

JOSÉ DE CASTRO SOUZA NETO JÚNIOR

**AVALIAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS TRATADAS COM
CREME À BASE DE EXTRATO DE AMEIXA-DO-MATO (*Ximenia
americana*) A 10%**

**RECIFE
2016**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL**

JOSÉ DE CASTRO SOUZA NETO JÚNIOR

**AVALIAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS TRATADAS COM
CREME À BASE DE EXTRATO DE AMEIXA-DO-MATO (*Ximenia
americana*) A 10%**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Biociência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto

Co-Orientadora: Lígia Reis de Moura Estevão

**RECIFE
2016**

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

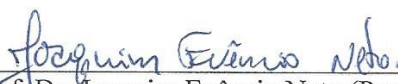
AVALIAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS TRATADAS COM
CREME À BASE DE EXTRATO DE AMEIXA-DO-MATO (*Ximenia*
americana) A 10%

Tese de Doutorado Elaborada Por,

JOSÉ DE CASTRO SOUZA NETO JÚNIOR

Aprovada em 25 de fevereiro de 2016

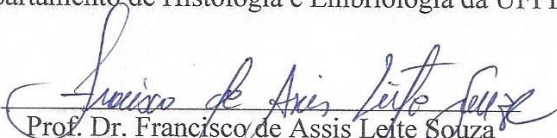
BANCA EXAMINADORA


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


Profa. Dra. Lígia Reis de Moura Estevão
PNPD/CAPES/UFRPE/DMFA


Profa. Dra. Mariana Gomes do Rego
PNPD/CAPES/UFRPE/DMFA


Profa. Dra. Liriane Baratella Evêncio
Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE


Prof. Dr. Francisco de Assis Leite Souza
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

A Deus por a minha existência; aos meus pais José de Castro e Maria José Virgínio pelo amor, carinho e educação; a minha esposa Wanessa pelo amor, carinho, incentivo e companheirismo; ao meu filho Enzo pelo amor e ternura; aos meus irmãos por tudo que vivemos. Dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Joaquim Evêncio Neto, pela oportunidade, paciência, aconselhamento e conhecimento transmitido. Muito obrigado e meu eterno respeito e admiração.

À minha coorientadora, Doutora Lígia Reis de Moura Estevão, pelas orientações, ensinamentos e amizade.

Aos Professores Cláudio Augusto Gomes da Câmara, Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim, Ivone Antonia de Souza, Francisco Fernando Ramos de Carvalho, Renato Araújo, Anísio Soares pelas contribuições que tornaram possíveis a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça, pela atenção, aconselhamento e amizade.

A Profa. Dra. Juliana Pinto pelo companheirismo, incentivo e amizade.

Ao Prof. Dr. Antonio José Alves pela confiança, ensinamentos e companheirismo.

Aos professores Graco Aurélio de Melo Viana e Jeferson de Souza Cavalcante, diretor e vice-diretor do Centro de Biociências da UFRN, pelo apoio na conclusão deste curso.

À secretária da Pós-Graduação em Biociência Animal, Edna Cherias, pelo excepcional serviço prestado à frente deste programa, que permitiu agilidade no tramite das demandas.

Aos técnico-administrativos do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE, por toda atenção, profissionalismo e competência dispensados a execução deste trabalho.

Aos colegas da pós-graduação: Maria Edna Gomes de Barros, Ana Lízia Cunha, Mariana Rego, Vitor Caiaffo, Antonio Pedro, Thais Heloise, Renata Felix, Raquel Albuquerque, Jaciel Oliveira, Cristiano Rocha, Wagner Soares, Felipe Bastos, Daniele Dutra, Joca Macêdo, Priscila Araújo, Priscila Oliveira, Goretti Soares, Wanessa Noádia, Juliete Lira, Ferreira, Brenna Pessoa, Jessica Lima, Ana Grace e Apolônia Agnes pelo companheirismo, ajuda, descontração, amizade e paciência que tiveram comigo durante todos estes anos.

Aos doutorandos da UFPE Ellison Neves, Wendell Wons Neves e Weligton dos Santos pela amizade e ajuda no desenvolvimento do trabalho.

Aos alunos de iniciação científica – PIBIC / UFRPE: Marcela Gabriela, Fernanda Barbosa, Carolina Jones e Nathalia Lima pela relevante contribuição na execução deste trabalho.

Aos familiares, amigos e a todos que de alguma forma colaboraram com este trabalho.

Aos colegas de trabalho da Universidade Federal de Pernambuco e da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

A Clínica Veterinária Bicho Estimado pelo apoio.

A Universidade Federal de Pernambuco e a Universidade Federal do Rio Grande do Norte por terem proporcionado condições necessária à realização deste Doutorado.

Ao Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE pelo apoio.

Ao Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte pelo apoio.

Aos animais que de forma involuntária tiveram suas vidas postas a serviço da ciência.

A Medicina Veterinária que tem me proporcionado tantos desafios, realizações e felicidades.

Ao Grande Arquiteto do Universo, agradeço.

RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar a atividade cicatrizante, o perfil fitoterápico e a toxicidade aguda da *Ximenia americana*. Foram utilizados 60 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), machos, com peso corporal médio de 270 g e 60 dias de idade. Foram distribuídos em 03 grupos de 20 animais cada (GTX – animais com feridas tratadas com creme contendo *Ximenia americana* a 10%; GP – animais com feridas tratadas com creme base; GC – animais com feridas não tratadas) subdivididos em 4 grupos de 5 animais, correspondente aos tempos de pós-operatório (PO): 4, 7, 14 e 21 dias. Em cada animal foram realizadas duas feridas cirúrgicas (antímero direito e esquerdo) deixando exposta a fáscia muscular adjacente. As feridas foram mensuradas quanto ao grau de contração e avaliadas morfológica e histomorfometricamente quanto ao número de fibroblastos, neovascularização, fibras colágenas e mastócitos. Para o estudo de toxicidade aguda, foram selecionados 5 camundongos Swiss albinos, machos, peso corporal médio de 45 g e 60 dias de idade. Foram administradas doses de 300 mg/Kg, 2000 mg/kg do extrato etanólico da planta, por via intraperitoneal. A toxicidade aguda foi avaliada a partir dos efeitos sobre o sistema nervoso central e periférico com estimativa da DL50. A análise do perfil fitoquímico foi realizado por Cromatografia em Camada Delgada. O grau de contração das feridas foi significativamente maior no grupo tratado, quando comparado com os grupos padrão e controle ($p < 0,05$). O grupo GTX apresentou maiores concentrações de fibroblastos, vasos sanguíneos no 4º e 7º dia de PO, fibras colágenas (todos os tempos) e redução do número de mastócitos quando comparado com os demais grupos ($p < 0,05$). O extrato hidroalcoólico não apresentou letalidade no teste de toxicidade. O estudo fitoquímico revelou a presença de taninos, flavanoides e terpenóides. O creme de *Ximenia americana* a 10% mostrou ser eficiente na contração de feridas cutâneas em ratos, na angiogênese e fibroplasia, favorecendo a cicatrização. Estes achados podem estar relacionados a presença dos constituintes químicos, taninos e flavanoides, o que faz desta planta uma potencial fonte de matéria para produção de fitoterápicos.

Palavras-chave: pele. cicatrização. agente tópico. fitoterapia. ameixa-do-Brasil.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the healing activity, herbal profile and the acute toxicity of *American Ximenia*. 60 Wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*), males, with an average body weight 270 g and 60 days old. the animals were divided into 03 groups of 20 animals each (GTX - animals with wounds treated with cream containing *Ximenia americana* at 10%; GP - animals with wounds treated with cream base;. GC- animals with untreated wounds) subdivided into 4 groups of 5 animals corresponding to the healing time 4, 7, 14 and 21 days in each animal were two surgical wounds (right and left antimere) leaving exposed the adjacent fascia. the wounds were measured in the degree of contraction and evaluated morphological and histomorphometric on the number of fibroblasts, blood vessels, collagen fibers and mast cells. For the acute study, 5 mice were selected Swiss albino, male, average body weight of 45 g and 60 days of age. Doses of 300 mg / kg 2000 mg / kg ethanol extract of the plant intraperitoneally. Acute toxicity was evaluated from the effects on the central and peripheral nervous system with estimated LD50. The phytochemical profile analysis was done by Thin Layer Chromatography. The degree of contraction of the wounds was significantly higher in the treated group when compared with standard and control groups ($p < 0.05$). The GTX group had higher concentrations of fibroblasts, blood vessels in the 4th and 7th postoperative day and collagen fibers (all time) and reducing the number of mast cells when compared with the other groups ($p < 0.05$). The hydroalcoholic extract showed no lethality in toxicity testing. The phytochemical study revealed the presence of tannins, flavonoids and terpenoids. The *American Ximenia* cream 10% did not increase the number of mast cells during wound healing, but proved to be efficient in the contraction of skin wounds in mice, angiogenesis and fibroplasia, promoting healing. These findings may be related to the presence of chemical constituents, tannins and flavonoids, which makes this plant a potential source of material for the production of herbal medicines.

