmática e a passagem de elementos celulares para a área da ferida (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008). Na fase inflamatória, predominam eventos relacionados com a coagulação sanguínea chamada fase trombocítica e o processo inflamatório. Esta fase é caracterizada pela vasoconstrição, agregação plaquetária e ativação dos sistemas de coagulação (BOSQUEIRO et al., 1999, CANDIDO, 2001, RODRIGUES et al., 2001).

O reparo completo de tecido depende da ação dos leucócitos que além das suas atividades imunes, estão intimamente envolvidos com as reações catabólicas e anabólicas, na degradação de tecidos pela produção de proteases e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e na formação de tecidos pela produção de fatores de crescimento (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

A diapedese é a principal característica da resposta celular, a passagem de grande fluxo de leucócitos dos vasos sanguíneos para o local da lesão. Nas primeiras 24 e 48 horas os neutrófilos são significativamente predominantes na ferida e representam a primeira linha de defesa celular, através da fagocitose e pinocitose onde, eliminam micro-organismos. Seguido por estímulos de substâncias semelhantes aos de neutrófilos, como o IFN- γ (*interferon- γ*), os monócitos se infiltram e se diferenciam em macrófagos (Figura 1). São responsáveis pelo debridamento da ferida iniciado pelos neutrófilos, secreção de citocinas e fatores de crescimento e contribuem significativamente para angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular - MEC. Os polimorfonucleares possuem uma ação antimicrobiana a partir da produção de radicais livres de oxigênio e a ação dos macrófagos é pelo aumento da síntese de

óxido nítrico - NO, que ao reagir com peróxidos gera um agente muito mais potente que o primeiro. Na fase inflamatória também age na vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular, sendo majoritariamente produzido por enzimas intracelulares presentes em todos os tecidos *nitric oxide synthase* - NOSi/NO-sintase induzida. Essas enzimas são estimuladas principalmente por IL-1, TNF- α e IFN- γ , e inibida por TGF- β (JUNQUEIRA, 1999; BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; TOWNSEND, 2011).

Em função de uma maior concentração local dos fatores de crescimento a quantidade de citocinas se eleva, os processos de regeneração vascular e fibroplasia se intensificam através da angiogênese, migração e proliferação fibroblástica, formando um tecido rico em elementos vasculares, celulares e a produção do tecido de granulação, que aos poucos vai se alastrando, preenchendo o vazio resultante dos tecidos eliminados. Na fase precoce do processo cicatricial existe deposição de fibronectina e ácido hialurônico que propiciam uma atmosfera favorável para a movimentação celular. O avanço do processo modifica os substratos sintetizados localmente os quais passam a ser compostos por proteoglicanos que fixam as células, beneficiando a troca de fenótipo celular (BALBINO et al., 2005).

O segundo estágio do processo de cicatrização é a fase de proliferação, que se caracteriza por fibroplasia, angiogênese e reepitelização. Na fibroplasia ocorrerão migração e proliferação de fibroblastos, concomitante à síntese de novos componentes da matriz extracelular (ISAAC et al., 2010). Os fibroblastos surgem por volta do segundo e terceiro dia após o trauma e são as principais células envolvidas na cicatrização, tendo como principal função a manutenção da integridade do tecido conjuntivo, pela síntese dos componentes da matriz extracelular. (BLANES, 2004; PAGNAMO, 2008).

A fase fibroblástica e de deposição de matriz extracelular é caracterizada pelos processos de granulação, contração e epitelização. Inicia em torno de quatro dias após a lesão e pode continuar por duas semanas. A granulação é a formação de um tecido composto de capilares, colágeno e proteoglicanos (CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001). Nesta fase, a formação capilar resulta da liberação de fatores angiogênicos secretados pelos macrófagos que estimulam a proliferação de células endoteliais dos vasos sanguíneos. A neovascularização da região ocorre paralelamente com o processo de fibroplasia e é essencial neste estágio porque permite a troca de gases e nutrição das células metabolicamente ativas. Além da ação direta de fatores de crescimento, principalmente o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) sobre as células endoteliais dos vasos, a indução da angiogênese é também influenciada pela baixa

tensão de oxigênio que ocorre no centro de uma ferida (KNIGHTON; SILVER; HANTER, 1981). Sob estímulo de fatores de crescimento e de outros mediadores as células endoteliais do interior de vasos intactos nas margens da ferida passam a secretar colagenase e ativador de plasminogênio que promovem aberturas na membrana basal, permitindo a migração destas células em direção a região lesada. A partir daí sofrem diferenciações para formação de novos tubos capilares. As células endoteliais migratórias formam, no exterior do vaso, um broto capilar que vai se unir ao capilar de origem para o restabelecimento do fluxo sanguíneo (BALBINO et al., 2005).

A remodelação tecidual ou fase de maturação finaliza o processo cicatricial da ferida, durante a qual a cicatriz ganha resistência e volume, havendo diminuição do eritema. (FONSECA, 2015). Nesta fase da cicatrização o colágeno tipo III, que está presente em maior quantidade no tecido de granulação, sofre degradação, dando lugar à produção fibroblástica de colágeno tipo I. Além da reorganização das fibras colágenas que primeiramente estão distribuídas de forma aleatória e com o tempo se tramam e organizando-se em linha (ACKERMANN, 2009).

Todos os elementos celulares, inclusive fibroblastos, bem como os elementos do tecido conjuntivo diminuem. A regressão endotelial ocorre por meio da diminuição progressiva de vasos neoformados, a cicatriz se torna menos espessa, deixando de ser rosada e assumindo uma cor mais esbranquiçada (BLANES, 2004).

3.2 A *Ximenia americana* (AMEIXA-DO-MATO)

A *Ximenia americana* é uma árvore de pequeno porte (figura 2) podendo chegar, no máximo, a 5 metros de altura, pertencente à família *Olacaceae* (LE et al., 2012). Possui casca fina avermelhada ou cinza, apresenta uma textura lisa ou um pouco rugosa, com folhas pequenas, simples, inteiras, alternadas, pecioladas (MATOS, 2007).

Ocorre mundialmente e mais comumente em regiões tropicais da África, sul da Ásia, Índia Austrália, Nova Zelândia, América do Sul e América Central. (FEYSSA et al., 2012). Tem como nomes vulgares: ameixeira-do-brasil, ameixa-do-brasil,ambuí, ameixa-da-bahia, ameixa-da-terra, ameixa-de-espinho, ameixa-do-par, limao-bravo-do-brejo, sândalo do Brasil, umbu-bravo. Em angola a *Ximenia americana* é também conhecida como ganzi, lumeque, mepeque, muinje, munjaque, omupeque e umpeque (BRASILEIRO et al., 2008).

Grande parte das plantas da Caatinga perde as folhas no período seco, no entanto a *Ximения americana* se destaca por se manter resistente à seca e conservar as folhas verdes. A frutificação acontece em um período bastante curto, que se concentra de dezembro a janeiro (DA SILVA et al., 2008).

Figura 2 — Caule e folhas de *Ximения americana*.



Fonte: arquivo pessoal

A *Ximения americana* caracteriza-se por ser uma planta amplamente utilizada em todo o Brasil para o tratamento de doenças inflamatórias e cicatrização de ferimentos cutâneos (CHAVES et al., 2014). A partir de investigações em comunidades do Sul da Angola, foi observado que a *Ximения americana* é de suma importância para o sustento das comunidades locais, devido a suas propriedades cosméticas e medicinais (URSO; SIGNORINI; BRUSCHI, 2013). Nesse país as folhas são picadas e esmagadas para obter uma pomada para tratar sarampo, erupções cutâneas e curar queimaduras e feridas. Picadas de cobra, escorpião e mordidas de animais domésticos são tratadas a partir da administração ou aplicação direta no corpo de pomadas, decocções ou infusões obtidas através de folhas inteiras ou picadas de *Ximения americana* (SATOTO, 2017).

O fruto da *Ximenia americana* tem formato arredondado, suculento e apresenta uma única semente tipo amêndoa (Figura 3). A medida que esse fruto vai amadurecendo, a coloração de sua polpa passa de verde para amarela (DA SILVA et al., 2008). Apresenta quantidades significativas de compostos bioativos, assim como também apresentam atividade antioxidante e enzimas antioxidantes. São uma boa fonte de nitrogênio, fósforo, potássio, cobre e manganês, além de apresentar elevados teores de lipídios, proteínas, fibras, amido, polifenóis (ALMEIDA et al., 2016; SARMENTO et al., 2015). Possui elevados teores de vitamina C, sendo uma excelente fonte dessa vitamina. Altos teores de sólidos solúveis e acidez são verificados nesse fruto (SILVA et al., 2008).

Figura 3 — Fruto de *Ximenia americana*.



Fonte: Floresta do bode, NOSSA FLORA (2017)

É uma planta fácil de ser reconhecida, principalmente em períodos que antecedem às chuvas, devido suas folhas constantemente verdes, destacando-se dos demais vegetais no período da estação seca. Seu fruto pode ser produzido a partir do terceiro ano após seu plantio (SATOTO, 2017).

Uma lectina vegetal chamada Riproximin foi isolada a partir das sementes do fruto de *Ximenia americana*. Essa lectina é apontada como componente ativo de um material vegetal em pó utilizado na medicina tradicional da África (BAYER et al., 2012).

O extrato etanólico da casca da *Ximenia americana* possui satisfatória capacidade de inibir e reduzir os prejuízos causados pelos radicais livres nas células. (QUEIROZ et al., 2012). Estudos utilizando o extrato hidroalcoólico do caule revelou um favorecimento a contração de feridas em ratos (CASTRO et al., 2017) O extrato da casca, das folhas e o dos talos de *Ximenia americana* tiveram sua atividade fungicida evidenciada experimentalmente (OMER; ELNIMA, 2003). Verificou-se ação analgésica para o extrato aquoso da casca (SORO; TRAORE; SAKANDE, 2009).

Em estudo para avaliar a eficácia terapêutica do gel das cascas do caule da *X. americana*, através da sonoforese na redução do processo inflamatório e reparo tecidual, foi possível verificar a redução do nível de edema, aumento da força máxima de ruptura e redução da deformação inferindo sobre as propriedades biomecânicas do tendão (LEAL et al., 2016).

Uma investigação fitoquímica do extrato de etanol da casca do caule e das folhas revelou a presença de epicatequina e quercetina, respectivamente, justificando a alta atividade antioxidante e um alto teor de fenóis totais. (UCHÔA et al., 2016). Segundo Koné et al. (2004) o extrato das raízes desse vegetal é um dos extratos com maior atividade contra *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pyogenes*.

O caule e as raízes desta planta encontraram saponinas, glicosídeos, flavonoides, taninos, fenólicos, alcalóides, tipos de quinonas e terpenóides. Além disso, a planta é rica em ácidos graxos e glicerídeos e as sementes contêm derivados de cianeto (DA SILVA et al., 2016). Em teste de citotoxicidade do extrato hidro-acetônico resultante de folhas de *Ximenia americana*, o mesmo manifestou um considerável potencial anticancerígeno contra a maioria das linhagens de células cancerosas (KABRAN et al., 2017).

