

O EXTRATO AQUOSO DA CASCA DE PEQUI *Caryocar brasiliense* MELHORA A RETRAÇÃO DE FERIDAS

Tales Dias do Prado¹
José Eduardo de Oliveira¹
Maria Cristina de Oliveira²
Tiago Luís Eilers Treichel¹
Leonardo Souza Campos¹

RESUMO

Este estudo foi conduzido para verificar o efeito do extrato aquoso e da pomada à base de casca de *Caryocar brasiliense* sobre a retração de feridas em coelhos. Foram utilizados 12 coelhos Nova Zelândia Branco divididos em dois grupos e quatro lesões foram produzidas na região dorsal de cada animal. As lesões à direita foram tratadas com extrato aquoso (grupo 1) ou com a pomada (grupo 2) e as lesões à esquerda foram tratadas com solução salina 0,9% (grupo controle). Os níveis de colágeno e fibroblastos foram menores ($P < 0,05$) em lesões tratadas com extrato aquoso, comparado com o grupo controle. Aos 7 e 14 dias após o procedimento, a retração das lesões era maior ($P < 0,05$) quando tratadas com extrato aquoso e nas lesões tratadas com a pomada, a melhora ocorreu apenas no 7º dia, comparado com o tratamento controle. Concluiu-se que o extrato aquoso de casca de *Caryocar brasiliense* melhorou a retração de feridas por um período de tempo maior do que a pomada.

Palavras chave: casca de pequi, fitoterapia, cicatrização de feridas

AQUEOUS EXTRACT OF STEM BARK FROM *Caryocar Brasiliense* IMPROVES THE WOUND RETRACTION

ABSTRACT

This study was carried out to verify the effect of the aqueous extract and the ointment of the stem bark from *Caryocar brasiliense* on the wound healing in rabbits. Twelve New Zealand rabbits were divided in two groups and four lesions were produced on the back of each animal. The lesions on the right side were treated with aqueous extract (group 1) or with ointment (group 2), while the lesions on the left side were the control group (treated with 0.9% saline solution). Collagen and fibroblast levels were lower ($P < 0.05$) in wounds treated with aqueous extract, compared to the control group. On days 7 and 14 after the procedures, the wound retraction was better ($P < 0.05$) when treated with aqueous extract, while in wounds treated with the ointment, the improvement occurred only on the 7th day. The aqueous extract of stem bark from *Caryocar brasiliense* improved the wound retraction longer than the ointment.

Key words: “pequi” stem, phytotherapy, wound healing

¹ Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO. talesprado@unirv.edu.br

² Universidade de Rio Verde. *Contato correspondência: mcorv@yahoo.com.br

EL EXTRACTO ACUOSO DE LA CÁSCARA DE *Caryocar brasiliense* MEJORA LA RETRACCIÓN DE HERIDAS

RESUMEN

Este estudio fue conducido para verificar el efecto del extracto acuoso y de la pomada basada en cáscara de *Caryocar brasiliense* sobre la retracción de heridas en conejos. Fueron utilizados 12 conejos Nueva Zelanda Blanco divididos en dos grupos y cuatro lesiones fueron producidas en la región dorsal de cada animal. Las lesiones a la derecha fueron tratadas con extracto acuoso (grupo 1) o con la pomada (grupo 2) y las lesiones a la izquierda fueron tratadas con solución salina 0,9% (grupo control). Los niveles de colágeno y fibroblastos fueron menores ($P < 0,05$) en lesiones tratadas con extracto acuoso, comparado con el grupo control. A los 7 y 14 días después del procedimiento, la retracción de las lesiones era mayor ($P < 0,05$) cuando tratadas con extracto acuoso y en las lesiones tratadas con la pomada, la mejora ocurrió solamente el 7º día, comparado con el grupo control. Se concluyó que el extracto acuoso de la cáscara de *Caryocar brasiliense* mejoro la retracción de heridas por un período de tiempo mayor do que la pomada.

Palabras clave: cáscara de “pequi”, fitoterapia, cicatrización de heridas

INTRODUÇÃO

As funções da pele consistem em proteção contra microrganismos, desidratação, danos por radiação e mecânicos além de prover sensações, termorregulação, síntese de vitamina D e imunidade (1,2). Entretanto, esta barreira pode ser rompida quando uma ferida ocorre, causando perda da integridade da camada epidérmica. A cicatrização de lesões é um processo dinâmico que inclui três fases que são inflamação, proliferação e remodelagem (3,4). Um processo de reparação inadequado pode causar perda de pele, início de uma infecção (5) e se tornar crônico (6).