Keywords: skin. healing. topical agent. Phytotherapy. Plum-to-Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática da derme.....	19
Figura 2 –	Representação gráfica de uma pele lesionada, mostrando a relação quantitativa das principais células durante as três fases do processo de cicatrização.....	220
Figura 3 –	Representação esquemática das fases do processo cicatrização de feridas cutânea.....	25
Figura 4 –	Folha, caule e fruto de <i>Ximenia americana</i>	28

ARTIGO 1

Figura 1 –	Aspectos macroscópicos das lesões dos grupos (GTX, GP, GC). Observar a crosta menos espessa na figura (A) do dia 4 quando comparada com a figura (G). Observar no dia 7 os diâmetros das figuras (B, E) maiores do que a figura (H). Observar a coloração mais escura nas feridas (G, H), quando comparadas com as figuras (A, B, D e E).....	47
Figura 2 –	Gráfico da mediana do grau de contração das feridas dos grupos (GTX, GP e GC), nos dias 4,7 e 14 de pós-operatório.....	48
Figura 3 –	Gráfico da Mediana do número de mastócitos, observar diferença significativa do (GTX) no dia 04, quando comparado aos grupos (GP e GC).....	48
Figura 4 –	Fotomicrografia de secção de feridas cutâneas de ratos no 4º dia de pós-operatório, grupo controle (A), grupo padrão (B) e grupo tratado com <i>Ximenia americana</i> (C). Observar numerosos mastócitos no grupo (A, B) quando comparado com o grupo (C) (setas amarelas), nota-se ainda no grupo (C) a degranulação de mastócito (seta amarela) com a presença de grânulos (seta vermelha). Coloração: Azul de Metileno.....	49

ARTIGO 2

Figura 1 –	Folha, caule e fruto de <i>Ximenia americana</i>	62
Figura 2 –	Prospecção fitoquímica do extrato hidroalcoólico de <i>Ximenia americana</i>	62

ARTIGO 3

Figura 1 –	Gráficos do grau de contração dos grupos tratado com <i>Ximenia</i> (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4 e 7 de pós-operatório.....	69
Figura 2 –	Gráfico da quantificação mediana de fibroblastos nos grupos tratado com <i>Ximenia</i> (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Observar significativa diferença em quantidade de fibroblastos do grupo tratado com <i>Ximenia</i> (GTX) ($p < 0,05$; Mann-Whitney), quando comparado com os grupos padrão (GP) e grupo controle (GC).....	70
Figura 3 –	Gráfico da quantidade mediana de vasos sanguíneos nos grupos controle (GC), padrão (GP) e tratado com <i>Ximenia</i> (GTX), nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Observar significativa diferença em quantidade de vasos do grupo tratado com <i>Ximenia</i> (GTX) ($p < 0,05$), quando comparado com os grupos (GP; GC), no mesmo período, destaque para o dia 7 quando comparado com cada um dos demais dias ($p < 0,05$; Mann-Whitney).....	70
Figura 4 –	Gráfico da quantificação mediana de fibras colágenas nos grupos tratado com <i>Ximenia</i> (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Observar significativa diferença em quantidade de fibras colágenas do grupo tratado com <i>Ximenia</i> (GTX) ($p < 0,05$), quando comparado com os grupos padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4, 7 e 21 de pós operatório, no dia 14 a diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,19$).....	71
Figura 5 –	Fotomicrografia de feridas cutâneas do grupo controle (GC) (A, B, C, D) e grupo tratado com <i>X. americana</i> a 10% (GTX) (A',B',C',D') nos dias 4, 7,14 e 21 respectivamente de pós-operatório. Observar nos tecidos (A e B) menor quantidade de fibras colágenas e vasos sanguíneos quando comparados com os tecidos (A' e B'), nos tecidos (C e D) observar menor quantidade de vasos e organização das fibras colágenas quando comparados com (C' e D'). Coloração tricromio de Masson.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ABS	Absorbância
<i>Ad libitum</i>	à vontade
ANOVA	Análise de Variância
ATP	Trifosfato de adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHI	Brain heart infusion
BHT	Butil-hidroxitolueno
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CV	Coeficiente de Variação
DIC	Delineamento Inteiramente Casualizado
DMFA	Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
DP	Desvio Padrão
EAG	Equivalente de ácido gálico
EAT	Equivalente
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EHXA	Extrato hidroalcoólico de <i>Ximenia</i>
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ER/g	Equivalente de Rutina por grama
FGF	Growth factor of fibroblasts
GC	Grupo controle
GL	Graus de liberdade
GP	Grupo padrão
GTX	Grupo tratado com <i>Ximenia</i>
H	Hidrogênio
HE	Hematoxilina-Eosina
HTSA	Herbário Trópico Semiárido
IFN- γ	Interferon gama
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina – 1
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1

IM	Intramuscular
Kg	Quilograma
MEC	Matriz extracelular
mg	Miligrama
mg.kg-1	Miligrama por Kilograma
nm	Nanômetro
PA	Para análise
PBS	Phosphate buffered saline
PDAF	Angiogenic factor platelet-derived
PDEGF	Fator de crescimento epidermal derivado de plaquetas
PDGF	Platelet-derived growth factor
PE	Pernambuco
PGG	Prostaglandina G2
PGH2	Prostaglandina H ₂
pH	Potencial hidrogeniônico
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SURS	Systematic uniform random sampling
TGF- β	Transforming growth factor beta
TGF- β_1	Fator de crescimento transformador β_1
TGF- β_2	Fator de crescimento transformador β_2
TGF- β_3	Fator de crescimento transformador β_3
TM	Tricrômio de Masson
TNF- α	Factor de necrose tumoral
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFRPE	Universidade Federal Rural de Pernambuco
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Morfologia.....	18
2.2	Processo cicatricial da pele.....	21
2.3	Fase de proliferação, fibroblástica ou de reparo.....	23
2.4	A fase de maturação ou de remodelação.....	24
2.5	Plantas medicinais.....	26
2.6	<i>Ximenia americana</i>	27
2.7	Fitoterápicos e princípios de manipulação de cremes.....	32
3	REFERÊNCIAS.....	34
4	ARTIGOS.....	41
4.1	Quantificação de mastócitos e contração de feridas cutâneas em ratos tratadas com (<i>Ximenia americana</i>) à 10%.....	42
4.2	Estudo da toxicidade aguda e determinação do perfil fitoquímico do extrato hidroalcoólico da ameixa-do-mato.....	56
4.3	Cicatrização de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme de extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato (<i>Ximenia americana</i>).....	63
	APÊNDICE A – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DAS FERIDAS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	78
	APÊNDICE B – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DAS FERIDAS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	81
	APÊNDICE C – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DAS FERIDAS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	85
	APÊNDICE D – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DO GRUPO TRATADO COM <i>Ximenia</i> (GTX) NO PERÍODO.....	87
	APÊNDICE E – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO.....	90
	APÊNDICE F – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO.....	92
	APÊNDICE G – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	94
	APÊNDICE H – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	97

APÊNDICE I – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	100
APÊNDICE J – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 21º DIA.....	103
APÊNDICE K - DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS DO GRUPO TRATADO COM <i>XIMENIA</i> (GTX) NO PERÍODO.....	106
APÊNDICE L– DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO.....	110
APÊNDICE M – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO.....	114
APÊNDICE N – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	118
APÊNDICE O – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	121
APÊNDICE P – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	123
APÊNDICE Q – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 21º DE PÓS-OPERATÓRIO.....	126
APÊNDICE R – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS DO GRUPO TRATADO COM <i>Ximenia</i> (GTX) NO PERÍODO.....	128
APÊNDICE S - DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS DO GRUPO PADRÃO (PD) NO PERÍODO.....	132
APÊNDICE T - DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO.....	136
APÊNDICE U – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	139
APÊNDICE V - DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	140
APÊNDICE W – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	141
APÊNDICE X – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 21º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	143
APÊNDICE Y – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS DO GRUPO TRATADO COM <i>XIMENIA</i> NO PERÍODO.....	144

APÊNDICE Z – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO.....	147
APÊNDICE AA – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO.....	151
APÊNDICE BB – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	154
APÊNDICE CC – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	156
APÊNDICE DD – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	158
APÊNDICE EE – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 21º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	159
APÊNDICE FF – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS DO GRUPO TRATADO COM <i>Ximenia</i> (GTX) NO PERÍODO.....	161
APÊNDICE GG – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO.....	164
APÊNDICE HH – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO.....	168
ANEXO A – LICENÇA PARA USO DE ANIMAIS EM EXPERIMENTAÇÃO.	172
ANEXO B – CERTIFICADO DE TRABALHO APRESENTADO NO IV CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL.....	173
ANEXO C – DEPÓSITO DE PATENTE.	174

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais como recurso terapêutico tem se difundido ao longo da história, cultivadas em quintais e comercializadas em feiras livres ou mercados públicos. Estas plantas são acompanhadas de farto bulário popular com diversas indicações terapêuticas acumuladas durante séculos, apesar de nem sempre terem seus constituintes químicos conhecidos. São comumente utilizadas no tratamento de feridas, com ação na resolução do processo de cicatrização. No entanto, a segurança, eficácia e garantia na qualidade das preparações destes vegetais, assim como, o conhecimento prévio da composição química para a confirmação da presença de determinados princípios ativos torna-se fundamental (MACIEL et al., 2002; VENDRUSCOLO et al., 2005).