Pode-se, parcialmente, atribuir a atividade microbiana da *Ximenia americana* aos seus constituintes químicos, dentre eles os taninos. Já os polifenóis presentes nesse vegetal podem ser um indicativo de sua atividade antialérgica, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória e seus efeitos vasopressores (BRASILEIRO et al., 2008). Sobeh et al. (2017) sugerem que o extrato rico em taninos da *Ximenia americana* poderia ser significativo no tratamento de vários transtornos de saúde associados ao estresse oxidativo, como lesão hepatocelular e diabetes

As sementes liberam óleo comestível que pode ser usado na culinária, no entanto sua utilização é mais frequente como hidratante, emoliente, óleo de uso capilar e também faz parte

da composição de sabonetes e batons. (REZANKA; SIGLER, 2007). Em estudos utilizando sementes de *Ximenia americana* coletadas em Angola, resultados indicaram que o óleo pode eventualmente oferecer benefícios ao ser empregado para fins nutricionais, industrial e cosmético por apresentar compostos bioativos como os ácidos gordos insaturados em sua composição. Não é aconselhado o uso alimentar antes da identificação total dos componentes. Suas propriedades reológicas permitem a utilização em formulações farmacêuticas (SATOTO, 2017).

A casca triturada é utilizada para o tratamento de hepatite e malária. Para feridas infectadas de humanos e gados, utiliza-se o pó da casca. A decocção da mesma é empregada para tratar picadas de cobras (FEYSSA, 2012). Há também o uso popular da casca para o combate de inflamações orais, distúrbios gastrônômicos e dores de cabeça (LE et al., 2012). No nordeste do Brasil o extrato hidroetanólico da casca das raízes demonstrou ser potencialmente eficaz na diminuição de fluxo menstrual e para cicatrização de feridas. (ARAÚJO; MONTE; BRAZ-FILHO, 2009).

Em estudo etnobotânico realizado em comunidades rurais no Ceará, a *Ximenia americana* foi uma das espécies mais mencionadas dentre as 16 registradas, sendo utilizada popularmente para tratamento de inflamação, cicatrização, cólica, dor de dente e menstrual (CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010).

Wurochekke; Anthony; Obidah (2008) ao avaliar a possível toxicidade do extrato da casca de *Ximenia americana*, concluíram que o extrato aquoso pode ser hepatotóxico, portanto não poderia possuir efeito tóxico nos rins.

Estudos realizados por James et al. (2007) identificaram os constituintes químicos presentes nos extratos aquosos e metanólicos de folhas e casca do caule e raiz de *Ximenia americana* como carboidratos, em forma de açúcares e amido solúvel, com exceção do extrato aquoso das folhas. Antraquinonas, saponina e glicosídeos cardiotônicos foram detectados em todos os extratos, exceto no de folhas, onde antraquinonas não foram encontradas.

3.4 METABOLISMO VEGETAL

A triagem fitoquímica é um procedimento fundamental para bioprospecção dos vegetais que são de interesse farmacológico e/ou toxicológico (MATOS, 1997). A prospecção fitoquímica tem como objetivo o estudo dos princípios vegetais para detectar os principais

componentes presentes nas plantas; os grupos dos metabólitos secundários podem ser identificados por meio dessa análise (DA SILVA; MIRANDA; DA CONCEIÇÃO, 2010).

Dividem-se em dois grandes grupos os produtos químicos produzidos pelos vegetais. Essencial a todos os seres vivos, os primeiros são os metabólitos primários, também chamados macromoléculas. Estão inclusos nesse grupo os lipídios, protídeos e glicídios. Os produtos do metabolismo primário, através de rotas biossintéticas, dão origem, à custa de energia, ao segundo grupo de compostos químicos, chamados de metabólitos secundários ou micromoléculas. De maneira geral, os metabólitos secundários possuem uma estrutura complexa, massa molecular baixa, atividades biológicas em determinados grupos de plantas estão em concentrações relativamente baixa (VON POSER; MENTZ, 2007). Compostos nitrogenados, fenólicos e terpenos ou terpenóides são as principais classes de metabólitos secundários identificados em espécies vegetais (DELBONE; LANDO, 2010).

Os taninos são compostos fenólicos hidrossolúveis e se dividem em dois grupos, taninos hidrolisáveis (galhotaninos e elagitaninos) e taninos condensados. Tem sua importância histórica baseada na sua capacidade de transformar a pele fresca dos animais em material imputrescível e com pouca permeabilidade (CABRAL; PITA; SALGUEIRO, 2014). Estes compostos são importantes componentes gustativos que dão a adstringência de vários frutos e produtos vegetais (SIMÕES et al., 2004). São utilizados na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças, especialmente do tratamento de feridas. A capacidade dos taninos de precipitar proteínas das células superficiais de mucosas e tecidos dá origem a uma camada de proteção que é capaz de impedir que microrganismos se desenvolvam (DIAS, 2012).

Considerados um dos maiores grupos de metabólitos secundários das plantas, os flavonoides podem ser encontrados em folhas, frutos, chás e vinhos. Nas plantas esses importantes pigmentos naturais atuam na proteção contra agentes oxidantes (DA SILVA et al., 2015). Atribui-se aos flavonoides atividades farmacológicas como antitumorais, antioxidante, antiulcerogênica, antiviral, antialérgica e anti-inflamatória. Uma vez que possui atividade anti-inflamatória esse composto pode desempenhar importante função frente ao tratamento de processos inflamatórios, reações fisiológicas, e diversas outros estímulos como danos no tecido e infecção (REGINATO; DA SILVA; BAUERMANN, 2015).

Os terpenos são constituídos por unidades básicas de pirofosfato de isopentila ou isopren ativo, dando origem os triterpenos e os sesquiterpenos ditos na literatura como substâncias

detentoras de ação antimicrobiana. Esses terpenos são ativos contra muitos microrganismos (FARAJ, 2015).

3.4.1 Influência de fatores bióticos e abióticos no conteúdo final de metabólitos

A importância dos metabólitos secundários tem sido demonstrada por pesquisas que destacam sua ação anti-inflamatória; anticancerígena, antioxidante e inibitória de doenças do sistema cardiovascular (CUNHA et al., 2016). O ambiente em que uma planta medicinal se desenvolve pode interferir no desenvolvimento e concentrações de seus princípios ativos (SALERNO; SILVA-JÚNIOR; AGOSTINI, 2011).

Diversos fatores bióticos e abióticos podem influenciar o conteúdo final de metabólitos secundários dos vegetais (figura 4), dentre eles estão: sazonalidade, radiação ultravioleta, composição atmosférica, índice pluviométrico, ritmo circadiano, temperatura, idade do vegetal, composição do solo, herbivoria e ataque de patógenos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

Figura 4 — Fatores que alteram quantitativa e qualitativamente os metabólitos secundários.



Fonte: arquivo pessoal

O fotoperíodo e o comprimento dos dias, com maior incidência de energia luminosa; a qualidade da luz, que depende da angulação do sol, determinada pela latitude e a hora do dia; e a incidência de raios UV são capazes de influenciar de forma direta a biossíntese de metabólitos secundários, principalmente fenólicos (PINHEIRO et al., 2016). A produção de metabólitos secundários também é influenciada pela estação do ano em que a planta é coletada, havendo

variação na quantidade e natureza dos constituintes ativos durante o ano (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

Tabela 1 —Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários em plantas.

Descrição	
Sazonalidade	A época de coleta de uma planta é um dos fatores de maior importância na síntese de metabólitos secundários, visto que a qualidade e às vezes até mesmo a natureza dos constituintes ativos não são constantes durante o ano.
Ritmo circadiano	A composição de metabólitos secundários do vegetal pode sofrer variação durante o ciclo dia/noite.
Idade	A idade e o desenvolvimento da planta e dos órgãos vegetais podem influenciar na quantidade total de metabólitos produzidos e nas proporções relativas dos componentes de mistura.
Temperatura	Alguns estudos demonstram uma variação da produção de metabólitos secundários devido a temperaturas extremas.
Água	Fatores fisiológicos críticos, como a fotossíntese, comportamento estomatal, mobilização de reservas, expansão foliar e crescimento podem sofrer alterações causadas por estresse hídrico causando mudanças no metabolismo secundários em plantas.
Luz	Estudos mostram que a intensidade da luz é um fator que pode interferir na concentração e/ou composição das classes de metabólitos secundários.

Fonte: Adaptado de Monteiro e Brandelli (2017)

3.5 PLANTAS MEDICINAIS

O uso de plantas medicinais é tão primitivo quanto o aparecimento da civilização da espécie humana na terra. Desde muito cedo essas culturas constataram a presença de princípios ativos e essências nos vegetais, e por um longo período esse foi o principal recurso terapêutico utilizado para o tratamento de doenças em seres humanos (OLIVEIRA, 2016).

Considerado um dos países com maior diversidade vegetal, o Brasil possui 55 mil espécies catalogadas. Calcula-se que 4 mil espécies são empregadas para fins medicinais. Em busca de fontes alternativas para novos medicamentos, a pesquisa sobre plantas teve um aumento significativo em muitos países. De 250 medicamentos considerados básicos e essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 11% se originam de plantas medicinais (ABRANCHES, 2015; MASSUD FILHO, 2016).

A utilização de plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas é mencionada desde a pré-história, onde as plantas e extratos vegetais eram empregados para o cuidado humano (PIRIZ; LIMA, 2014). Papanas e Maltezos (2011) apontam a importância das plantas como uma nova tentativa da medicina no combate às várias doenças e afirmam que os resultados têm sido promissores, principalmente na cicatrização de feridas.

Devido ao crescimento histórico do uso de plantas medicinais, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a fitoterapia como uma alternativa terapêutica no tratamento de doenças. A fitoterapia cresceu expressivamente nos últimos anos, o que pode ser explicado devido aos custos elevados dos medicamentos da indústria farmacêutica e a valorização do uso de produtos naturais pelos meios de comunicação (PASA, 2011; MONTEIRO, 2017).

3.5.1 Fitoterápicos e manipulação de cremes

Muitas comunidades e grupos étnicos frequentemente têm a utilização das plantas medicinais como a única alternativa terapêutica (OLIVEIRA et al., 2011). A partir do momento em que uma planta medicinal é industrializada para se conseguir um medicamento, o resultado é chamado de fitoterápico. O nome fitoterapia foi dado à terapêutica que utiliza os medicamentos cujos constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais, tendo sua origem no conhecimento e no uso popular. (MARQUES et al., 2016).

O produto que tenha substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, isoladas ou adicionadas ao derivado vegetal, não pode ser classificado como fitoterápico. Quando o medicamento fitoterápico tem como ativo apenas uma planta medicinal é denominado simples, e composto, quando sua elaboração é realizada a partir de mais de uma espécie (VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considera como medicamento fitoterápico aquele que é obtido exclusivamente de matérias-primas de origem vegetal, com

eficácia e riscos de uso conhecidos, além da reprodutibilidade e qualidade constante. A segurança e eficácia do fitoterápico devem ser validados por meio de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos (NICOLETTI et al., 2007).

Para escolher a forma farmacêutica mais adequada na formulação de um produto fitoterápico deve-se considerar a segurança do componente ativo e certificar sua qualidade (TOLEDO et al., 2003). A substâncias na qual o ingrediente ativo é dispersado é chamada de veículo ou base (HABIF, 2012).