Feridas são geralmente uma fonte de preocupação para pacientes, especialmente as lesões crônicas, devido ao efeito negativo sobre a qualidade de vida (7,8). Os tratamentos convencionais para feridas, agudas ou crônicas, incluem o uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos, tais como antibióticos, anti-inflamatórios e antisépticos (9-11). Desde a antiguidade, as plantas tem sido usadas para tratar e prevenir doenças e seu uso como cicatrizante de feridas data de antes da pré-história (12) e permanece popular até hoje devido à suas diferentes atividades e mínimos efeitos colaterais (13). Embora o reparo dos tecidos seja um processo sistêmico, é necessária uma adequada terapia tópica para favorecer o processo fisiológico.

O pequi (*Caryocar brasiliense*) é uma planta nativa do cerrado brasileiro e pertence à família *Caryocaraceae*. É encontrada em quase todos os agrossistemas no país e seu fruto é apreciado e utilizado na cozinha da região centro-oeste e parte da região nordeste do Brasil (14). Bezerra et al. (15), Oliveira et al. (16) e Pires et al. (17) reportaram efeitos benéficos do óleo e do extrato de folhas de pequi na cicatrização de lesões epidérmicas em ratos e coelhos, mas pesquisas sobre o uso da casca do pequi são escassas.

Em estudos com espécies de *Caryocaraceae* encontrou-se a presença de saponinas triterpênicas, glicosídeos fenólicos e compostos dihidroisocumarínicos na casca do caule (18-20). Saponinas triterpênicas constituem um grupo de compostos naturais com atividades biológicas e farmacológicas, tais como inibição da formação e progressão de neoplasias (21), antiaterosclerótica e antiplaquetária, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória (22). Kim et al. (23) demonstraram maior retração e maior deposição de colágeno em lesões em ratos

tratados com saponinas e Si-ye et al. (24) reportaram que saponinas reduzem o tamanho de lesões e evitam a formação de escaras. Em um estudo sistemático, Agra et al. (25) concluíram que triterpenos podem acelerar o processo de cicatrização e aumentar a taxa de epitelização e deposição de colágeno tecidual, em comparação com os tratamentos convencionais.

De acordo com Suktap et al. (26), glicosídeos flavonoides extraídos das folhas de *Afgekia mahidolae* estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. Os mesmos efeitos foram descritos por Alexandru et al. (27), Agar et al. (28), Dzialo et al. (29) e Zain et al. (30). Diidrocoumarinas compartilham similaridades estruturais com flavonoides e isoflavonoides. Estes compostos polifenólicos tem atividades imunomodulatórias e antioxidantes (31) e podem exercer efeito anti-inflamatório por meio da inibição de enzimas associadas com eventos pró-inflamatórios tais como a ciclo-oxigenase-2, lipoxigenase e óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (32).

Este estudo foi conduzido para avaliar o efeito do extrato e da pomada à base de casca de pequi sobre a retração de lesões cutâneas em coelhos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (protocolo 10/14, aprovado em 18 de setembro de 2014), da Universidade de Rio Verde.

Material vegetal e preparo do extrato e da pomada

Os fragmentos da casca do caule do pequi foram coletados na cidade de Rio Verde, Goiás, com, aproximadamente, 10 × 30 cm (largura e comprimento), em profundidade suficiente para se alcançar a madeira do caule. Os fragmentos foram lavados e secos em estufa de ventilação forçada de ar a 40°C e moído posteriormente. O pó obtido foi usado para preparar o extrato aquoso e a pomada. O extrato foi preparado diariamente pela fervura de 20g de casca em 150 mL de água filtrada por 5 minutos. A pomada foi preparada usando-se a casca moída e glicerina, na concentração de 10%. A pomada foi mantida em temperatura ambiente durante todo o período experimental.

Animais

Foram utilizados 12 coelhos Nova Zelândia Branco, saudáveis, com peso aproximado de 2 kg e idade entre 4 e 6 meses. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos. No grupo 1, as lesões foram tratadas com o extrato aquoso da casca de pequi (EAP) e no grupo 2, o tratamento foi realizado com a pomada contendo a casca moída. O tratamento controle consistiu no tratamento das lesões com solução salina a 0,9%.