Neste contexto, as substâncias potencialmente ativas das plantas constituem uma fonte inesgotável de matéria-prima, área de estudo para descoberta de novas moléculas e para o desenvolvimento de novos fitoterápicos (SIMÕES et al., 2003). A atividade biológica presente em muitas espécies de plantas tem sido objeto de intensa investigação científica tendo em vista sua utilização na medicina popular (HULIN et al., 1998; ESTEVÃO et al., 2013). De acordo com Von Poser e Mentz (2003), os produtos químicos vegetais podem ser divididos em dois grandes grupos: metabólitos primários (lipídeos, protéicos e glicídeos), essenciais a todos os seres vivos e os metabólitos secundários, compostos que geralmente apresentam estruturas complexas e de baixo peso molecular.

A presença de metabólitos secundários com atividade biológica se restringe a algumas famílias, gêneros ou mesmo espécies e é resultado do equilíbrio de compostos produzidos durante o crescimento da planta influenciado por fatores genéticos e ambientais como luz, temperatura, tipo de solo e água (CARRICONDE et al., 1996). A maioria das propriedades contra bactérias e fungos está relacionada aos produtos do metabolismo secundário, como terpenóides e compostos fenólicos, que na forma pura exibem atividade anti-inflamatória e antimicrobiana (ADAM et al., 1998).

A *Ximenia americana* (Oleácea), também conhecida como "ameixa-do-mato, ameixa-selvagem, ameixa-brava, ameixa-amarela, ameixa-da-terra, ameixa-da-baia, ameixa-de-espinho, ameixa-do-Brasil, ambuy, limão-bravo-do-brejo, sândalo-do-brasil, umbu-bravo," (BRASILEIRO et al., 2008) é um arbusto semi-escandente ou pequena árvore com folhas elípticas e esbranquiçada de flores amarelo-verde suportadas em pequenas hastes. O fruto é uma drupa, de 20 a 30 mm de comprimento, em forma oval, de alguma forma semelhante a uma ameixa amarelada ou um limão pequeno. Frutos imaturos têm um forte cheiro de

amêndoa como os odores causados por compostos cianogênico, dos quais o mais importante foi identificado como sambunigrine (HUTCHINSON; DALZIEL, 1972).

Diversos pesquisadores relataram atividades terapêuticas da *Ximenia americana*. Segundo Moraes e colaboradores (2005) é uma planta bastante utilizada na medicina popular. A pulverização do pó do caule é recomendada para o tratamento da cicatrização de úlceras, como anti-inflamatório, como depurativo, regulador menstrual e na perturbação gástrica, assim como, a infusão das flores é empregada para diminuir a diarreia com sangue.

Priyanka (2010) estudou a ação do extrato metanólico da folha de *Ximenia americana* a 5% em feridas cutâneas de ratos, e concluiu que houve uma importante redução no tempo de fechamento da lesão e na taxa de epitelização, demonstrando existir significativa atividade cicatrizante. Em Mali, as feridas recebem tratamento com uma lavagem a base de uma decocção de folhas e/ou uma combinação de lavagem com uma decocção de casca e da aplicação da casca em pó para as feridas, que aceleram o processo cicatricial. O pó da casca é usado também em picadas de inseto e para problemas epidérmicos (MAGASSOUBA; DIALLO; KOUYATÉ, 2007)

Segundo Voss, Eyol e Berger (2006) a *X. americana* tem potente atividade antitumoral, sendo este efeito devido a uma proteína do tipo II ribossomo-inativadora, - o ríproximin. Asres e colaboradores (2000), relataram que o extrato da casca do caule de *X. americana* tem atividade antiviral contra imunodeficiência humana vírus tipo (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), Benoit-Viscal colaboradores (1996) afirmaram que extratos da casca do caule de *X. americana* preparados como infusão e decocção exibem atividade antimalárica contra a cepas cloroquina-sensível e cloroquinina resistente de *Plasmodium falciparum*.

Utilizando como referência estudos satisfatórios no uso de *Ximenia americana* no tratamento de diversas patologias, associado 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%, determinar o perfil fitoquímico da planta e seu grau de toxicidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Morfologia

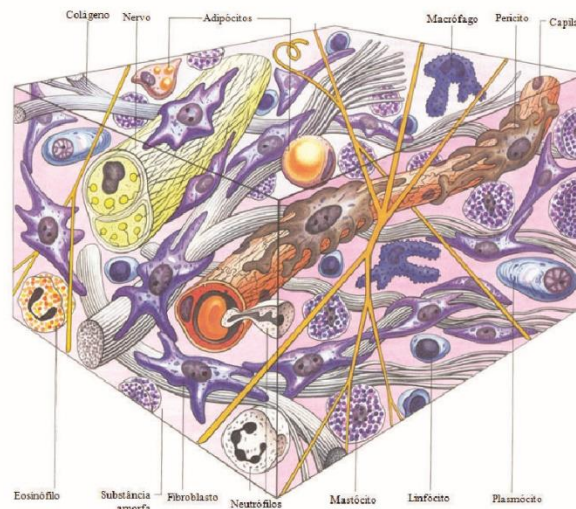
A pele é o maior órgão e um dos mais complexos do corpo animal, possui diversas funções importantes para manutenção da homeostase, como reservatório de água, impede a perda excessiva de líquidos, minerais e gordura, sede dos receptores sensoriais, age como órgão do sentido, participa da termorregulação corpórea, proteção contra agentes externos, síntese de vitamina D a partir da exposição a raios solares e constitui a principal barreira de proteção do organismo (SMELTZER; BARE, 2005). Histologicamente é constituída por duas partes principais: a epiderme, a parte superficial e a derme, a parte mais profunda (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

A epiderme origina-se do ectoderma embrionário, sendo caracterizada como tecido epitelial de revestimento pavimentoso estratificado queratinizado (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013), organizada em camadas as quais são constantemente substituídas por camadas mais profundas, por restauração contínua de divisão celular. Constituída por cinco camadas: germinativa, espinhosa, granulosa, estrato lúcida e córnea. A camada germinativa é a mais profunda e faz limite com a derme. A camada córnea, a mais superficial, é constituída por células escamosas cheias de queratina, que contribuem com a proteção contra traumas físicos e químicos. A epiderme possui três tipos celulares principais: os queratinócitos, responsáveis pela produção de queratina, estão intimamente unidos uns aos outros, com função protetora forma uma barreira contra invasão de micro-organismos; os melanócitos, responsáveis pela pigmentação da pele e células de Langerhans, que servem como mediadoras da resposta inflamatória. O pigmento melanina na epiderme protege os tecidos subjacentes dos efeitos nocivos da luz ultravioleta (BANKS, 1992; BLANES, 2004).

A derme é formada por uma espessa camada de tecido conjuntivo que se estende da epiderme até o tecido subcutâneo e se une a hipoderme. Sua matriz extracelular (MEC) é rica em fibras colágenas, reticulares e elásticas, uma camada bastante vascularizada e innervada, possuindo receptores especializados sensíveis à temperatura, pressão tato e dor podendo ser encontrado glândulas sebáceas e sudoríparas (Figura 1). A derme divide-se em camada papilar, mais externa, e camada reticular mais interna (JUNQUEIRA; CARNEIRO 2013). Possui ainda diversos tipos celulares como fibrócitos, fibroblastos responsáveis pela produção

de fibras colágenas e elásticas que proporcionam resistência e elasticidade a pele (BLANES, 2004). Constituinte de importantes funções como nutrição, suporte, drenagem linfática além de conferir significativa elasticidade ao tecido. Duas redes arteriais suprem a pele, uma no limite entre a derme e a hipoderme e outra entre as camadas reticular e papilar. Duas tramas do plexo venoso seguem o mesmo trajeto do arterial e outra segue em direção à derme, ramificando outra plexo entre derme e subcútis (GUIRRO; GUIRRO, 2002).