A base determina a taxa em que o ingrediente ativo é absorvido através da pele. A velocidade com que os fármacos são absorvidos é influenciada por diversos fatores. Os fármacos tópicos, em sua maioria, estão incorporados a bases ou veículos. Uma pomada é mais oclusiva e tem maiores propriedades emolientes que um creme em loção, portanto a absorção do fármaco e sua eficácia terapêutica podem sofrer influência do veículo escolhido (SIMÕES et al., 2004).

As pomadas são consideradas preparações semissólidas voltadas à aplicação na pele ou nas membranas mucosas, podendo conter substâncias medicamentosas ou não. Pomadas que não possuem fármacos são empregadas de acordo com seus efeitos físicos como emolientes, lubrificantes ou protetores (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013). Os cremes apresentam uma forma oleosa, uma aquosa e um agente emulsivo apresentando uma característica plástica, emulsionada e com elevada viscosidade.

Comparados a pomadas, os cremes apresentam maior facilidade para serem espalhados e removidos e são empregados na administração de fármacos na pele e nas membranas mucosas (ANSEL; STOKLOSA, 2008). Por serem emulsões termodinamicamente instáveis, os cremes necessitam de estudos acerca de sua estabilidade físico-química, esses fornecem informações referentes ao seu comportamento no transcorrer do tempo de validade (ZOCOLER, 2009).

Compatível com grande parte dos ativos cosméticos e farmacêuticos, as bases cosméticas do tipo creme Lanette são formulações A/O (água em óleo) que podem ser incorporadas a diferentes ativos com inúmeras finalidades (FELLINI; GALVÃO; GARVIL, 2015). Em estudos realizados por Brasileiro e colaboradores (2008) testes verificaram a - estabilidade do extrato hidroalcoólico da *Ximenia americana* em várias formulações, sendo

possível constatar que formulações utilizando creme apresentaram-se homogêneas, diferentemente de quando o extrato foi aplicado em pomada à base de polietilenoglicol.

3.5.2 Toxicidade de plantas

Quando utilizadas de forma inadequada, ou juntamente com outros medicamentos alopáticos, as plantas medicinais podem induzir a problemas graves. Portanto, faz-se necessário conhecer sobre a toxicidade e as reações adversas dessas plantas (TROMBETA et al., 2014). O objeto de estudo da Toxicologia é a observação desses efeitos prejudiciais, conhecidos como efeitos tóxicos. Qualquer que seja a substância química, a Toxicologia trabalha para conhecer que riscos diversos os produtos podem oferecer, estabelecendo condições seguras de exposição a estes agentes (RAMALHO et al., 2015).

Segundo Turolla (2004) a toxicidade de medicamentos fitoterápicos pode ser influenciada por inúmeros fatores, dentre eles estão: fatores genéticos, idade do paciente, estado nutricional e o uso concomitante de drogas, grandes dosagens e o uso de mais de um fitoterápico.

Avaliar a relação risco/benefício que o uso de uma planta medicinal pode oferecer é fundamental para assegurar sua utilização, tal avaliação se realiza por meio de estudos farmacodinâmicos e toxicológicos. O uso pela medicina popular baseado no conhecimento tradicional é insuficiente para que as plantas medicinais sejam validadas como medicamentos seguros e eficazes (FARIAS et al., 2007).

Em 2006, o Ministério da Saúde criou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e introduziu a mesma no Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como intuito ampliar as alternativas terapêuticas disponibilizadas aos usuários, garantindo o acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e outras práticas relacionadas, de forma segura e eficaz (SOUZA et al., 2017)

A comprovação das propriedades farmacológicas e tóxicas das plantas medicinais é extremamente importante para assegurar seu uso, visto que muitas dessas plantas podem causar problemas graves de saúde. Tanto os medicamentos alopáticos quanto os fitoterápicos são possíveis de serem verificados quanto a seus efeitos adversos, adulteração do produto, toxicidade e interações medicamentosas (RAMALHO et al., 2015).

Estudos que envolvem a avaliação da toxicidade aguda normalmente se realizam a partir de uma única exposição a uma concentração específica ou múltiplas exposições por diferentes vias de administração em um período pequeno de tempo, onde geralmente não passa de 24 horas. A tendência é que os primeiros efeitos agudos surjam rapidamente dentro das primeiras 24 horas ou em até 14 dias. A morte de um animal nas primeiras horas pode indicar que algum sistema fisiológico ou bioquímico foi afetado, bem como mudança na massa corpórea ou de algum órgão, indicando toxicidade (TALHARI, 2017).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS E LOCAL

Foram utilizados 60 ratos da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*), albinos, machos, idade de 90 dias e com massa corporal média de 250g a 300g. Os animais foram provenientes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Os animais ficaram mantidos em gaiolas individuais (polipropileno, 49x34x16 cm com tampa de arame cromado) em ambiente com temperatura de 22 ± 2 °C e ciclo claro/escuro controlados de 12 em 12 horas, com ração de marca Presence® e água filtrada *ad libitum*.

4.1.1 Grupos experimentais

Os animais foram divididos em 3 grupos: GTX- Grupo tratado (feridas tratadas com extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* em base Lanette à 10%), GP- Grupo padrão (feridas tratadas com creme Lanette, sem o extrato) e GC- Grupo controle (feridas não tratadas, sem aplicação de produtos), avaliados nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Foram utilizadas cinco repetições para cada período.

4.2 MATERIAL BOTÂNICO

A *Ximenia americana* foi coletada no município de Araçoiaba, localizado na Zona da Mata do estado de Pernambuco, entre as coordenadas (Lat.: 7.786311; Long.: 35.09534). A coleta ocorreu no mês de novembro, no período da manhã. A identificação botânica foi realizada no herbário IPA – Dárdano de Andrade Lima, recebendo o número de tomo N°80692.

4.2.1 Preparo das formulações

A partir do aproveitamento dos galhos de *Ximenia americana* produziu-se um extrato hidroalcoólico no Laboratório de Produtos Naturais Bioativos do Departamento de Ciências Moleculares da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). A casca e lenho foram triturados em moinho elétrico (Marca:MARCONI, modelo MA 340) com peneira fina de 1 milímetro, gerando 250g de pó. Esse pó foi pesado e adicionado à solução hidroalcoólica a 70% na proporção 1:3. O material foi colado em evaporador rotativo (Marca: MARCONI,

Modelo: MODTE120, 220V) e acondicionado em frasco âmbar. O extrato hidroalcoólico da *Ximenia americana* foi incorporado no percentual de 10% à base *Lanette* para produção de um creme. As formulações foram preparadas no Laboratório de Farmacologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). O creme foi avaliado quanto á sua aplicabilidade e sua homogeneidade quando incorporado ao extrato (figura 5).

Figura 5 — Preparo das formulações.



Fonte: arquivo pessoal

4.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Para a realização das feridas cirúrgicas utilizou-se uma anestesia dissociativa com cloridrato de xilazina a 2% e cloridrato de cetamina a 10% administrado por via intramuscular nas doses de 10 mg/kg e 60 mg/kg, respectivamente. Em seguida os animais foram posicionados em decúbito ventral e submetidos a tricotomia da região torácica dorsal.

Com auxílio de um *punch* dermatológico de 8 mm de diâmetro foram realizadas incisões de pele e tela subcutânea, no antímero direito e esquerdo, com distância mínima de 2 cm, ficando exposta a fáscia muscular adjacente. Após a mensuração da área com paquímetro digital graduado em milímetro, cada falha cutânea recebeu o tratamento de acordo com a metodologia estabelecida para cada grupo (figura 6).

Figura 6 — Ferida cirúrgica e mensuração da área com paquímetro digital.



Fonte: arquivo pessoal

4.5 PREPARAÇÕES HISTOLÓGICAS E ANÁLISES

As avaliações histológicas foram realizadas no 4º, 7º, 14º e 21º dia de pós-tratamento. Coletaram-se fragmentos de pele obtidos através de incisão elíptica, abrangendo a pele íntegra e todo o tecido em processo de cicatrização. O material foi imediatamente fixado em formol neutro tamponado a 10% permanecendo por 24 horas. Após esses procedimentos, os fragmentos foram desidratados em álcool etílico em concentrações crescentes, diafanizados pelo xilol, impregnados pela parafina líquida em estufa regulada à temperatura de 59 °C e incluídos em parafina. Em seguida, os blocos foram cortados em micrótomo do tipo *Minot*, ajustado para 5 micrômetros (μm). Os cortes obtidos foram colocados em lâminas previamente untadas com albumina de MAYER e mantidos em estufa regulada à temperatura de 37 °C, durante 24 horas, para secagem e colagem. Em sequência, os cortes foram submetidos à técnica de coloração pela hematoxilina-eosina (H.E) para análise morfométrica e morfológica das feridas. Para análise de colágeno as lâminas foram coradas em Tricômico de Gomori. As imagens foram obtidas a partir de 5 campos de cada ferida e observada com objetiva 40x. A análise morfométrica e digital foram executadas usando o programa Image ProPlus (7.0).

Para avaliação morfológica das feridas foram considerados os seguintes escores: Formação da Crosta (0: ausência, 1: leve, 2: moderada, 3: exacerbada), Área Reepitelizada (0: ausente, 1: pouca, 2: média, 3: completa), Processo Inflamatório (0: ausente, 1: pouca celularidade, 2: média celularidade, 3: exacerbada celularidade) e Tecido de Granulação (0: ausente, 1: pouca matriz, 2: média matriz, 3: área completa).

4.5.1 Avaliação da contração da ferida

Cada animal foi colocado sobre prancha cirúrgica e fotografado por câmera digital, modelo Canon EOS T5i, mantida a uma distância constante de 34 cm, logo após a realização da ferida e após a eutanásia no 4°, 7°, 14° e 21°. O grau de contração expresso em percentual foi mensurado pela equação proposta por Ramsey et al. (1995), onde W_o = área inicial da ferida e W_i = área da ferida no dia da biópsia: $100 \times (W_o - W_i) / W_o = \% \text{ de contração}$. Os resultados de área e contração das feridas foram expressos em média \pm desvio padrão, submetidos à análise de variância e ao teste de Tukey, considerando-se significativo os valores comparados ao nível de 5% de significância.

4.6 APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal - CEUA desta instituição, sob número 088/2015. Ao final do experimento os animais foram submetidos à eutanásia com aprofundamento do plano anestésico (ANDRADE, 2002), utilizando cloridrato de cetamina (60 mg/kg IM), cloridrato de xilazina (10 mg/kg IM) e tiopental (75 mg/kg IP), preparados, congelados e descartados segundo as exigências dos princípios éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) – Brasília, DF, 2013b, previsto na página do CEUA da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

4.7 DELINEAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O delineamento utilizado foi o inteiramente ao acaso (DIC), composto por três tratamentos: Grupo controle (GC), Grupo apenas com o veículo (GP) e Grupo Tratado com *Ximenia americana* (GTX), avaliados nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Foram utilizadas cinco repetições para cada período. As variáveis analisadas foram o grau de contração das feridas, contagem de vasos sanguíneos, porcentagem de fibras colágenas. As análises estatísticas foram realizadas usando o software GraphPad Prism 5.3. Os resultados são

apresentados como média e desvio padrão. As comparações entre dois grupos foram realizadas utilizando o teste T de Student para dados não compartilhados. O Two Way ANOVA foi utilizado para linhas gráficas para verificar a interação entre as variáveis independentes no tempo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4.8 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA

A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foi usada para análise do perfil fitoquímico. Foi realizado segundo Wagner & Bladt e Waksmundzka-Hajnos. Após pesado, o extrato foi ressuspendido nos solventes respectivos para obtenção da concentração final de 5mg/mL. Como fase fixa utilizou-se placas com sílica gel F254 e como fase móvel o sistema de solventes hexano (hex.) acetato de etila (AcOEt) e metanol (MetOH) em diferentes proporções. Utilizou-se os seguintes reveladores: Anisaldeído como revelador universal, Cloreto férrico para taninos, Liebermann-Burchad para terpenoides, Dragendorff para revelar alcalóides e KOH para revelar cumarinas e antraquinonas e Cloreto de alumínio para flavonoides.