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais sob condições adequadas de higiene, recebendo ração comercial peletizada e água à vontade durante todo o período experimental.

Indução e tratamento das lesões experimentais

Os coelhos foram anestesiados por via intramuscular na região do quadríceps, usando-se cloridrato de quetamina (22 mg/kg), acepromazina (0,04 mg/kg), midazolam (0,4 mg/kg) e cloridrato de tramadol (2mg/kg).

As lesões experimentais foram produzidas seguindo a metodologia adaptada de Vasconcelos et al. (33), em que quatro lesões foram produzidas no dorso de cada animal, sendo duas em cada lado, paralelas e a 2 cm da coluna vertebral, entre a escápula e a tuberosidade ilíaca, com um *punch* de 8 mm, com lesão na pele, tecido celular subcutâneo e o

músculo cutâneo do tronco (Figura 1). As lesões no lado direito de cada animal foram tratadas com um jato uniforme de EAP (grupo 1) ou uma camada de pomada (grupo 2), enquanto as lesões no lado esquerdo de todos os animais foram tratadas com solução salina (grupo controle). Cada tratamento foi administrado imediatamente após o procedimento e a cada 12 horas posteriormente. As lesões craniais foram tratadas durante 7 dias e as caudais por 14 dias.

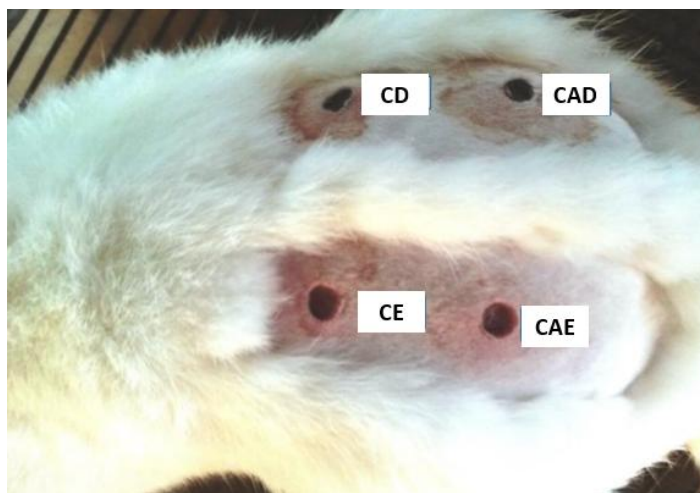


Figura 1. Lesões experimentais no dia 0 (CD – lesão cranial à direita; CE – lesão cranial à esquerda; CAD – lesão caudal à direita e CAE – lesão caudal à esquerda).

Avaliação macroscópica das lesões

As lesões foram avaliadas macroscopicamente todos os dias para verificar a presença de edema e hiperemia e a presença de exsudato, durante os 3 e 5 primeiros dias após o procedimento, respectivamente. Um estudo morfométrico foi realizado para avaliar o diâmetro da ferida no 7º e 14º dia pós-procedimento, colocando-se um pedaço de plástico transparente sobre a ferida e demarcando-se seu diâmetro. Posteriormente, os diâmetros foram medidos para avaliar o grau de retração das lesões utilizando-se um planímetro.

Avaliações microscópicas das lesões

No 7º e 14º dia pós-procedimento e após a realização do protocolo anestésico descrito anteriormente, as lesões foram removidas fixadas em formalina a 10% durante 48 horas e processadas para microscopia óptica. Subsequentemente, cortes seriados de 5 µm de espessura foram obtidos e corados em hematoxilina-eosina e picrossirius. A resposta inflamatória foi avaliada pela contagem de neutrófilos polimorfonucleares e de linfócitos, capilares recém-formados e proliferação de fibroblastos (33). A regeneração epitelial foi também avaliada. Os cortes corados em picrossirius foram usados para determinação da presença de deposição de colágeno, sob luz microscópica polarizada. Usou-se um escore para o grau de deposição de colágeno (0 – ausente, 1 – leve; 2 – moderado e 3 – alto), baseado em Nunes et al. (34).

Análise estatística

Todos os resultados foram submetidos à análise de variância usando-se o teste de Fischer na comparação das médias de presença de edema, hiperemia e secreção e o teste Mann-Whitney para comparar as médias das análises histopatológicas, ambos a 5% de probabilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso do EAP resultou em maior ($P<0,05$) presença de colágeno e maior nível de regeneração epitelial nas lesões no 7º dia (Tabela 1), não havendo diferença ($P>0,05$) nos demais parâmetros avaliados.