Figura 1 – Representação esquemática da derme



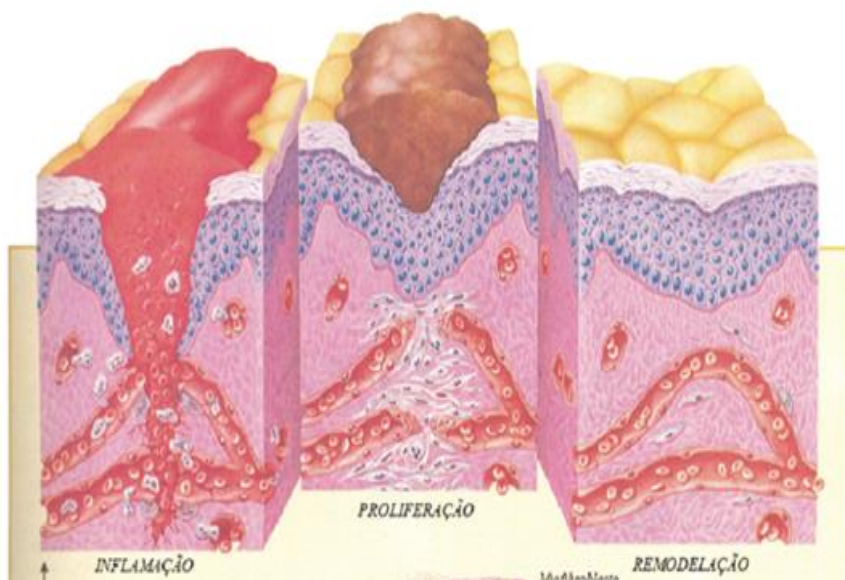
Fonte: Adaptado de GRAY et al., (1995).

Segundo Junqueira e Carneiro (2013) a hipoderme não faz parte da pele, porém é responsável por fazer a união com os tecidos subjacentes. Constituída por tecido conjuntivo frouxo, associada à grande quantidade de tecido adiposo unilocular forma o tecido fibroadiposo com fibras musculares lisas dispersas em meio aos demais elementos.

No momento em que a pele sofre uma lesão de qualquer natureza, é interrompida a continuidade tecidual, alterando a fisiologia da pele e ativando o sistema primário de defesa do organismo (ISAAC et al., 2010). O rompimento desta solução de continuidade tecidual em região vascularizada tem como consequência o extravasamento de sangue, que preenche a área lesada com plasma e elementos sanguíneos (plaquetas). A coagulação é iniciada pelas plaquetas e fibrina, rapidamente após a injúria com ativação da cascata de coagulação, aumento da permeabilidade vascular e liberação de proteínas plasmáticas (fibrinogênio e fibronectina), aminas vasoativas e outros mediadores (KARUKONDA et al., 2000; BEANES et al., 2003).

A cicatrização é um fenômeno fundamental para a manutenção da vida animal, uma vez que é responsável por um mecanismo sofisticado de defesa do organismo (HERSON; KAMAMOTO; FERREIRA, 2008), o processo de cicatrização, que envolve camadas mais profundas, resulta em alterações da morfologia original do tecido com consequente alteração da função, gerando uma cicatriz, iniciada a partir de eventos complexos, dinâmicos e integrados visando restabelecer a estrutura lesada. Em condições normais, o processo cicatricial segue um padrão, podendo ser dividido em três fases (Figura 2): inflamatória, fase fibroblástica e fase de remodelamento (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; HERSON, KAMAMOTO; FERREIRA, 2008).

Figura 2 – Representação gráfica de uma pele lesionada, mostrando as três fases do processo de cicatrização.



Fonte: Adaptado de Gray et al. (1995).

Todas as fases do processo cicatricial estão inter-relacionadas, porém uma ferida nunca reage da mesma forma que outra. A mesma lesão pode apresentar vários estágios de cicatrização simultaneamente, podendo estar infectada, com tecido de granulação e / ou com tecido necrótico (PEREZ; GONZALEZ, 1999). De acordo com as características microscópicas o processo de cicatrização é iniciado, mediado e sustentado por eventos bioquímicos complexos que têm como mediadores citocinas e fatores de crescimento. Este processo envolve uma cascata de eventos que é iniciada pela interação entre fatores celulares solúveis e constituintes da matriz extracelular (NWOMEH et al., 1998). Quanto mais demorada ou complicada for a oclusão de uma ferida, maiores serão as chances de que evolua com uma cicatriz de pior qualidade funcional e estética (HERSON; KAMAMOTO;

FERREIRA, 2008). 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).

2.2 Processo cicatricial da pele

Esta fase tem início imediatamente após a lesão e pode ser didaticamente subdividida em resposta vascular e resposta celular. A reação vascular tenta conter o sangramento decorrente da lesão. O primeiro evento do processo é a hemostasia, começando com a ação das plaquetas que entram em atividade como forma de evitar o excesso de perda sanguínea fazendo o tamponamento dos vasos seccionados. Não há valor mecânico nesta ação (NURDEN et al., 2008). Caracterizada como fase trombocítica está relacionada com a coagulação sanguínea, agregação plaquetária, ativação dos sistemas de coagulação e vasoconstricção (BOSQUEIRO et al., 1999; CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001). A resposta inflamatória está intimamente ligada ao processo de reparação tecidual, que tem o papel de destruir, diluir ou encerrar o agente agressor; para tanto, põe em movimento uma série de eventos que, tanto quanto possível, cicatrizam e reconstituem o tecido danificado. Quando a inflamação e a reparação não estão bem coordenadas há uma potencial lesão aos tecidos (NETTO et al., 2007).

Ao longo deste processo, em resposta à produção endotelial de eicosanoides e leucotrienos, há um aumento progressivo da permeabilidade vascular, onde células migram e substâncias biologicamente ativas são liberadas (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006). No mesmo momento a trombina resultante das vias de coagulação cliva o fibrinogênio sérico, formando os monômeros de fibrina que se polimerizam pela ação do fator XIII, onde foi formado juntamente com as plaquetas o tampão hemostático debelando a perda de sangue (KIERSZENBAUM, 2004). O processo fisiológico da cicatrização tem continuidade com a secreção de polipeptídios, pelas plaquetas. Dentre os fatores que se destacam o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e o TGF- β (fator transformador do crescimento beta), que no momento imediato terão a função de atrair neutrófilos e monócitos, seguido pelo fator EGF (fator de crescimento epidérmico), o qual é mais ativo na fase proliferativa (BARRIENTOS; STOJADINOVIC; GOLINKO, 2008; GUYURON et al., 2009).

A resposta celular tem como característica principal a diapedese, a passagem de grande fluxo de leucócitos dos vasos sanguíneos para o local da lesão, no período de 24 a 48 horas. Os neutrófilos são significativamente predominantes na ferida nesta fase. Eles representam a primeira linha de defesa celular, através da fagocitose e pinocitose, onde, eliminam micro-organismos e partículas estranhas (MARTIN; LEIBOVICH, 2005; BILATE, 2007). Em seguida sob estímulos de substâncias semelhantes aos de neutrófilos, como o IFN- γ (interferon- γ), os monócitos se infiltram e se diferenciam em macrófagos. São responsáveis pelo debridamento iniciado pelos neutrófilos, secreção de citocinas e fatores de crescimento que contribuem significativamente para angiogênese, fibroplasia e síntese de MEC. A ação antimicrobiana dos polimorfonucleares é devida à produção de radicais livres de oxigênio, e a dos macrófagos é pelo aumento da síntese de NO (óxido nítrico), que ao reagir com peróxidos gera um agente muito mais potente que o primeiro. Durante a fase inflamatória ocorre vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular, sendo majoritariamente produzido por enzimas intracelulares presentes em todos os tecidos NOSi/NO-sintase (*nitric oxide synthase*) induzida. Essas enzimas são estimuladas principalmente por IL-1, TNF- α e IFN- γ , e inibida por TGF- β (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; TOWNSEND et al., 2011).

Os macrófagos são fundamentais na transição para a fase de proliferação, são recrutados por fatores quimiotáticos liberados ainda na fase de hemostasia (calicreína, fibrinopeptídeos), assim como, pelos mastócitos, fator de necrose tumoral, histamina, proteases, leucotrienos e interleucinas (NOLI; MIOLO, 2001). Através dos receptores de integrina os macrófagos ligam-se às proteínas específicas da matriz extracelular, promovendo a fagocitose dos micro-organismos e fragmentos da matriz (GILMAN et al., 2002). O comprometimento do aporte de oxigênio pela formação do trombo, provoca a diminuição do pH, hipóxia e alta concentração de ácido láctico ativando os macrófagos para produção de fatores de crescimento (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005), fatores como PDGF, TGF- β , fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e VEGF, que se destacam como principais citocinas necessárias para estimular a formação do tecido de granulação (SINGER; CLARK, 1999).