Os extratos na concentração acima foram aplicados na base da placa de sílica e colocados para diluir na cuba cromatográfica com diluentes na proporção: Hex; AcOEt; MetOH (5:4:1). As placas foram analisadas em câmara ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 365 nm e seus espectros visíveis foram desenhados, em seguida borrifaram-se os reveladores na placa que foi aquecida a 50 °C até o aparecimento das bandas coloridas que foram decifradas em luz visível e ultravioleta.

4.9 TESTE DE TOXICIDADE AGUDA

O teste de toxicidade aguda foi realizado segundo o protocolo *Guideline 423* estabelecido pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 2001) que estabelece os seguintes níveis de doses: 5 mg/Kg⁻¹, 50 mg/Kg⁻¹, 300mg/Kg⁻¹, 2000 mg/Kg⁻¹. Foram utilizados camundongos *Swiss* albinos (*Mus musculus*), machos com peso corporal entre 25 e 30g. Os grupos foram submetidos as doses de 300 e 2000 mg/kg⁻¹, respectivamente, do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*, por já serem conhecidas doses não letais para a planta. Os camundongos foram alojados antes e durante o período experimental em gaiolas plásticas de polipropileno e mantidos em condições controladas de iluminação (ciclo de 12 horas claro/escuro) e temperatura (22±2°C).

Determinado o peso dos animais, realizou-se o somatório de suas massas e calculou-se a quantidade necessária do extrato para diluição em solução fisiológica, obtendo assim a dose específica desejada. Os animais foram observados individualmente após a administração, durante 60 minutos e diariamente por um total de 14 dias.

Para o teste de toxicidade fez-se a observação das alterações comportamentais, avaliando os seguintes sinais: contorções abdominais, atividade motora, convulsão, defecação, frêmito vocal, força de agarrar, irritabilidade, micção, piloereção, resposta ao toque, postura, resposta ao estímulo sonoro, tremor, salivação, morte ou comportamentos atípicos.

5 RESULTADOS

O estudo fitoquímico do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* evidenciou presença de taninos, flavonoides e terpenoides, conforme tabela 1. Antraquinona, alcaloides, esteroides, cumarina não estiveram presentes no extrato (tabela 1).

Tabela 2 —Prospecção fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*

Metabólitos	Técnica para revelação	Extrato
Taninos	Cloreto Férrico	+
Alcaloides	Dragendorff	-
Flavonoides	NP-PEG/Cloretode Alumínio/Sulfato cérico	+
Terpenoides	Liberma. n/Anisaldeído	+
Esteroides	Lieberman/Anisaldeído	-
Antraquinona	Hidróxido de Potássio	-
Cumarina	Hidróxido de Potássio	-

(-) Não detectável; (+) Presente

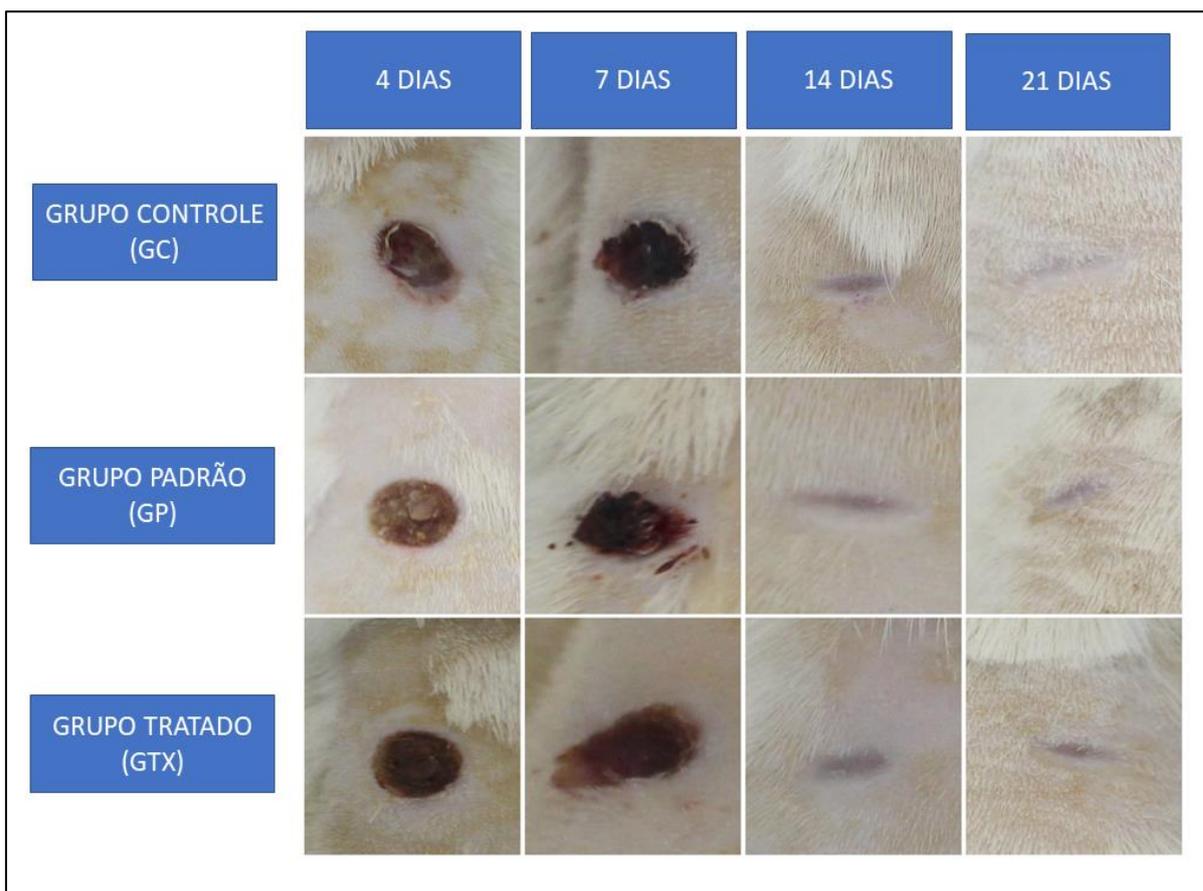
A formulação à base de creme lanette utilizada no presente estudo apresentou característica homogênea após a incorporação do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*. A estabilidade do creme permaneceu com cor e odor característico durante todo o experimento.

O ato operatório para realização das incisões na pele dos ratos transcorreu sem complicações, os animais se recuperaram satisfatoriamente da anestesia, havendo disposição física e consumo regular de água e ração. Não houve óbitos em nenhum dos grupos ao longo do experimento. As feridas de todo os grupos foram diminuindo gradativamente da periferia para o centro.

Na análise macroscópica das feridas, verificou-se que em todos os grupos as feridas não tiveram sangramentos ou grandes irritações. Quanto a formação de crosta fibrino-leucocitária, houve uma grande diferença em relação a sua firmeza e coloração. O início da formação de crosta deu-se por volta do terceiro dia e a mesma apresentou-se mais escura e com maior firmeza no grupo GTX, enquanto nos grupos GP e GC estavam amareladas e com menor grau de firmeza.

Quanto ao grau de contração das feridas observou-se um decréscimo significativo em relação a área da ferida ao longo do tempo, especialmente entre o 7º e 14º dia de pós-operatório. Quando se comparou os grupos experimentais, as médias de contração não apresentaram diferença estatística, uma vez que essas médias foram semelhantes, não havendo favorecimento a um maior grau de contração em nenhum dos grupos (figura 7).

Figura 7— Aspecto macroscópico das feridas dos grupos controle (GC), grupo padrão (GP) e Grupo tratado com creme à base de *Ximenia americana* (GTX).



Fonte: arquivo pessoal

Ao 4º dia de pós-operatório observou-se formação de crosta fibrino-leucocitária em todos os grupos. Em dois animais do GC a crosta apresentou aspecto amarelado e um pouco de secreção. O GP também formou uma crosta amarelada e com pouca firmeza, enquanto no GTX a mesma apresentou-se com maior firmeza e coloração mais escura quando comparada aos outros grupos. Na avaliação da presença do tecido de granulação e processo inflamatório, o GTX e o GP mostraram características similares quanto ao grau inflamatório, sendo ele moderado, enquanto o GC mostrou um tecido de granulação e inflamação com um grau um pouco mais elevado. A reepitelização nesse período foi totalmente ausente em todos os animais dos grupos experimentais. Nesse período notou-se uma intensa presença de células polimorfonucleares nas lesões.

Tabela 3—Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com quatro dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).

Animais	Formação da Crosta	Área de Reepitelização	Processo Inflamação	Tecido de Granulação
GTX1	2	0	2	3
GTX2	2	0	2	2
GTX3	2	0	2	2
GTX4	1	0	2	3
GTX5	1-2	0	3	2
GP1	2	0	2	3
GP2	1	0	3	3
GP3	2	0	3	3
GP4	2	0	3	3
GP5	1	0	2	3
GC1	2	0	3	2
GC2	2	0	3	3
GC3	1	0	2	2
GC4	1	0	3	2
GC5	1-2	0	3	3

Escala de avaliação: Formação da Crosta (0: ausência, 1: leve, 2: moderada, 3: exacerbada), Área Reepitelizada (0: ausente, 1: pouca, 2: média, 3: completa), Processo Inflamatório (0: ausente, 1: pouca celularidade, 2: média celularidade, 3: exacerbada celularidade) e Tecido de Granulação (0: ausente, 1: pouca matriz, 2: média matriz, 3: área completa).