A fase de inflamação é caracterizada pelo recrutamento de neutrófilos, os quais desaparecem em poucos dias. Posteriormente, durante a fase proliferativa da cicatrização (primeiros 3-5 dias pós-injúria), três elementos se movem simultaneamente para a ferida, que são os macrófagos que debridam e produzem mediadores que estimulam a angiogênese e fibroplasia; os fibroblastos que proliferam e sintetizam novos componentes da matriz e vasos novos que carregam oxigênio e nutrientes necessários para o metabolismo e crescimento das células. Mesmo que a migração epitelial comece 24-48 horas após a injúria, a característica da borda do novo epitélio não é macroscopicamente visível até algum tempo depois (35).

O menor índice de presença de colágeno e fibroblastos em lesões tratadas com EAP foi provavelmente devido à atividade anti-inflamatória das saponinas triterpênicas e polifenóis presentes na casca do caule do pequi. Estes compostos exercem seu mecanismo anti-inflamatório por inibição da produção de prostaglandina E2 pela supressão da expressão da ciclo-oxigenase-2 e citocinas TNF- α (32). Prostaglandinas estimulam a migração de leucócitos e os macrófagos ativam os fibroblastos, os quais são responsáveis pela síntese de colágeno (36). Entretanto, este efeito não foi visto no 14º dia. Resultados similares foram obtidos em estudos com uso de outras plantas. Chia et al. (37) demonstraram que o uso de emulsão à base de andiroba em lesões produzidas experimentalmente em ratos, melhorou os níveis de fibroblastos e colágeno na lesão e Zain et al. (30) observaram que o extrato de óleo de palma estimulou a proliferação e migração de fibroblastos em cultura de células.

Tabela 1. Escore da presença de colágeno, regeneração epitelial, fibroblastos, linfócitos, neutrófilos e de angiogênese em lesões experimentais em coelhos tratados ou não com extrato aquoso (EAP) ou pomada à base da casca do caule de pequi

Tratamentos	COL		RE		FIB		LIN		NEU		ANG	
	<i>Dias</i>											
	7º	14º	7º	14º	7º	14º	7º	14º	7º	14º	7º	14º
Controle	2 ^a	2	0,5	2	2 ^a	2	1	1	1	0	2	1,5
EAP	1 ^b	2	0	3	1 ^b	2	1	1	1	0	1	2
Valor de P	0,03	NS	NS	NS	0,02	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Controle	1	2	0	2	2	2	1	1	1,5	0	2	1,5
Pomada	1	2	0	2	1	2	1	1	1,5	1	1	2
Valor de P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

COL – colágeno; RE – regeneração epitelial; FIB – fibroblastos; LIN – linfócitos; NEU – neutrófilos, ANG – angiogênese.

^{a,b}Médias seguidas de letras diferentes diferem entre si pelo teste Mann-Whitney ($P<0,05$).

O uso do EAP resultou em lesões com menor diâmetro ($P<0,05$) comparado com o grupo controle (tratado com solução salina) aos 7 e 14 dias pós-procedimento. O uso da pomada, entretanto, reduziu ($P<0,05$) o diâmetro das lesões apenas até o 7º dia, comparado com o tratamento controle (Tabela 2).

No 7º dia, a retração das lesões foi similar com o EAP (-22%) e com a pomada (-20%), comparado com o tratamento controle; enquanto no 14º dia o uso do EAP resultou em lesões com diâmetro 80% menor comparado com o controle e o uso da pomada não afetou o tamanho da ferida.

A retração das lesões começa aproximadamente em 7 dias após a injúria, mediada principalmente por miofibroblastos (38) e nas primeiras 24-36 horas após a injúria, as células

epiteliais migram da borda para a área lesionada, induzindo a contração e neopitelização da ferida (36).

O efeito positivo do EAP ou pomada ocorreu devido à presença das saponinas triterpênicas que tem atividade anti-inflamatória (22,25) e dos glicosídeos flavonoides e diidroocumarina que podem otimizar o processo de cicatrização de lesões (26,30,31). Estes achados concordam com os descritos com o uso de casca de *Semecarpus anacardium* (39), *Azadirachta indica* (40), *Anthocleista djalonensis* (41) e *Croton urucurana* (42). Hernandez et al. (43), entretanto, não observaram efeito do extrato da casca de *Stryphnodendron adstringen* sobre a retração de lesões.