Sendo consideradas as células regulatórias mais importantes no processo de cicatrização, quando o organismo apresenta depleção de macrófagos demonstram deficiência na reparação tecidual (LEIBOVICH; ROSS, 1975). Quando a resolução desta fase é tardia, linfócitos podem migrar para local amplificando o processo inflamatório (BILATE, 2007).

2.3 Fase de proliferação, fibroblástica ou de reparo

Esta fase tem início por volta do quarto dia após a lesão e vai até o final da segunda semana. Pode ser dividida em quatro etapas fundamentais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Nesta fase, também conhecida como de fibroblástica, ocorre a migração e a proliferação de fibroblastos e, ao mesmo tempo, é realizada a síntese de novos componentes da matriz extracelular (SEPHEL; WOODWARD, 2006; CAMPOS; GROTH; BRANCO, 2008).

A principal célula no processo de cicatrização é o fibroblasto. Possui aspecto fusiforme com núcleo elíptico e estão em maior número entre as células do tecido conjuntivo. São responsáveis por sintetizarem grande parte da MEC (KIERSZENBAUM, 2004). Atuam no reparo do tecido conjuntivo e epitelial, através da formação do tecido de granulação composto de capilares, colágeno e proteoglicanos (CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001).

A neovascularização, importante no processo de proliferação, tem início com a formação capilar resultante da liberação de fatores angiogênicos secretados pelos macrófagos que estimulam a proliferação de células endoteliais dos vasos sanguíneos. Esta 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. Assim como, a ação direta dos 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; HUNT, 1981). Sob estímulo de fatores de crescimento e de outros mediadores as células endoteliais do interior de vasos intactos, as margens da ferida passam a secretar collagenase 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 vão se unir ao capilar de origem para o restabelecimento do fluxo sanguíneo (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

A formação do tecido de granulação com deposição de matriz extracelular é a fase em que ocorre a reparação do tecido conjuntivo e do epitélio. Na reparação do tecido conjuntivo ocorre a formação do tecido de granulação, com proliferação endotelial e de fibroblastos (SARANDY, 2007). Aparentemente a proliferação de fibroblastos é modulada pelos

macrófagos, num complexo modelo contrarregulatório, com uma fase de retardamento, que precede a estimulação direta pelo fator de crescimento derivado do macrófago e interleucina-1 (LACERDA-NETO, 2003). O tecido de granulação apresenta-se macroscopicamente com aspecto granuloso e avermelhado. Nesta fase os fibroblastos apresentam aspectos morfológicos e bioquímicos de células musculares lisas, e continuam a se modificarem dando origem aos miofibroblastos (DESMOULIÈRE; CHAMPONNIER; GABBIANE, 2005). A partir da granulação, manifesta-se a reepitelização com migração e divisão mitótica das células basais nas bordas da ferida (DE-NARDI et al., 2004).

A lesão resulta em perda de massa tecidual deixando o leito da ferida aberta. Com a necessidade de preenchimento duas ações fisiológicas são desencadeadas. Na primeira, a natureza anatômica da ferida proporciona um estímulo para a migração e proliferação das células (fibroblastos, células epiteliais e queratinócitos) com início em suas margens, um fenômeno que recebe o nome de “efeito de vizinhança livre”. Na segunda ação mesmo quando o espaço da lesão está preenchido por tecido de granulação, as margens se movem uma em direção à outra, como se houvesse uma força de tração invisível (MONTESANO; ORCI, 1988).

O último evento dessa etapa da cicatrização é a contração, processo pelo qual ocorre o fechamento espontâneo das feridas cutâneas, pela ação especializada dos miofibroblastos. Esta fase permanece ativa por 12 dias (BOSQUEIRO et al., 1999; CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001).

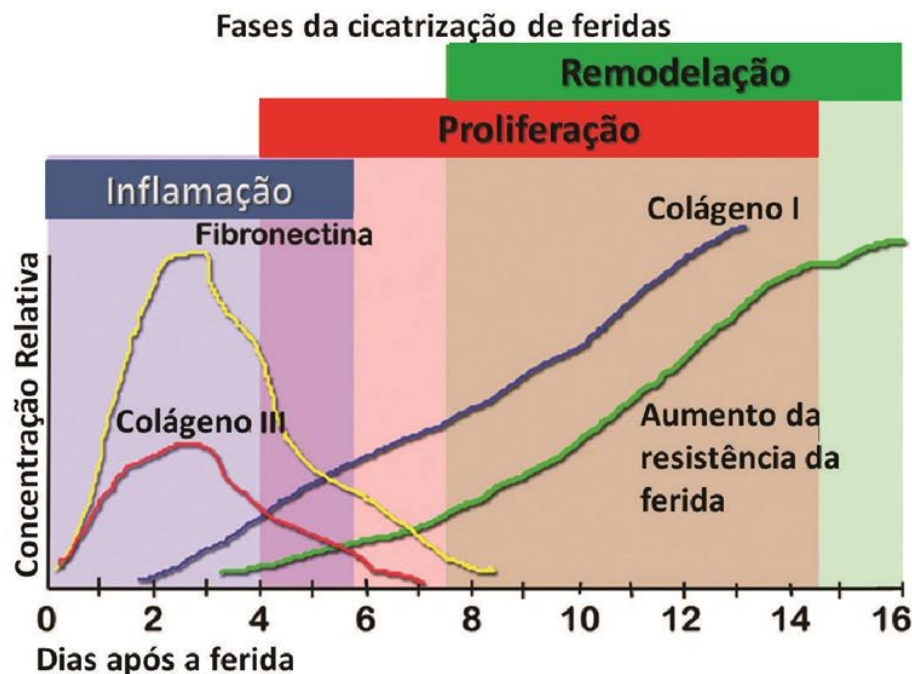
2.4 A fase de maturação ou de remodelação

A fase de maturação ou de remodelação permanece por meses ou até anos (CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001). Nesta fase as células inflamatórias agudas e crônicas diminuem gradualmente e cessam a angiogênese e a fibroplasia. É também nesse período que se constata o equilíbrio entre a síntese e a degradação de colágeno, sendo que esta remodelação é responsável pelo aumento da força tênsil do tecido cicatricial (BOSQUEIRO; et al., 1999; CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001). A resistência do tecido cicatrizado é estabelecida pela quantidade de colágeno depositada, assim como, pela disposição organizacional destas fibras. O processo de remodelamento envolve etapas em que há produção, digestão e orientação das fibrilas (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; TELLER; WHITE, 2011).

Nesta fase o colágeno constitui o principal componente da derme, onde ocorre constante mudança no tipo e na disposição de suas fibras. Inicialmente o colágeno tipo III é mais abundante que o tipo I. Com o passar do tempo há uma degradação maior ao passo que os fibroblastos aumentam a produção de colágeno tipo I. No sentido de substituir o colágeno ocorre alteração em sua organização, modificando de fibras paralelas dispostas aleatoriamente para entrelaçadas e organizadas ao longo das linhas de *stress* (SINGER; CLARK, 1999; BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006).

Após sete dias do surgimento da ferida, ocorre à restauração de 3% da resistência da pele íntegra, na terceira semana, 30% e após três meses cerca de 80%, em aproximadamente um ano ou mais, a relação entre o colágeno do tipo I e III atinge proporção semelhante a anterior à ferida, no entanto a ferida nunca atingirá 100% de sua resistência fisiológica (BROUGHTON, JANIS; ATTINGER, 2006; LI; CHEN; KIRSNER, 2007). Segundo Dall-Agnol et al., (2009), o tecido conjuntivo tem sua capacidade de resistência a deformação conferida proporcionalmente ao acúmulo da deposição de colágeno e pela remodelagem de suas fibrilas (Figura 3).

Figura 3 – Fases do processo cicatrização de feridas cutâneas



Fonte: Adaptado de Broughton, Janis e Attinger (2006).