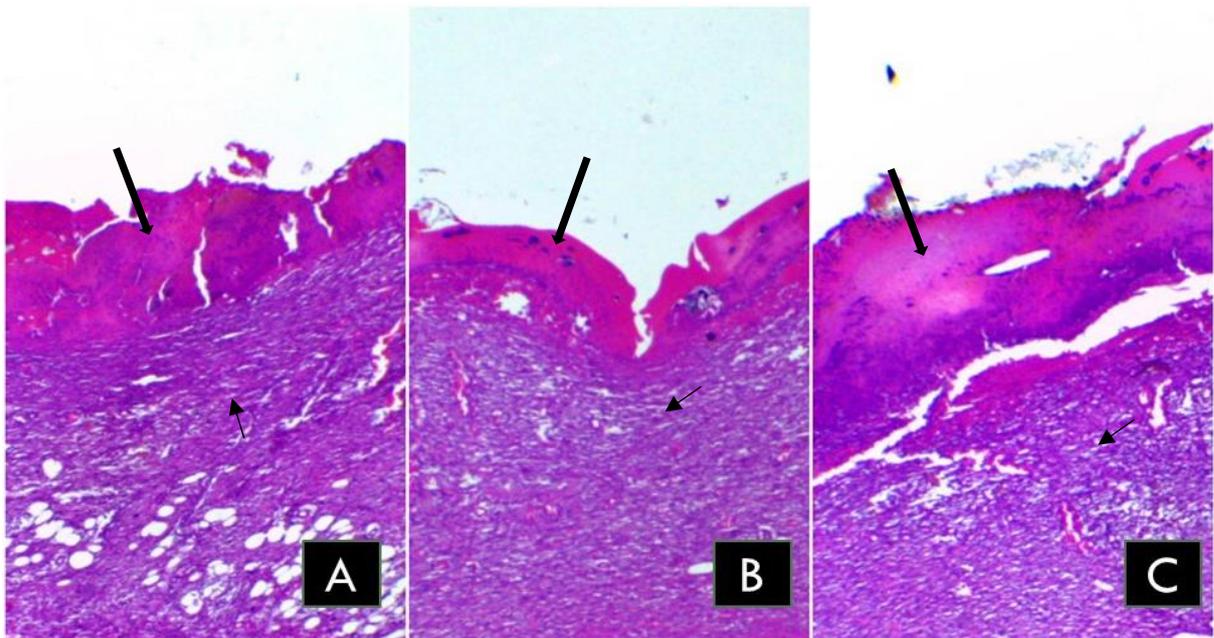
Na avaliação ocorrida ao 7º dia de pós-operatório, todos os animais já apresentavam um grau de contração maior quando comparados aos do 4º dia. Nesse período foi possível observar que os animais de todos os grupos mantiveram a superfície da ferida recoberta pela crosta fibrino-leucocitária, que estavam presentes em maior extensão no GTX. A reepitelização esteve ausente em todos os animais enquanto o tecido de granulação e inflamatório foram observados (figura 8). No grupo controle a crosta se destacou parcialmente da ferida em 2 animais.

tabela 4 — Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com sete dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).

Animais	Formação da Crosta	Área de Reepitelização	Processo Inflamação	Tecido de Granulação
GTX1	3	0	2	1
GTX2	1	0	1	1
GTX3	2	0	2	1
GTX4	2-3	0	2	1
GTX5	3	0	1	2
GP1	2	0	3	1
GP2	2	0	2	1
GP3	2	0	1	1
GP4	2	0	3	2
GP5	2	0	2	1
GC1	2	0	2	2
GC2	2	0	2	1
GC3	3	0	1	1
GC4	1-2	0	2	1
GC5	2	0	3	1

Escala de avaliação: Formação da Crosta (0: ausência, 1: leve, 2: moderada, 3: exacerbada), Área Reepitelizada (0: ausente, 1: pouca, 2: média, 3: completa), Processo Inflamatório (0: ausente, 1: pouca celularidade, 2: média celularidade, 3: exacerbada celularidade) e Tecido de Granulação (0: ausente, 1: pouca matriz, 2: média matriz, 3: área completa).

Figura 8 — Fotomicrografia de cortes histológicos da pele de ratos *Wistar* com sete dias de pós-operatório nos animais dos grupos tratado (A), padrão (B) e controle (C), respectivamente. Observar crosta espessa (setas longas) e grande celularidade na região da ferida (setas curtas).



Com 14 dias de pós-operatório todos os animais apresentaram ausência de crosta e as feridas mostraram-se totalmente reepitelizadas. Os grupos exibiram uma maior organização dos

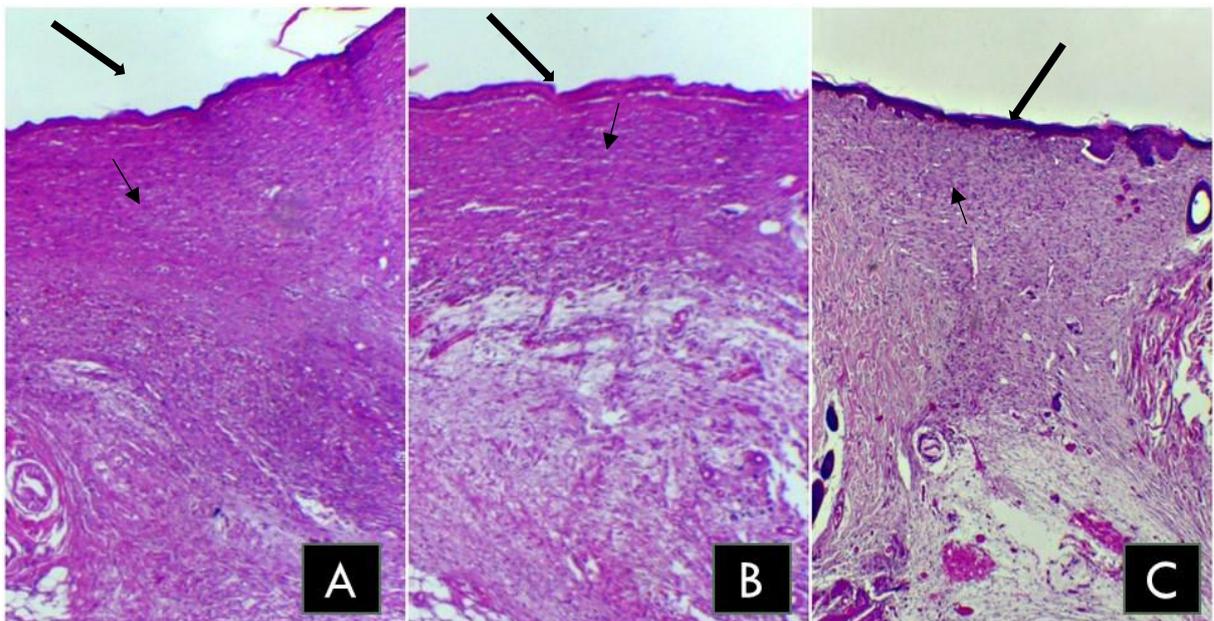
componentes da matriz celular, com deposição moderada de colágeno, desaparecimento de alguns vasos sanguíneos e presença pequena de células inflamatórias (figura 9).

Tabela 5 —Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com 14 dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).

Animais	Formação da Crosta	Área de Reepitelização	Processo Inflamação	Tecido de Granulação
GTX11	0	3	0	0
GTX2	0	3	0	0
GTX3	0	3	0	0
GTX4	0	3	0	0
GTX5	0	3	1	1
GP1	0	3	0	0
GP2	0	3	0	0
GP3	0	3	1	1
GP4	0	3	1	1
GP5	0	3	0	1
GC1	0	3	0	0
GC2	0	3	0	0
GC3	0	3	1	1
GC4	0	3	0	0
GC5	0	3	1	1

Escala de avaliação: Formação da Crosta (0: ausência, 1: leve, 2: moderada, 3: exacerbada), Área Reepitelizada (0: ausente, 1: pouca, 2: média, 3: completa), Processo Inflamatório (0: ausente, 1: pouca celularidade, 2: média celularidade, 3: exacerbada celularidade) e Tecido de Granulação (0: ausente, 1: pouca matriz, 2: média matriz, 3: área completa).

Figura 9 —Fotomicrografia de cortes histológicos da pele de ratos Wistar com quatorze dias de pós-operatório. nos animais dos grupos tratado (A), padrão (B) e controle (C), respectivamente. Observar reepitelização completa (setas longas) e pouca celularidade da área (setas curtas).



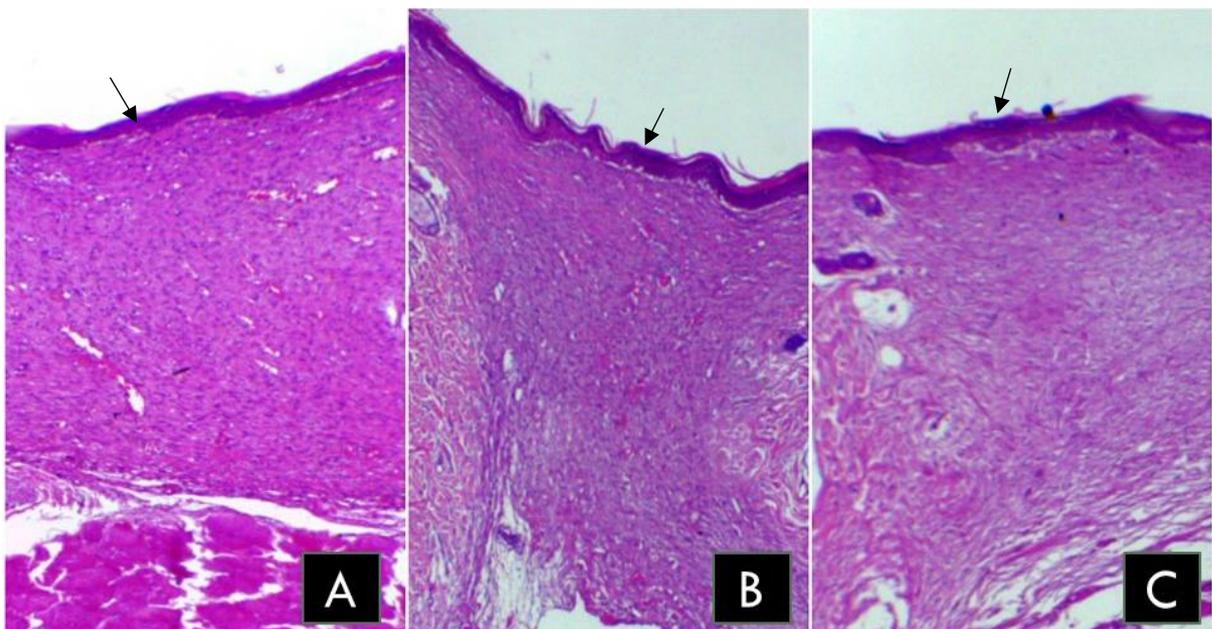
Ao 21º dia de pós-operatório não foi observado presença de crosta, tecido de granulação e inflamação em nenhum animal. A reepitelização completa da área da ferida foi observada em todos os animais (figura 10). O surgimento de novos pelos ao redor de todas as lesões.

Tabela 6 Avaliação morfológica dos cortes histológicos das feridas dos animais com 21 dias de pós-operatório, grupo tratado (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC).

Animais	Formação da Crosta	Área de Reepitelização	Processo Inflamação	Tecido de Granulação
GTX1	0	3	0	0
GTX2	0	3	0	0
GTX3	0	3	0	0
GTX4	0	3	0	0
GTX5	0	3	0	0
GP1	0	3	0	0
GP2	0	3	0	0
GP3	0	3	0	0
GP4	0	3	0	0
GP5	0	3	0	0
GC1	0	3	0	0
GC2	0	3	0	0
GC3	0	3	0	0
GC4	0	3	0	0
GC5	0	3	0	0

Escala de avaliação: Formação da Crosta (0: ausência, 1: leve, 2: moderada, 3: exacerbada), Área Reepitelizada (0: ausente, 1: pouca, 2: média, 3: completa), Processo Inflamatório (0: ausente, 1: pouca celularidade, 2: média celularidade, 3: exacerbada celularidade) e Tecido de Granulação (0: ausente, 1: pouca matriz, 2: média matriz, 3: área completa).