Tabela 2. Diâmetro de lesões experimentais em coelhos tratados ou não com extrato aquoso (EAP) ou pomada à base da casca do caule de pequi

Tratamentos	Diâmetro de lesões experimentais (mm)	
	7º dia	14º dia
Controle	6,3 ^a	5,1 ^a
EAP	4,9 ^b	1,0 ^b
Valor de P	0,02	0,01
Controle	9,0 ^a	2,8
Pomada	7,2 ^b	1,5
Valor de P	0,01	NS

^{a,b}Médias seguidas de letras diferentes diferem entre si pelo teste Fischer (P<0.05).

Não houve efeito (P>0,05) dos tratamentos sobre a presença de edema ou hiperemia nas lesões (Tabelas 3 e 4). Nenhum animal apresentou lesões com secreção serosa ou purulenta.

Edema e hiperemia nas bordas de lesões são sinais locais de inflamação aguda que ocorrem entre os dias 0 e 3 pós-injúria (44). Vários compostos presentes em plantas têm ação anti-inflamatória como os glicosídeos flavonoides e as saponinas (30,45). Este efeito, entretanto, não foi verificado neste estudo, possivelmente porque adotou-se um controle rígido da higiene na região das lesões.

Tabela 3. Porcentagem de coelhos com edema nas lesões experimentais tratadas ou não com extrato aquoso (EAP) ou pomada à base da casca do caule de pequi

Tratamento	Incidência de edema (%)		
	1º dia	2º dia	3º dia
Controle	50	34	17
EAP	50	0	0
Valor de P	NS	NS	NS
Controle	67	17	0
Pomada	83	50	17
Valor de P	NS	NS	NS

Tabela 4. Porcentagem de coelhos com hiperemia nas lesões experimentais tratadas ou não com extrato aquoso (EAP) ou pomada à base da casca do caule de pequi

Tratamentos	Incidência de hiperemia (%)				
	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
Controle	100	83	67	83	17
EAP	100	83	50	50	0
Valor de P	NS	NS	NS	NS	NS
Controle	83	83	83	83	0
Pomada	100	100	83	50	17
Valor de P	NS	NS	NS	NS	NS

CONCLUSÃO

O extrato aquoso da casca de pequi (*Caryocar Brasiliense*) melhorou a retração de lesões por um período maior do que a pomada.

REFERÊNCIAS

1. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015;6(6):793-804. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011>.
2. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhajj M, Oakley AM. Anatomy, skin (integument) [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [citado 27 Set 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/>
3. Gonzales ACO, Costa TF, Andrade ZA, Medrado ARAP. Wound healing – a literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):614-20. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>.
4. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94. doi: <https://doi.org/10.1159/000454919>.
5. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules.* 2018;23(9):2392. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/molecules23092392>.
6. Dorai AA. Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):418-24. doi: <https://dx.doi.org/10.4103/0970-0358.101331>.
7. Kapp S, Miller C, Santamaria N. The quality of life of people who have chronic wounds and who self-treat. *J Clin Nurs.* 2018;27(1-2):182-92. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13870>.
8. Oliveira AC, Rocha DM, Bezerra SMG, Andrade EMLR, Santos AMR, Nogueira LT. Quality of life of people with chronic wounds. *Acta Paul Enferm.* 2019;32(2):194-201. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201900027>.
9. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009;49(10):1541-9. doi: <https://doi.org/10.1086/644732>.
10. Alberti LR, Vasconcellos LS, Petroianu A. Influence of local or systemic corticosteroids on skin wound healing resistance. *Acta Cir Bras.* 2012;27(4):295-9. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502012000400003>.
11. Ubbink DT, Santema TB, Stoekenbroek RM. Systemic wound care: a meta-review of Cochrane systematic reviews. *Surg Technol Int.* 2014;24(1):99-111. PMID: 24700218.
12. Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, Fan C. Wound healing and the use of medicinal plants. *Evid Based Complement Altern Med.* 2019;2019:2684108. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2684108>.