2.5 Plantas medicinais

A arte do tratamento com ervas é, possivelmente, tão antiga quanto à existência do homem, existem evidências de uso de plantas medicinais datadas do período Paleolítico, sendo usadas pelo homem Neandertal (WINSLOW; KROLL 1998). O mel, o vinagre, o vinho e a profusão de óleos foram reconhecidamente utilizados pela medicina egípcia; plantas orientais como o açafrão, o cardamomo, a mirra, a bíblica mandrágora ou o sésamo eram comumente utilizadas pelos sumérios, porém, o tratado mais antigo sobre o uso de plantas medicinais data de 300 a.C. foi elaborado por Diocles de Carystus, a época aluno de Aristóteles. O trabalho sobre plantas medicinais que ficou consagrado foi “De matéria médica” escrito por Pedânio Dioscórides, um grego da Ásia Menor que viveu entre 50-68 da Era Cristã, escreveu cinco livros como tema. Dioscórides relatou métodos de uso e aplicação de óleos aromáticos, plantas medicinais (raízes, sementes, ervas, arbustos, sálvias), cereais, animais, vinhos e minerais (COLLINS, 2000).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define planta medicinal como sendo todo e qualquer vegetal que possui, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos (BWHO, 1998), no entanto as formulações terapêuticas dependem da seleção da base utilizada, que sofre influência do fármaco sobre sua consistência, estabilidade e outras propriedades (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2007).

O Brasil na primeira metade do século XX era essencialmente rural e para o tratamento de diversas enfermidades usava amplamente plantas medicinais, tanto nativas quanto introduzidas. Hoje, a medicina popular do país é o reflexo das uniões étnicas entre os diferentes imigrantes e povos autóctones que difundiram o conhecimento das ervas locais e suas aplicações transmitidos e aprimorados durante as gerações (LORENZI; MATOS, 2002). Segundo Fonseca (2012) apesar da grande variedade da flora brasileira, o crescimento anual de informações sobre plantas medicinais nos últimos 20 anos foi de apenas 8%.

Algumas plantas apresentam dentre os seus metabólitos secundários a liberação de substâncias com fins terapêuticos cicatrizantes, dentre estas os taninos e os flavanoides se destacam. São compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico. Diversas espécies de plantas que produzem taninos são comumente utilizadas na medicina popular com aplicabilidades diversas, porém, há pouco estudo sobre os mecanismos de ação. Os taninos possuem como características solubilidade em água e peso molecular compreendido entre 500 e 3000 Daltons, possuindo a habilidade de formar complexos insolúveis em água com proteínas, gelatinas e alcalóides (MELLO; SANTOS, 2004). O método mais indicado para

quantificação é o colorimétrico de Folin-Denis bem reconhecido (SCHOFIELD; PELL; MBUGUA, 2001).

Constituinte de algumas plantas medicinais o tanino tem a capacidade de formar pontes de hidrogênio e/ou ligações hidrofóbicas, duradouras, com as proteínas e polissacarídeos. A capacidade de precipitação das proteínas após a lesão favorece a hemostasia. O processo de cicatrização é favorecido pela ação antimicrobiana dos taninos que possuem três mecanismos de ação, a inibição das enzimas microbianas extracelulares, que dificultam a multiplicação e desenvolvimento dos micro-organismo; a privação dos substratos e íons metálicos exemplo do ferro, cobre, cálcio, manganês e alumínio importantes em atividades fisiológicas como a respiração microbiana; inibição da fosforilação oxidativa, o que leva a morte os micro-organismos por não formação do ATP (adenosina trifosfato) (LIMA, 2010).

Já os flavanoides atuam em alguns processos fisiológicos do organismo, promovendo a absorção do ferro e vitaminas, e estimulam a cicatrização. Eles agem como antioxidantes, combatendo os radicais livres, possuem atividade antimicrobiana e moduladora do sistema imune, apresentam ação anti-inflamatória, analgésica, regenerativa de cartilagens, ossos e produzem vasodilatação (CHEN; ZHANG; XIE, 2005; FERNANDES-JUNIOR et al., 2006). São bem diversificados entre os produtos de origem vegetal, sendo amplamente distribuídos em frutas, vegetais, sementes, flores e cascas de árvores e vários destes alimentos são parte integrante da dieta humana (COOK; SAMMAN, 1996).

2.6 *Ximenia americana*

Encontrada na África, Índia, Nova Zelândia, América Central e América do Sul (SACANDE; VAUTIER, 2006), pertencente à família das Olacaceae (compreende 26 - 30 gêneros e 250 espécies) a *Ximenia americana* é o gênero e a espécie mais comuns desta família, que apresenta ampla distribuição em diversos ecossistemas florestais (LORENZI; MATOS, 2002; BRASILEIRO et al., 2008).

Segundo Matos (2007), a *X. americana* é um arbusto de 3-4 metros de altura ou árvore pequena espinhosa, com casca fina de cor avermelhada ou cinza, com textura lisa ou um pouco rugosa, apresentando folhas pequenas, simples, inteiras, alternadas, pecioladas, oblongas, glabras e flores branco-amareladas, aromáticas, com as pétalas recurvadas, dispostas em racemos curtos, axilares ou terminais. Possui frutos aromáticos do tipo drupa subglobosa de cor amarelo alaranjado, medindo de 1,5 a 2 cm de diâmetro, envolvendo uma

única semente com amêndoa branca (Figura 4). Apresenta polpa de consistência firme e sabor doce (EROMOSELE; EROMOSELE, 2002).

Figura 4 – Folha, caule e fruto de *Ximenia americana*.



Fonte: FAUNA..., [2015].

O nome do gênero *Ximenia* foi dado pelo monge espanhol, Francisco Ximenez, que no século 17 escreveu sobre as plantas no México. Como este gênero também ocorre na América a espécie natural da região recebeu o nome de *X. americana*, que também ocorre no sul da África (GEYID et al., 2005).

Diversos são os nomes vulgares atribuídos a *Ximenia*, os mais usados são: ameixa-domato, ababone, ababoni, ababuí, ameixeira-do-brasil, ameixa-do-brasil, ambuí ou ambuy, ameixa-da-baía, ameixeira-da-baía, ameixa-da-terra, ameixa-de-espinho, ameixa-do-pará, ameixeira-do-pará, espinheiro-de-ameixa, limão-bravo-do-brejo, sândalo-do-brasil, umbu-bravo (*Ximenia...*, 2007).

Estudos sobre a constituição química dos extratos aquosos e metabólicos das folhas, casca, caule e da raiz de *X. americana* indicaram que os constituintes presentes na planta foram carboidratos, na forma de açúcares e amido solúvel, exceto para o extrato aquoso das folhas. Já saponinas, glicosídeos, cardiotônicos e antraquinonas estiveram presentes em todos os extratos (JAMES et al., 2007). Ogunleye e Ibitoye (2003), também detectaram a presença de flavanoides e taninos em todos os extratos, enquanto que os alcaloides estiveram sempre ausentes. O óleo das sementes da *Ximenia americana* contém 10 ácidos graxos, com um percentual de 92,42% de ácidos graxos insaturados, destacando-se o ácido oleico (72,09%) como composto predominante, a presença dos ácidos graxos essenciais linoleico (1,34%),

linolênico (10,31%) e araquidônico (0,60%) com consideráveis valores nutricionais (FATOPE; ADOUM; TAKEDA, 2000; EROMOSELE, 2002).

Esta é uma planta que é bastante utilizada na medicina tradicional na terapêutica do tratamento de malária, úlceras e doenças infecciosas de origem mista por nativos na Etiópia, Guiné, Sudão, Nigéria e Brasil. Os extratos de *Ximenia americana* possuem ação antimicrobiana e antifúngica. Extrato bruto metanólico, etanólico, butanólico e clorofórmico de diferentes partes (folhas, raízes, caule e casca do caule) da planta possuem metabólitos secundários como saponinas, flavanoides, taninos, terpenóides, esteróis, quinonas, alcalóides, glicosídeos cyanogenetic, glicosídeos cardíacos e carboidratos na forma de açúcares e amido solúvel (OGUNLEYE; IBITOYE, 2003; OMER; ELNIMA, 2003; JAMES et al., 2007; MAGASSOUBA; DIALLO; KOUYATÉ, 2007; MAIKAI; MAIKAI; KOBO, 2009), conforme (Tabela 1).

Quadro 1 – Aplicações em saúde da *Ximenia americana*.