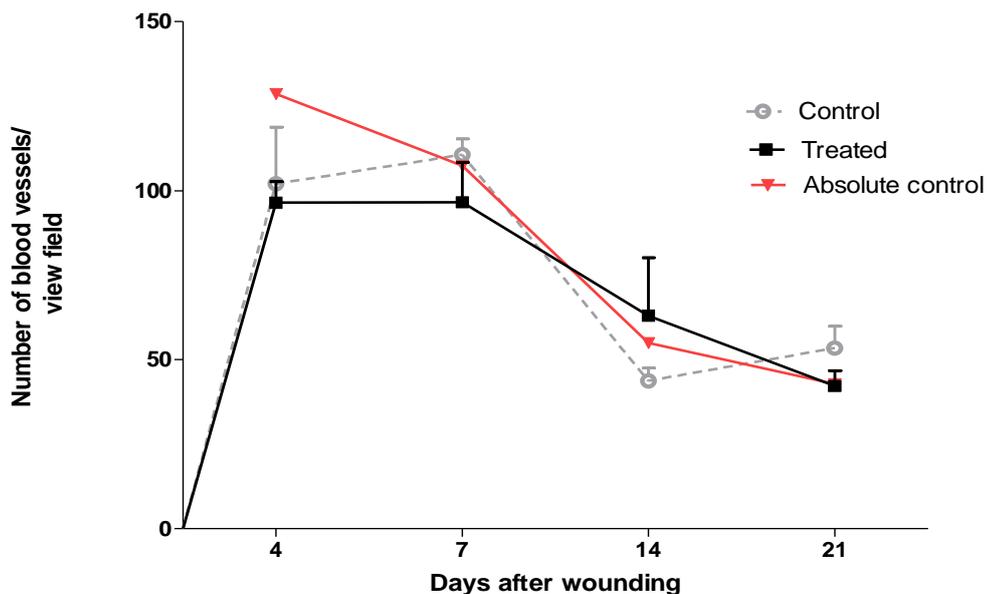
Figura 10 — Fotomicrografia de cortes histológicos da pele de ratos Wistar com vinte e um dias de pós-operatório. nos animais dos grupos tratado (A), padrão (B) e controle (C), respectivamente. Observar área reepitelizada (setas pretas).



A análise morfométrica da quantidade de colágeno demonstrou que em todos os grupos houve uma tendência ao aumento da deposição de colágeno. Os valores foram significativamente maiores nos dias 14 e 21 do que os 4 e 7 dias, tanto para o grupo tratado quanto para o grupo padrão e controle. Quando comparados entre si houve proliferação fibroblástica com formação de colágeno mais intenso no GTX e GP, onde as fibras encontraram-se mais organizadas.

A contagem de vasos sanguíneos feita para todos os animais demonstrou não haver diferença significativa entre os grupos GTX, GP e GC (figura 11), mas o número de vasos sanguíneos foi diminuindo ao longo dos períodos (4, 7, 14 e 21 dias).

Figura 11 — Cinética do número de vasos sanguíneos em feridas cutâneas em ratos nos grupos controle, tratado com creme contendo *Ximenia americana* e controle nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Os valores foram representados como médias e desvio padrão



Ao avaliar a toxicidade do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* na administração da dose de 300 mg/kg os animais apresentaram efeitos estimulantes durante os primeiros 30 minutos. Observaram-se as seguintes reações: autolimpeza, escalada, irritabilidade, vocalização e movimento estereotipado. Não foram vistos sinais de agressividade ou agitação excessiva. A resposta ao toque foi diminuindo a partir de 15 minutos. Após 30 minutos, os efeitos passaram de estimulantes para depressores. Notou-se um aumento da

sonolência nos animais até o final da observação. Sinais relacionados ao sistema nervoso autônomo, como piloereção, respiração acelerada e diarreia não foram detectados. A micção e defecação foram observadas, mas não ocorreu de forma intensa.

Os animais que receberam a dose de 2000 mg/kg manifestaram comportamentos estimulantes inicialmente, como agitação, autolimpeza e escalada. A partir de 15 minutos, após a administração da dose, notou-se uma diminuição da resposta ao toque e aumento da sonolência que se intensificou até o final da observação. Á nível de sistema nervoso autônomo, os animais apresentaram piloereção acentuada. No 4º dia de observação foram notados sinais de palidez, agitação e piloereção nesse grupo.

6 DISCUSSÃO

Diversos autores já avaliaram o emprego tópico de diferentes fitoterápicos com o objetivo de influenciar o processo de cicatrização de feridas, obtendo variados resultados. Em estudos referentes a atividade cicatricial das plantas medicinais, grande parte dos autores sugere que os taninos são responsáveis pela ação farmacológica, o que seria explicado pela sua propriedade adstringente (OLIVEIRA et al, 2010).

A triagem fitoquímica realizada no extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* coletada no município de Araçoiaba detectou taninos, flavonoides e terpenóides em sua composição, concordando com achados de Dias (2010) e Brasileiro et al. (2008). Segundo Lima (2010) a *Ximenia americana* favorece o processo de cicatrização pela ação antimicrobiana que os taninos possuem.

A época de coleta de um vegetal é um fator de grande importância, visto que a quantidade e natureza dos constituintes ativos podem não ser constantes durante o ano, sendo relatadas variações sazonais no conteúdo de grande parte das classes de metabólitos secundários (SCHOWB, 2004).

A coleta realizada para essa pesquisa ocorreu no mês de novembro, no município de Araçoiaba. Os metabólitos identificados no extrato hidroalcoólico foram os mesmos encontrados por Castro (2016). No entanto, é preciso levar em consideração que os vegetais foram coletados em local e época do ano distintas, com condições ambientais diferentes. Esse fator pode indicar uma possível diferença na concentração de metabólitos das plantas coletadas, já que esse autor constatou que os taninos presentes na *Ximenia americana* poderiam auxiliar no processo de cicatrização das feridas, fato que não ocorreu no nosso estudo.

Monteiro et al. (2005) ao analisarem duas espécies de plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais da Caatinga observaram não haver diferença no teor de taninos das cascas e folhas de *Anadenanthera colubrina* (Vell) Brenan e *Myracrodruon urundeuva* Allemão. Mas, quando há análise de fatores sazonais relacionados aos índices pluviométricos as cascas e folhas de *Anadenanthera colubrina* e de *A. colubrina* no período de chuvas apresentam maiores teores destes compostos (MONTEIRO et al., 2006). O tipo e concentração de flavonoides também podem sofrer variação de acordo com as diferenças climáticas como foi observado por Sosa et al. (2005) em pesquisa utilizando *Cistus ladanifer* L.

A idade do vegetal e seu desenvolvimento também são fatores que podem influenciar não só na quantidade de metabólitos produzidos, mas também as proporções relativas dos componentes da mistura. Como exemplo tem-se as lactonas sesquiterpênicas produzidas em *Arnica montana*, consideradas os principais princípios ativos desse vegetal que é empregado como anti-inflamatório, por outro lado as plantas mais jovens têm um maior acúmulo majoritário de derivados de helenalina, a partir de seis semanas contadas a partir da formação das folhas, a concentração destes compostos é reduzida para uma porcentagem mínima, enquanto há um aumento significativo de diidrohelenina que permanecem constantes por um longo período (GOBBO-NETO; LOPEZ, 2007).

Ao estudar formas farmacêuticas para *Ximenia americana*, Brasileiro (2008) observou que o extrato hidroalcoólico não se estabilizou em base para pomada, mesmo mantendo cor e odor característicos do extrato. No presente estudo a preparação à base de creme lanette apresentou aspecto homogêneo e permitiu a aplicação nas feridas cutâneas de ratos. A grande quantidade de substâncias ativas disponíveis com distintas propriedades físico-químicas e farmacodinâmicas gera uma necessidade de conhecimento acerca dos veículos, que apresentam compatibilidade com a manutenção da estabilidade da formulação final para que a ação do produto não seja comprometida (BELTRAMI et al., 2008).

A neoangiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos imprescindível para manter o ambiente de cicatrização da ferida. Os achados deste experimento corroboram com a pesquisa realizada por Pessoa et al (2012) que observou concentrações baixas de vasos sanguíneos aos 21 dias de pós-operatório, além do epitélio completamente reconstruído em feridas cutâneas de ratos. Estudos de Estevão et al. (2013) também constataram que as feridas cutâneas ao 21º dia de pós-operatório estavam completamente reepitelizadas. Medeiros et al. (2005) apontam que ao 21º é comum a presença de crosta na seca nas feridas e até mesmo a epitelização completa.

O processo de contração da ferida é caracterizado por uma resposta inicial à área lesionada com a finalidade de justapor as bordas de uma ferida aberta, essa contração é uma aliada essencial para a cicatrização de feridas, principalmente as abertas, reduzindo a quantidade e o tamanho da cicatriz desordenada (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

No presente estudo o grau de contração das feridas nos grupos evoluiu ao longo dos dias, mas não houve diferença significativa quando os grupos foram comparados entre si.

Resultados semelhantes foram encontrados por Marinho (2008) que afirmou não haver favorecimento da contração de feridas em caprinos tratados com pomada à base do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*. Esses resultados discordam de Priyanka (2010) que ao utilizar o extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* a 5% notou o favorecimento da contração das feridas, assim como Castro et al que também constatou o que o extrato da mesma planta favoreceu a contração.

A crosta que surge nas feridas auxilia na liberação de fatores químicos inflamatórios iniciando o processo inflamatório fazendo então surgir um exsudato fibrinoso (ALVES; MACHADO; NORONHA, 2011). Essa crosta também ajuda na contenção de hemorragia e proteção de contaminações externas (MALAGUTTI; KAKIHARA, 2010). As características da crosta formada nos grupos desse estudo são semelhantes as encontradas por Castro et al. (2017) que verificou uma coloração mais escura e maior firmeza da crosta em feridas tratadas com creme à base do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*.

O colágeno do tipo III tem uma força de tensão menor quando comparado ao tipo I e tende a ser encontrado em quantidades maiores na fase de reparação fibroblástica. A medida que há uma proliferação de colágeno a força de tensão da ferida cresce de forma rápida, na proporção direta da taxa de síntese de colágeno (PRENTICE, 2012).

Por meio de um complexo processo intracelular e extracelular, os fibroblastos sintetizam e secretam colágeno, sendo o colágeno o componente principal que estrutura a cicatriz (FONSECA, 2014). Durante a fibroplasia há uma crescente produção de colágeno até aproximadamente 21 dias, período em que há um alcance da homeostase e a taxa de degradação de colágeno é equilibrada a partir de sua síntese. Esse fato foi observado visto que houve um aumento do número de fibras colágenas à medida em que se passaram os dias, sendo esse aumento significativamente maior no período de 21 dias que nos períodos de 4, 7 e 14 dias.

O tecido de granulação, uma matriz de tecido conjuntivo frouxo constituído por fibroblastos secretor de colágeno, ampara as células inflamatórias e neovascularização (FONSECA, 2014). Neste estudo, o tecido de granulação caracterizou-se pela proliferação fibroblástica e presença de capilares neoformados. A contagem de vasos sanguíneos feita para todos os animais, demonstrou não haver diferença significativa entre os grupos GTX, GP e GC mas o número de vasos sanguíneos foi diminuindo ao longo dos períodos (4, 7, 14 e 21 dias).