13. Zhang XN, Ma ZJ, Wang Y, Sun B, Guo X, Pan CQ, et al. *Angelica dahurica* ethanolic extract improves impaired wound healing by activating angiogenesis in diabetes. *Plos One*. 2017;12(5):e0177862. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177862>.
14. Batista JS, Silva AE, Rodrigues CMF, Costa KMFM, Oliveira AF, Paiva ES, et al. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum wittm*) em lesões cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. *Arq Inst Biol*. 2010;77(3):441-7.
15. Bezerra NKMS, Barros TL, Coelho NPMF. A ação do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) no processo cicatricial de lesões cutâneas em ratos. *Rev Bras Plantas Med*. 2015;17(4 Supl II):875-80. doi: https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_061.
16. Oliveira JE, Martins DL, Dias MPR, Treichel TLE, Prado TD. Avaliação macroscópica da cicatrização de lesões de pele tratadas com extrato da folha de pequizeiro (*Caryocar brasiliense*). *Braz J Dev*. 2020;6(4):17649-59. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n4-075>.
17. Pires J, Cargnin ST, Costa SA, Sinhoin VDG, Damazo AS, Sinhoin AP, et al. Healing of dermal wounds property of *Caryocar brasiliense* oil loaded polymeric lipid-core nanocapsules: formulation and *in vivo* evaluation. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105356>.
18. Magid AA, Voutquenne L, Moretti C, Long C, Lavaud C. Triterpenoid saponins from the fruits of *Caryocar glabrum*. *J Nat Prod*. 2006;69(2):196-205. doi: <https://doi.org/10.1021/np050336s>.
19. Magid AA, Voutquenne-Nazabadioko L, Harakat D, Moretti C, Lavaud C. Phenolic glycosides from the stem bark of *Caryocar villosum* and *C. glabrum*. *J Nat Prod*. 2008;71(5):914-7. doi: <https://doi.org/10.1021/np800015p>.
20. Ascari J, Takahashi JA, Boaventura MAD. The phytochemistry and biological aspects of Caryocaraceae family. *Rev Bras Plantas Med*. 2013;15(2):293-308. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200019>.
21. Du JR, Long FY, Chen C. Research progress on natural triterpenoid saponins in the chemoprevention and chemotherapy of cancer. *Enzyme*. 2014;36:95-130. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802215-3.00006-9>.
22. Dinda B, Debnath S, Mohanta BC, Harigaya Y. Naturally occurring triterpenoid saponins. *Chem Biodivers*. 2010;7(10):2327-580. doi: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800070>.
23. Kim YS, Cho IH, Jeong MJ, Jeong SJ, Nah SY, Cho YS, et al. Therapeutic effect of total ginseng saponin on skin wound healing. *J Ginseng Res*. 2011;35(3):360-7. doi: <https://dx.doi.org/10.5142/jgr.2011.35.3.360>.
24. Si-ye MBM, Qiao-ling HMM, Lei SMM, Yan YBM, Cheng-cheng YBM, Wen YMM, et al. *Panax notoginseng* saponins promotes cutaneous wound healing and suppresses scar formation in mice. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(2):529-34. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13042>.
25. Agra LC, Ferro JNS, Barbosa FT, Barreto E. Triterpenes with healing activity: a systematic review. *J Dermatol Treat*. 2015;26(5):465-70. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1021663>.