Parte usada	Área geográfica	Forma de preparo e/ou Extrato examinado	Indicação de uso e/ou propriedade terapêutica	Autores
Raiz, casca do caule e folhas	Afaka	Extrato metanólico de casca do caule	Anti-tripanososomal	Maikai (2010)
	Brasil	Extrato etanólico de cascas do caule	Atividade antimicrobiana contra o <i>Enterococcus faecalis</i>	Costa et al. (2010)
		Garrafada em cascas do caule para ingerir e pó desidratado para uso tópico	Dor na garganta, pneumonia, bronquite, inflamação, depurativo do sangue, inflamação de ovários, dos olhos, dos ouvidos, reumatismo, câncer, na forma de pó como antisséptico para cicatrizar ferimento e no banho de assento para hemorroida	Chaves e Barros (2012)
	Burkin Faso	Extrato hidroetanólico de casca de raiz	Atividade anti-inflamatória	Olabissi et al. (2011)
	Etiópia	Casca do caule esmagada imersa em água ou fervida, pó da casca do caule	Lepra, febre, dores de cabeça, úlceras de pele, hepatite, malária e picada de cobra	Feyssa et al. (2012)
Fruto	Moçambique	Preparados com raiz, casca do caule, folhas	Tratamento de HIV, problemas ginecológicos e do coração	Ribeiro et al. (2010)
	Namíbia	Raiz e casca de raiz imersa em água	Doenças infecciosas (candidíase oral, erupções cutâneas), dores de estômago e de dente e infestações por vermes	Chinsebu e Hedimbi (2010)
	Nigéria	Extrato hidrometanólico da raiz	Apresentou toxicidade	Fatope, Adoun e Takeda (2001)
		Extrato aquoso e metanólico de raiz, casca de caule e folhas desidratados	Ação no controle microbiológico e efeito hepatóxico	James et al. (2007)
	Quênia	Preparados com folhas, cascas e raízes cozidos	Alimento	Feyssa et al. (2012)
		Raiz e folha em decocção, banho de vapor e	Tratamento de furúnculo de erupções cutâneas em pessoas com HIV	Nagata et al. (2011)

		mascagem		
	Siby e Dioila	Decocção e pó de folhas e raízes em xaropes ou banhos	Infecção de garganta, malária, dismenorreia	Gronhaug et al. (2008)
Fruto	Zaria	Extrato aquoso de raiz, caule e folhas	Efeitos hematológicos e bioquímico e da toxicidade	James et al. (2008)
	África Austral	Macerado com fruto, com tamarindo e água	Aumenta o leite em mulheres em lactação	Havinga et al. (2010)
		Fermentado	Cerveja	Aitzetmuller (2012)
	Argentina	Consumo <i>in natura</i> dos frutos	Alimentos	Muino (2012)
	Brasil	Fruto <i>in natura</i>	Purgativo	Araújo, Monte e Braz-Filho (2009)
		Extrato aquoso do fruto	Anti-inflamatória	Júnior, Ladio e Albuquerque (2011)
	Etiópia	<i>In natura</i> , fermentado,	Cerveja	Aitzetmuller (2012)
		<i>In natura</i> , fermentado, em sopas	Alimentos (conservante e geleia) Alimento	Feyssa et al. (2012) Feyssa et al. (2012)
Semente	Moçambique	Polpa do fruto	Alimento	Ribeiro et al. (2010)
	Quênia	Fruto consumido <i>in natura</i> ou usado	Tratamento de furúnculo de erupções	Nagata et al. (2011)
	Zâmbia	<i>In natura</i> , fermentado, em sopas	Cerveja Alimento	Aitzetmuller (2012) Feyssa et al. (2012)
	Alemanha	Riproximin (isolado e purificado) + cultura de tecidos	Tratamento de câncer	Horrix et al. (2011)
	Etiópia	Pomada do óleo	Protetor solar	Feyssa et al. (2012)
	USA / Flórida	Extrato aquoso da semente	Riproximin com atividade citotóxica anticancerígena	Bayer et al. (2012) Ong et al. (2008)
	Moçambique	Óleo da semente	Alimento	Ribeiro et al. (2010)
	Zâmbia	<i>In natura</i> , óleo	Alimento	Aitzetmuller (2012)

Fonte: Adaptado de Chaves et al. (2014).

Comumente utilizada no tratamento de malária, úlceras e doenças infecciosas de origem mista por nativos na Etiópia, Guiné, Sudão, Nigéria e Brasil os extratos de *X. americana* mostram ação antimicrobiana e antifúngica (OMER; ELNIMA, 2003). Extrato bruto metanólico, etanólico, butanólico de diferentes partes (folhas, raízes, caule e casca do caule) da planta possuem metabólitos secundários como saponinas, flavanoides, taninos, terpenoides, esteróis, quinonas, alcalóides, glicosídeos cyanogenetic, glicosídeos cardíacos e

carboidratos na forma de açúcares e amido solúvel (OGUNLEYE; IBITOYE, 2003; JAMES et al., 2007; MAGASSOUBA; DIALLO; KOUYATÉ, 2007; MAIKAI; MAIKAI; KOBO, 2009).

Omer e Elnima (2003) afirmam que as raízes da *Ximenia americana* têm propriedades antissépticas e que possuem bons resultados no controle da febre, icterícia e cefaleias. As folhas ainda tem ação laxante e são indicadas na cura do sarampo. Após realizarem testes sobre atividade antimicrobiana e antifúngica dos extratos clorofórmicos, metanólicos e aquosos da casca do caule, folhas e das raízes de *X. americana*, concluíram que o extrato etanólico foi o mais ativo seguido pelo extrato aquoso que mostrou elevada atividade. Micro-organismos como *Staphylococcus aureus* foram as bactérias mais susceptíveis enquanto a *Candida albicans* foi o fungo de maior resistência aos extratos testados. Segundo Koné e colaboradores (2004), o extrato das raízes de *X. americana* comprovou ser um dos 10 extratos com maior atividade frente a *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pyogenes*.

Pesquisas sobre a atividade antimicrobiana dos extratos aquosos e metanólicos de *X. americana* (casca do caule, folhas e raiz) frente aos micro-organismos patogênicos isolados de pacientes do Departamento de Microbiologia da Universidade de *Ahmadu Bello* na Nigéria foram realizadas por Omer e Elnima (2003). Os micro-organismos testados foram *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Escherischia coli*, *Shigella flexneri* e *Klebsiella pneumoniae*. A atividade do extrato metanólico da raiz foi mais pronunciada em *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, principalmente, quando comparada com o extrato metanólico das folhas e do caule (JAMES et al., 2007). Segundo Erah et al. (1996) a atividade antimicrobiana observada é devido à presença de taninos e flavanoides nos extratos.

O tanino tem a capacidade de formar pontes de hidrogênio e/ou ligações hidrofóbicas, duradouras, com as proteínas e polissacarídeos. Desta forma estabelece um complexo tanino-proteína ou tanino-polissacarídeo, que, por serem insolúveis, formam uma camada de proteção, crosta, sobre a lesão. Por baixo desta crosta o processo de cicatrização ocorre naturalmente. A capacidade de precipitação das proteínas após a lesão favorece a hemostasia (HASLAM, 1996).

Suas sementes liberam óleo comestível que é usado na culinária, porém, sua principal utilização é como emoliente, óleo de uso capilar, condicionador e hidratante para pele. É utilizado ainda na composição da fabricação de sabonetes, batons e lubrificantes (REZANKA; SIGLER, 2007).

2.7 Fitoterápicos e princípios de manipulação de cremes

A palavra Fitoterapia deriva do termo grego *phyton* que significa “vegetal” e de *therapeia*, que significa “tratamento”. Consiste no uso interno ou externo de vegetais para o tratamento de doenças, sejam eles “*in natura*” ou sob a forma medicamentos (ALVES; SILVA, 2003).

Os fitoterápicos são preparações vegetais com qualidade constante, reprodutíveis, constituídos de mistura complexa de uma ou mais substâncias presentes na planta com preparações próprias, que tenham aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para posterior prescrição (DI´STASI, 2007; IBIAPINA et al., 2014). Podendo ser apresentado nas mais variadas fórmulas, como: cápsulas, comprimidos, géis, pomadas, cremes, soluções aquosas, soluções hidroalcoólicas (FRANCISCO, 2010). Há significativa diferença entre o fitoterápico e a “Planta Medicinal” que é qualquer espécie vegetal que tenha alguma propriedade medicinal para prevenir doenças ou para aliviar sintomas das mesmas, assim como, entre os fitoterápicos e os medicamentos sintéticos, onde há desconhecimento dos princípios ativos dos fitoterápicos, dificuldade no controle de qualidade e padronização quando comparados com os sintéticos (CALIXTO, 2001).

O Brasil, publicou em 2006 o Decreto nº 5.813 que aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Esta política tem o objetivo, entre outros aspectos, de garantir à população brasileira o acesso seguro a fitoterápicos e plantas medicinais nas unidades básicas de saúde. Além disso, a PNPMF propõe o resgate e a reprodução do uso popular dos remédios caseiros (BRASIL, 2007). Nos últimos anos aproximadamente 25% dos medicamentos prescritos nos serviços de saúde, são fitoterápicos diretamente ou indiretamente derivados de plantas medicinais (BRASIL, 2012).