Dada à importância de promover o uso seguro e eficaz de fitoterápicos, o teste de toxicidade teve por objetivo conhecer os efeitos do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* em camundongos. À nível de sistema nervoso central os animais demonstraram

comportamentos semelhantes aos vistos por Brasileiro (2008) em teste de toxicidade aguda usando a mesma planta, tais como piloereção, agitação e palidez indicando uma possível ação da planta sobre o sistema nervoso periférico.

7 CONCLUSÃO

Baseado em nossos resultados, concluímos que o creme à base de *Ximenia americana* a 10% não favoreceu a cicatrização de feridas cutâneas em ratos quanto aos seus aspectos morfológicos e morfométricos, visto que não houve aceleração do processo cicatricial das mesmas.

8 REFERÊNCIAS

- ABRANCHES, M. V. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos: Abordagem teórica com ênfase em nutrição**. Viçosa: A.S Sistemas, 2015.
- ACKERMANN, M. R. Inflamação Crônica e Cicatrização de Feridas. In: **Bases da patologia em veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.153-192.
- ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ALMEIDA, M. L. B.; FREITAS, W. E. S.; DE MORAIS, P. L. D.; SARMENTO, J. D. A.; ALVES, R. E. Bioactive compounds and antioxidant potential fruit of *Ximenia americana* L. **Food chemistry**, V. 192, p. 1078-1082, 2016.
- ALVES, H.; MACHADO, M. T.; NORONHA, A. M. N. W. Análise Qualitativa do Processo de Reparo em Cicatriz Cirúrgica de Ratos Tratados com Extrato de *Musa Sapientum*, *Aloe vera* e Colagenase. **Revista Ciência em Saúde**, v.1, n. 2, p.8-18, 2011.
- ANSEL, H. C.; STOKLOSA, M. J. **Cálculos Farmacêuticos**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008
- APPLEGATE, E. **Anatomia e Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2012. 492 p.
- ARAÚJO, M. R. S.; MONTE, F. J. Q.; BRAZ-FILHO, R. A. New Sesquiterpene from *Ximenia amricana* L. **Helvetica Chimica Acta**, v. 92, n. 1, p. 127-132, 2009.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, Rui. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.
- BAYER, H.; Ey, N.; WATTENBERG, A.; VOSS, C.; BERGER, M. R. Purification and characterization of rioximin from *Ximenia americana* fruit kernels. **Protein expression and purification**, v. 82, n. 1, p. 97-105, 2012.
- BELTRAMI, M. C.; BASSO, R.; SILVA, M. A. S.; CARDOSO, S.; STULZER, H. K. Estudos de estabilidade acelerada de emulsões manipulados contendo o antiviral aciclovir. **Visão Acadêmica**, v. 9, n. 2, 2008.
- BLANES, L. Tratamento de feridas. **Cirurgia vascular: guia ilustrado**. São Paulo, 2004.
- BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R. C.; BAJAY, H. M; VENEGA, M. C.; ROGANTE, M. M; DANTAS, S. **Manual de tratamento de feridas**. Campinas: Hospital das Clínicas-UNICAMP, 1999.
- BRASILEIRO, M. T.; EGITO, A. A.; LIMA, J. R.; RANDAU, K. P.; PEREIRA, G. C.; NETO, P. J. R. *Ximenia americana* L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 39, p. 164-167, 2008.
- BRASILEIRO, M. **Padronização, atividade biológica e desenvolvimento de formas farmacêuticas semi-sólidas à base de Ximenia americana L**. 2008. 98 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

BROUGHTON, G. 2.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. Wound healing: an overview. **Plast Reconstr Surg**, v. 117, n. 7, 2006.

CANDIDO, L. C. Nova abordagem no tratamento de feridas. In: **Nova abordagem no tratamento de feridas**. 2001.

CABRAL, C.; PITA, J. R.; SALGUEIRO, L. **Plantas medicinais: entre o passado e o presente: a coleção de fármacos vegetais da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (séculos XIX-XX)**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2014.

CARTAXO, S. L.; SOUZA, M. M. A.; ALBUQUERQUE, U. P. Medical plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 131, n. 2, p. 326-342, 2010.

CASS, Q.; CASSIANO, N. **Cromatografia líquida: novas tendências e aplicações**. Elsevier Brasil, 2017.

CASTRO, J. S. N. JR. **Avaliação de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme à base de extrato de ameixa-do-mato (*Ximenia americana*) a 10%**. 2016. 189f. Tese (Doutorado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

CASTRO, J. S. N. JR.; ESTEVÃO, L. R. D. M.; BARATELLA-EVÊNCIO.; VIEIRA, M. G. F.; SIMÕES, R. S.; FLORENCIO-SILVA, R.; EVÊNCIO-NETO, J. Mast cell concentration and skin wound contraction in rats treated with *Ximenia americana* L. **Acta cirurgica brasileira**, v. 32 n. 2, p. 148-156, 2017.

CHAVES, E. M. F.; CHAVES, E. D. B. F.; COELHO-DE-SOUZA, G.; FIGUEIREDO, L. S.; DE BARROS, R. F. M.; KUBO. Um olhar sobre *Ximenia americana* L. e suas potencialidades. **Acta Tecnológica**, v. 9, n. 1, p. 70-77, 2014.

CONCEA, **Diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos: DBCA Brasília**, 2013. 42 p. Disponível em: <<http://pages.cnpem.br/ceua/wp-content/uploads/sites/56/2015/06/DBCA.pdf>> Acesso em 10 jan, 2018.

COCHARD, L. R. **Atlas de embriologia humana de Netter**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

CUNHA, A. L.; MOURA, K. S.; BARBOSA, J. C.; DOS SANTOS, A. F. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 2, p. 175-181, 2016.

DA SILVA, G. G.; D SOUZA, P. A.; D MORAIS, P. L. D.; D SANTOS, E. C.; MOURA, R. D.; MENEZES, J. B. Caracterização do fruto de ameixa silvestre (*Ximenia americana* L.). **Rev. Bras. Frutic.**, Jaboticabal, v. 30, n. 2, 2008.

DA SILVA, N. L. A.; MIRANDA, F. A. A.; CONCEIÇÃO, G. M. Triagem fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de proteção ambiental municipal de Inhamum, Caxias, Maranhão. **Scientia pelna**, v 6, n. 2, p. 1-17, 2010.

DA SILVA, L. R.; MARTINS, L. D. V.; FELICIO, I. C. B.; DE DEUS, M. D. S. M.; FERREIRA, P. M. P.; PERON, A. P. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta toxicológica argentina**, v. 23, n. 1, p 36-43, 2015.

DA SILVA, R. C. A.; DE LEMOS, T. L. G.; FERREIRA, D. A.; MONTE, F. J. Q. *Ximenea americana*. Chemical and Spectral Studies of Extracts of Seeds. Analysis of Trimethylsilyl Derivatives by Gas Chromatography and Mass Spectrometry. **American Journal of Analytical Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 192, 2016

DELBONE, C. A. C.; LANDO, R. L. Importância ecológica e evolutiva dos principais grupos de metabólitos secundários nas espécies vegetais. In: **Congresso de Educação do Norte Pioneiro. 10ª edição. UENP-CCNE-CLA-Campus Jacarezinho. 2010.**

DIAS, R. A. L.; SOUZA, P.S.; ALSINA, O. L. S. Efeito da temperatura de Secagem sobre o rendimento na extração de taninos totais e óleos essenciais de hortelã (*Mentha x vilosa* Hudson). **Rev.Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 431-438, 2012.

DIAS, T. L. M. F. **Estudo da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato etanólico, frações e de uma epicatequina isolada da casca do caule da espécie *Ximenea americana* L (Olacaceae).** 2010. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió.

ESTEVIÃO, L. R. M.; MENDONÇA, F S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, R. S.; , BARROS, M. E. G.; ARANTES, R. M. E.; RACHID, M. A.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifoliu* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Recife, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.

FARAL, K. S. D. A. **Análise da entrecasca do cajueiro (*Anacardium occidentale*) e da ameixa do mato (*Ximenea americana*) no coto umbilical de caprinos e ovinos como antisséptico natural.** 2015. 115 f. Dissertação (Mestrado em Ambiente, Tecnologia e Saúde) — Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró.

FARIAS, E. M. F.G.; SILVA, A. C. P.; SOUZA, I. A.; ALBUQUERQUE, J. F. C., CHIAPPETA, A. A.; SENA, K. X. F. Avaliação da toxicidade aguda do extrato metanólico de folhas de Lippie sidoides CHAM (Verbenaceae) In. CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 2007, Natal, RN. **Anais...**Natal: Sociedade Brasileira de Química, 2007. Disponível em <<http://www.abq.org.br/cbq/2007/trabalhos/7/7-600-750.htm>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

FELLINI, B. P.; GALVÃO, R. D.; GARVIL, M. P. Avaliação microbiana de bases cosméticas do tipo Lanette. **e-RAC**, v. 4, n. 1, 2015

FEYSSA, D. H.; NJOKA, J. T.; ASFAW, Z.; NYANGITO, M. M. Uses and management of *Ximenea americana*, Olacaceae in semi-arid East Shewa, **Ethiopia. Pakistan J Bot**, v.44, p.1177-84, 2012.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JÚNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.

FLORESTA DO BODE: **Nossa Flora**. Disponível em:

<http://florestadobode.blogspot.com.br/p/nossa-flora.html>. Acesso em: 12 de Dezembro de 2017.

FONSECA, R. J.; WALKER, R. J., BARBER, H. D., POWERS, M. P.; FROST, D. E.

Trauma bucomaxilofacial. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2015.

GOBBO-NETO, Leonardo; LOPES, Norberto P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374, 2007.

HABIF, T. P. **Dermatologia clínica: guia colorido para diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ISAAC, C.; DE LADEIRA, P. R.S.; DO RÊGO, F. M. P.; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3-4, p. 125-131, 2010.

JAMES, D. B.; ABU, E. A.; WUROCHEKKE, A.U.; ORGI, G.N. Phytochemical and Antimicrobial Investigation of the Aqueous and Methanolic Extracts of *Ximenia americana*. **Journal of Medical Science**, Zaria, v. 7, n. 2, p. 284-288, 2007.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

KABRAN, G. M. R.; MAMYRBEKOYA-BEKRO, J. A.; PIRAT, J.L.; LECOUCVEY, M.; SAINTE-CATHÉRINE, O.; SOMMERER, N.; BEKRÓ, Y. A. UPLC-MS Quantification and anticancer potential of *Ximenia americana* hydro-acetonic crude extract leaves. **Der Chemica Sinica**, v. 8, n. 1, 2017.

KNIGHTON, D. R.; SILVER, I.; HUNT, T. K. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. **Surgery**, v. 90, p. 262-270, 1981.

KONÉ, W. M.; ATINDEHOU, K. Kamanzi; TERREAUX, C.; HOSTETTMANN, K.; TRAORÉ, D.; DOSSO, M. Traditional medicine in North Côte-d'Ivoire: screening of 50 medicinal plants for antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.93, p.43-49, 2004.

LEAL, S. S.; UCHÔA, V.T; FIGUEIREDO-SILVA, J.; SOARES, R.B.; MOTA, D. M.; ALENCAR, R. C. D.; BELTRAME JÚNIOR, M. Phonophoresis Effectiveness With *Ximenia americana* L. in rats tendo inflammation. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, n. 5, p. 355-360, 2016.