26. Suktap C, Lee HK, Amnuaypol S, Suttisri R, Sukrong S. Wound healing effect of flavonoid glycosides from *Afgekia mahidolae* B.L. Burt & Chermisir leaves. *Rec Nat Prod*. 2018;12(4):391-6. doi: <http://doi.org/10.25135/rnp.39.17.10.166>.
27. Alexandru V, Gaspar A, Savin S, Toma A, Tatia R, Gille E. Phenolic content, antioxidant activity and effect on collagen synthesis of a traditional wound healing polyherbal formula. *Stud Univ Vasile Goldis [Internet]*. 2015 [citado 27 Set 2020];25(1):41-6. Disponível em: https://media.proquest.com/media/hms/ORIG/1/5BCYC?_s=J5UHRnoQY1VPpxyBoJV7SWi/orY%3D
28. Agar OT, Dikmen M, Ozturk N, Yilmaz MA, Temel H, Turkmenoglu FP. Comparative studies on phenolic composition, antioxidant, wound healing and cytotoxic activities of selected *Achillea* L. species growing in Turkey. *Molecules*. 2015;20(10):17976-8000. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/molecules201017976>.
29. Dzialo M, Mierziak J, Korzun U, Preisner M, Szopa J, Kulma A. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2016;17:160. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17020160>.
30. Zain MSC, Lee SY, Sarian MN, Fakurazi S, Shaari K. In vitro wound healing potential of flavonoid c-glycosides from oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) leaves on 3T3 fibroblast cells. *Antioxidants*. 2020;9(4):326. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/antiox9040326>.
31. Zhang XF, Wang HM, Song YL, Nie LH, Wang LF, Liu B, et al. Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from *Aloe vera*. *Bioorgan Med Chem Lett*. 2006;16(4):949-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.10.096>.
32. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:743279. doi: <https://dx.doi.org/10.1155/2016/7432797>.
33. Vasconcelos AKP, Tomé AR, Pereira BS, Nunes-Pinheiro DCS. Avaliação dos unguentos à base de extratos hexânico ou etanólico das folhas de *Momordica charantia* L. sobre as lesões cutâneas experimentais em coelhos. *Acta Sci Vet [Internet]*. 2007 [citado 27 Set 2020];35(1):59-65. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/actavet/35-1/artigo705.pdf>
34. Nunes PS, Albuquerque Junior RLC, Cavalcante DRR, Dantas MDM, Cardoso JC, Bezerra MS, et al. Collagen-based films containing liposome-loaded usnic acid as dressing for dermal burn healing. *BioMed Res Int*. 2011;2011:761593. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/761593>.
35. Theoret C. Physiology of wound healing. In: Theoret C, Schumacher J, editor. *Equine wound management*. 3rd ed. San Francisco: John Wiley & Sons Inc.; 2017. Chap. 1. doi: <https://doi.org/10.1002/9781118999219.ch1>.
36. Tazima MFGS, Vicente YAMVA, Moriya T. Biologia da ferida e cicatrização. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2008;41(3):259-64. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v41i3p259-264>.

37. Chia CY, Medeiros AD, Corraes AMS, Manso JEF, Silva CSC, Takiya CM, et al. Healing effect of andiroba-based emulsion in cutaneous wound healing via modulation of inflammation and transforming growth factor beta 3. *Acta Cir Bras.* 2018;33(11):1000-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865020180110000007>.
38. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery.* 2017;35(9):473-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>.
39. Lingaraju GM, Krishna V, Hoskeri HJ, Pradeepa K, Venkatesh, Babu VPS. Wound healing promoting activity of stem bark extract of *Semecarpus anacardium* using rats. *Nat Prod Res.* 2012;26(24):2344-7. doi: <https://doi.org/10.1080/14786419.2012.656108>.
40. Maan P, Yadav KS, Yadav NP. Wound healing activity of *Azadirachta indica* A. Juss stem bark in mice. *Pharmacogn Mag.* 2017;13 Suppl 2:S316-20. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-1296.210163>.
41. Ugwu CN, Ezeibe EN, Nwobi CS, Eze CC, Evurani SA, Berebon PD, et al. Preparation and evaluation of burns wound healing ointment base of leaves and stem bark of *Anthocleista djalensis* (L) extract using animal model. *Int J Pharm Educ Res.* 2019;1(2):29-36. doi: <https://doi.org/10.37021/ijper.v1i2.1>.
42. Casao TRL, Pinheiro CG, Sarandy MM, Zanatta AC, Vilegas W, Novaes RD, et al. *Croton urucurana* Baillon stem bark ointment accelerates the closure of cutaneous wounds in knockout IL-10 mice. *J Ethnopharmacol.* 2020;261:113042. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113042>.
43. Hernandez L, Pereira LMS, Palazzo F, Mello JCP. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. *Braz J Pharm Sci.* 2010;46(3):431-6. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000300005>.
44. Eyarefe DO, Kuforiji DI, Jarikre TA, Emikpe BO. Enhanced electroscalpel incisional wound healing potential of honey in Wistar rats. *Int J Vet Sci Med.* 2017;5(2):128-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2017.10.002>.
45. Razika L, Thanina AC, Nadjiba CM, Narimen B, Mahdi DM, Karim A. Antioxidant and wound healing potential of saponins extracted from the leaves of Algerian *Urtica dioica* L. *Pak J Pharm Sci [Internet].* 2017 [citado 4 Out 2020];30 Suppl 3:1023-9. Disponível em: <http://www.pjps.pk/wp-content/uploads/pdfs/30/3/Supplementary/16-SUP-695.pdf>

Recebido em: 20/10/2021

Aceito em: 03/06/2022