LE, N. H. T.; MALTERUD, K. E.; DIALLO, D.; PAULSEN, B. S.; NERGARD, C. S.; WANGENSTEEN, H. Bioactive polyphenols in *Ximenia americana* and the traditional use among Malian healers. **Journal of ethnopharmacology**, v. 139, n. 3, p 858-862, 2012.

LIMA, C. R. O. **Reparação de feridas cutâneas incisionais em coelhos após tratamento com barbatimão e quitosana**. 2010. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2010.

- LIMONTA, A. N.; RIBEIRO, V. da S.; GOMES, J. P. C.; MORAES, C. A. P. Criolipólise: A importância da membrana anticongelante na prevenção de queimaduras. **InterfaceHS**, São Paulo, v. 12, n. 1, 2017.
- MACEDO, J. L.; OLIVEIRA, A. S. da S. S.; MAGALHÃES, M. de J. S. Eficácia da fitoterapia no processo de cicatrização tecidual de pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus. **Revista Ciência & Saberes-Facema**, v. 3, n. 1, p. 396-400, 2017.
- MAIKAI, V. A.; MAIKAI, B. V.; KOBO, P. I. Antimicrobial Properties of Stem Bark Extracts of *Ximenia americana*. **Journal of Agricultural Science**, Kaduna, v. 1, n. 2, p. 30-34, 2009.
- MALAGUTTI, W.; KAKIHARA, C. T. Curativos, estomias e dermatologia: uma abordagem multiprofissional. **São Paulo: Martinari**, p. 223-32, 2010.
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Anatomia e Fisiologia**. Porto Alegre: Artemed, 2009.
- MARINHO, P. V. T.; NÓBREGA NETO, P. I. da; PEDROSA, D.; LEITE, Angélica Ramalho de Araújo; RAMOS, S. M. L.; DANTAS, A. F. M. D.; MINTO, B. W. Avaliação do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* no processo cicatricial de feridas cutâneas experimentais em caprinos. **Veterinária e Zootecnia**, Campina Grande, v. 20, n. 4, p. 604-614, dez. 2013.
- MASSUD FILHO, J. **Medicina Farmacêutica**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.
- MATOS, F.J.A. Introdução à fitoquímica experimental. Fortaleza :UFC Edições, 1997.
- MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais**: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. 3. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007.
- MONTEIRO, S.da C.; BRANDELLI, C. L. C. **Farmacobotânica: Aspectos Teóricos e Aplicação**. Porto Alegre: Artemed Editora, 2017.
- NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA-JÚNIOR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v. 19, n.1/2, p. 32-40, 2007.
- OGUNLEYE, D. S.; IBITOYE, S. F. Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 2, p. 239-241, 2003.
- OLIVEIRA, A. C. D.; ROPKE, C. D. Os dez anos da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e os principais entraves da cadeia produtiva de extratos vegetais e medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, 2016.
- OLIVEIRA, A. F.; BATISTA, J. S.; PAIVA, E. S.; SILVA, A. E.; FARIAS, Y. J. M. D.; DAMASCENO, C. A. R.; BRITO, P. D.; QUEIROZ, S. A. C.; RODRIGUES, C. M. F.; FREITAS, C. I. A. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart ex Tul var. *férrea*) em lesões cutâneas de caprinos. **Revista Brasileira Plantas Medicinais**, v. 12, n. 3, p. 302-310, 2010.

OMER, M. E. F. A.; ELNIMA, E. I. Antimicrobial activity of *Ximenia americana*. **Fitoterapia**, v. 74, n. 1-2, p. 122-126, 2003.

PAGNAMO, L. O.; BARALDI-ARTONI, S. M.; PACHECO, M. R.; DOS SANTOS, E.; OLIVEIRA, D.; LUI, J. F. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. **Ciência Rural**, v. 38, n. 6, p.1662-1666, 2008.

PAPANAS, N.; MALTEZOS, E. Polyherbal formulation as a therapeutic option to improve wound healing in the diabetic foot. **The Indian Journal of Medical Research**, v.134, n.2, p.146-147, 2011.

PASA, M.C.; CABRAL, P. R. F. Mangava-brava: lafoensia pacari a.st.-hil (Lythraceae) e Etnobotânica em Cuiabá, MT. **Biodiversidade**, v. 8, n. 1, 2011.

PESSOA, W.S., ESTEVÃO, L. R. D.M.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E. G. D.; MENDONÇA, F. D. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. **Acta cirurgica brasileira**, v. 27, n.10, p. 655-670, 2012.

PIRIZ, M. A.; LIMA, C. A. B. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n.3, p. 628-636, 2014.

PRENTICE, W. E. **Fisioterapia na prática esportiva**. 14. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.

PRYANKA, S. **Evaluation of leaf extract of *Ximenia americana* linn: for wound healing activity on albino rats**. 2010. 119 f. Dissertação (Maestrado em Farmácia e Farmacologia) – Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Bangalore, 2010.

QUEIROZ, T. M., TAVARES FRANÇA, E. L., ARAÚJO SILVA, A. R., & MATHIAS MACÊDO, A. A. (2012, August). Determinação de compostos fenólicos totais da casca da ameixa-brava (*Ximenia americana* L.). In **VII CONNEPI-Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação**.

RAMALHO, J. A.; GORGONIO, I. F.; LIRA, A. B.; ALVES, M. F.; RAMALHO, L. da S. N.; CARDOSO, R. B.; DINIZ, M. D. F. M. Toxicidade Aguda em Ratos Wistar Tratados com o Extrato Etanólico de *Dioclea grandiflora* Mart. Ex Benth (Fabaceae)(EEDg). **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 4, p. 279-286, 2015.

REGINATO, F. Z.; DA SILVA, A. R. H.; BAUERMANN, L.D.F. Evaluación del uso del flavanoides em el tratamiento de la inflamación. **Revista Cubana de Farmácia**, v. 49. n. 3, p. 569-582, 2015.

REZANKA, T.; SIGLER, K. Identification of very long chain unsaturated fatty acids from *Ximenia* oil by atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography-mass spectroscopy. **Phytochemistry**, n. 68, p. 925-934, 2007.

ROBERTSON, V.; WARD, A.; LOW, J.; ANN, R. **Eletroterapia Explicada: princípios e práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RODRIGUES, D. F.; MENDES, F. F.; NORONHA FILHO, A. D. F.; SILVA, J. A.; SILVA, L. A. da O.O extrato da casca de barbatimão, *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, na cicatrização de feridas em animais. **Enciclopédia Biosfera**, v.9, N.16, p. 1583- 1601, 2013.

RODRIGUES, F. R.; CÂNDIDO, L. C.; ASSAD, L. G.; COSTA, M. C. A.; COUTINHO, V. L. Curativos em cirurgia. In: MARQUES, R. G. **Cirurgia: instrumental e fundamentos técnicos**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001.

SALERNO, A. R.; SILVA JÚNIOR, A. A.; AGOSTINI, I. Manejo de Plantas Medicinais. Caderno Técnico-didático. **Associação Catarinense de Plantas Medicinais (ACPM)**, v.1, p. 24-46, 2011.

SANTOS, K. A.; VILANOVA, C. M. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas como hipoglicemiantes por usuários do Programa de Fitoterapia da Universidade Federal do Maranhão, Brasil. **Scientia Plena**, V. 13, n. 3, 2017.

SARMENTO, J. D. A, DE MORAIS, P. L. D.; DE SOUZA F. I.; MIRANDA, M. R. A. Physical-chemical characteristics and antioxidant potential of seed and pulp of *Ximenia americana* L. from the semiarid region of Brazil. **African Journal of Biotechnology**, V 14, N. 20, P. 1743-1752, 2015.

SATOTO, G. F. **Estudo do óleo de *Ximenia americana* L. de produção artesanal angolana: avaliação das propriedades químicas e biológicas**. 2017. 76 f.Dissertação (Mestrado em química) – Universidade de Lisboa.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS, 2004.

SORO, T. Y.; TRAORE, F.; SAKANDE, J. Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné)(Olacaceae). **Comptes Rendus Biologies**, v. 332, n. 4, p. 371-377, 2009.

SOUZA, C. A. S.; DE ALMEIDA, L. N.; DOS SANTOS, C. E.; SILVA, C. M. L.; JÚNIOR, J. A. C. N.; DA SILVA, F. A.; SERAFINI, M. R. Controle da qualidade físico-químico e caracterização fitoquímica das principais plantas medicinais comercializadas na feira-livre de lagarto-SE. **Scientia Plena**, v. 13, n. 9, 2017.

SZWED, D. N.; SANTOS, V. L. P. D. Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de pele. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 15, 2015.

TALHARI, A. L. R. **Estudo da toxicidade de marcadores luminescentes para resíduos de tiro: avaliação da estabilidade, da toxicidade aguda por inalação e oral da MOF_∞[Eu(DPA)(HDPa)]**. 2017. 97 f. Dissertação (Programa de pós-graduação em química) – Universidade de Brasília.

TAZIMA, M. F. G. S.; VICENTE, Y. A. M. B. A.; MORIYA, T. **Biologia da ferida e cicatrização**. Medicina. Ribeirão Preto, v. 41, n. 3, p. 259-64, 2008.

THIBODEAU, G. A.; PATTON, k. T. **Estrutura e funções do corpo humano**. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2002.

TOLEDO, A. C. O.; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. D. C. M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, v. 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003.

TOWNSEND, C. M., BEAUCHAMP, R. D., EVERS, B. M., & MATTOX, K. L. **Sabiston, tratado de cirurgia: a base biológica da moderna prática cirúrgica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

TROMBETA, D.C.; PIRES, J. E. P.; DOS SANTOS, M. G.; SPADACCI-MORENA, D.D.; PIRES, F. A. P. Avaliação da toxicidade aguda oral *do* extrato hidroalcoólico das folhas de pequi. (*Caryocar brasiliense*) em camundongos. **Veterinária em Foco**, v.11, n. 2, p. 96-103, 2014.

TUROLLA, M. S. R. **Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um estudo comparativo**. 2004. 131 p. (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo).

URSO, V.; SIGNORINI, M. A.; BRUSCHI, P. Survey of the ethnobotanical uses of *Ximenia americana* L.(mumpeke) among rural communities in South Angola. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 1, p. 7-18, 2013.

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C.F.; REDIGUIERI, C. F. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013.

VON POSER, G. L.; MENTZ, L. A. Diversidade e sistemas de classificação. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 .ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS., Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. p. 75-89.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis a thin layer chromatography atlas**. 2. ed. New York: Springer, 2001.

WAKSMUNDZKA-HAJNOS, M.; SHERMA, J.; KOWALSKA, T. **Thin layer chromatography in phytochemistry**. Nova York: CRC Press, 2008.

WUROCHEKKE, A. U.; ANTHONY, A. E.; OBIDAH, W. Biochemical effects on the liver and kidney of rats administered aqueous stem bark extract of *Ximenia americana*. **African journal of Biotechnology**, v. 7, n. 16, 2008.

ZOCOLER, M. A.; CUNHA, A. R. C.; RIGATO, L. A. B.; ZILOTTI, L. M. D. A.; SHIMABUKU, P. S. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília (SP).In: **Colloquium Vitae**, v. 1, n.1, p. 30-37, 2009.