As formas farmacêuticas semi-sólidas são constituídas por cremes, pomadas, géis e espumas rígidas. A característica comum a estas formas é a capacidade de adesão na superfície aplicada em cada uso. A fixação esta relacionada ao seu comportamento reológico plástico que permite aos semi-sólidos manter a sua forma e aderência semelhante a um filme capaz de resistir a determinadas forças externas quando não deformam e fluem (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Os cremes são emulsões constituídos por dois líquidos imiscíveis, compostos por uma fase dispersa insolúvel na fase dispersante, constituído por um terceiro elemento, que é o agente tensoativo, que tem o papel de promover a junção destas duas fases (CORTE, 2006).

De acordo com as cargas elétricas próprias dos tensoativos as emulsões podem ser classificadas como iônicas (catiônica ou aniônica) e não iônicas (LEONARDI, 2004).

As bases de cremes são comumente indicadas para incorporações de extratos nas mais variadas aplicabilidades, dentre estas a base aniônica Lanette é uma das mais antigas e das mais usadas, elaborada a partir do conhecido mundialmente creme Lanette (álcool cetosteárilico e cetil estearil sulfato de sódio). É a preferida por conferir significativa estabilidade ao produto (D'LEÓN, 2001). Considerando o interesse médico / cosmético o creme não pode ser irritante, não deve se degradar facilmente, deve ser compatível com os princípios ativos e aditivos especiais (CARMINI; JORGE, 1989). A escolha da base a ser utilizada na formulação depende da influência do fármaco sobre a consistência ou outras propriedades da base, assim como, da estabilidade do fármaco na base (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2007).

Neste contexto, o estudo realizado por Brasileiro e colaboradores (2008) avaliou a estabilidade de formas farmacêuticas para extratos de *X. americana*. Os resultados demonstraram que todas as preparações de creme utilizando extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* apresentaram-se com aspecto homogêneo durante o estudo de estabilidade de longa duração, porém, o mesmo extrato utilizado em pomada à base de Polietilenoglicol perdeu sua forma no teste de estabilidade de longa duração, no entanto, continuou apresentando a cor e odor característico do extrato.

3 REFERÊNCIAS

- ADAM, K.; SIVROPOULOU, A.; KOKKINI, S.; LANARAS, T.; ARSENAKIS, M. Antifungal activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia* and *Salvia fruticosa* essential oils against human pathogenic fungi. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, Washington, v. 46, p. 1739-1745, 1998.
- ALVES, A. R.; SILVA M. J. P. O uso da fitoterapia no cuidado de crianças com até cinco anos em área central e periférica da cidade de São Paulo. **Revista Escola de Enfermagem: USP**, São Paulo, v.7, n. 4, p. 85-91, 2003.
- ANSEL, H. C.; PPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. São Paulo: Premier, 2007.
- ASRES, K.; BUCAR F.; KARTNING T. Antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) of ethnobotanically selected ethiopian medicinal plants. **Phytotherapy Research**, Salt Lake City, v. 15, p. 62-69, jun. 2000.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n.1, p. 27-51, 2005.
- BANKS, W. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992.
- BARRIENTOS, S.; STOJADINOVIC, O.; GOLINKO, M.S. Growth factors and cytokines in wound healing. **Wound Repair Regen**, p.585–601, 2008.
- BEANES, S. R.; DANG, C.; SOO, C.; TING, K. Skin repair and scar formation. The central role of TGF β . **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 2, p. 107-120, 2003.
- BENOIT-VICAL, F.; VALENTIN, A.; PELISSIER, Y.; MARION, C.; CASTEL, D.; MILHAU, M.; MALLIE, M.; BASTIDE, J. M.; DIAFOUKA, F.; KONE-BAMBA, D.; MALAN, A.; KONE, M. LOUKOU, Y. MONET, D. AKE-ASSI, L YAPO, A. Confirmation, in vitro, de l'activité antimalarique de certaines plantes d'origine africaine utilisées en médecine traditionnelle. **Medecine d'Afrique Noire**, Noire, v. 43, n. 7, p. 393-400, 1996.
- BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R. C.; BAJAY, H. M. **Manual de tratamento de feridas**. Campinas: UNICAMP, 1999.
- BILATE, A. M. B. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e amplificação terapêuticas. **Temas de Reumatologia Clínica**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 47-51, 2007.
- BLANES, L. Tratamento de feridas. In: BAPTISTA-SILVA, J. C. C. (Ed.). **Cirurgia vascular: guia ilustrado**. São Paulo, 2004. Disponível em: <<http://www.baptista.com>>. Acesso em: 7 nov. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica**. Brasília, DF, 2012. (Cadernos de Atenção Básica, 31)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas**. Brasília, 2007

BRASILEIRO, M. T.; EGITO, A. A.; LIMA, J. R.; RANDAU, K. P.; PEREIRA, G. C.; ROLIM NETO, P. J. *Ximenia americana* L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. **Fitoterapia**, Recife, v. 89, n. 2, p. 164-167, 2008.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 117, supl. 7, p. 12S-34S, 2006.

BWHO. Bulletin of the World Health Organization. **Regulatory situation of herbal medicines**. Geneva: A worldwide review, 1998.

CALIXTO, J. B. Medicamentos fitoterápicos. In: YUNES, R. A. (Ed.) **Plantas medicinais sob a ótica da química orgânica moderna**. Santa Catarina: Argos, 2001. p. 297-316

CAMPOS, A. C.; GROTH, A. K.; BRANCO, A. B. Assessment and nutritional aspects of wound healing. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 11, n. 3, p. 281-288, maio 2008.

CANDIDO, L. C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: SENAC, 2001.

CARRICONDE, C.; MORES, D.; FRITSCHEN, M. V.; CARDOZO JÚNIOR, E. L. **Plantas medicinais e plantas alimentícias**. Olinda: Centro Nordestino de Medicina Popular, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 1996. v.1.

CHAVES, E. M. F.; CHAVES, E. B. F.; SOUZA, C. G. Um olhar sobre a *Ximenia americana* L. e suas potencialidades. **Acta Tecnológica**, Teresina v. 9, n. 1, p. 70 -77, 2014.

CHEN, H.; ZHANG, M.; XIE, B. Components and antioxidant activity of polysaccharide conjugate from green tea. **Food Chemistry**, Londres, v. 90, n. 1-2, p. 17-21, 2005.

COLLINS, Minta. **Medieval herbals: the illustrative traditions**. London, Toronto: The British Library, University of Toronto Press, 2000.

COOK, N. C.; SAMMAN, S. Flavonoids-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 7, n. 2, p. 66-76, set. 1996.

DALL AGNOL M. A.; NICOLAU R. A.; LIMA C. J.; MUNIN E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. **Lasers in Medical Science**, p. 909-16. 2009

DE-NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUZA, R. S.; BAUDI, D. L. K.; CASTRO, J. H. T. Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratadas com ácidos graxos essenciais, vitamina A e E, lecitina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. *Archives of Veterinary Science*, Curitiba, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2004.

DESMOULIÈRE, A.; CHAMPONNIER, C.; GABBIANE, G. Tissue repair contact and the myofibroblast. **Wound repair and Regeneration**, St. Louis, v. 13, p. 7-12, 2005.

ERAH, P. O.; OSUIDE, G. E.; OMOGBAI, E. K. I. Hypoglycaemic extract effect of *Solenostemon monostachys* (P. Beauv) leaves. **West African Journal of Pharmacology and Drug Research**, Benin, n. 10, p. 21-27, 1996.

EROMOSELE, C. O.; EROMOSELE, I. C. Fatty acid compositions of seed oils of *Haematostaphis barteri* and *Ximenia americana*. **Bioresource Technology**, Port Harcourt, n. 82, p. 303-304, 2002.

ESTEVÃO, 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 terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Recife, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.

FAUNA e flora do RN. [2015]. Disponível em:
<<http://www.faunaefloradorn.blogspot.com.br/>>. Acesso em: 4 nov. 2015.

FATOPE, M. O.; ADOUM, O. A.; TAKEDA, Y. C. (18) acetylenic fatty acids of *Ximenia americana* with potential pesticidal activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Mascot, v. 48, n. 5, p. 1872-1874, 2000.

FERNANDES-JUNIOR, A.; LOPES, M. M. R.; COLOMBARI, V.; MONTEIRO, A. C. M.; VIEIRA, ELIANE P. Atividade antimicrobiana de própolis de *Apis mellifera* obtidas em três regiões do Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 294-297, jan./fev., 2006.

FONSECA, M. C. M. Epamig pesquisa, produção de plantas medicinais para aplicação no SUS. **Espaço para o produtor**, Viçosa, 2012.

FRANCISCO, K. S. F. Fitoterapia: Uma opção para o tratamento odontológico. **Revista Saúde**, Araçatuba, v. 4, n.1, p. 18-24, 2010.

GEYID A.; ABEBE D.; DEBELLA A.; MEKONNEN Z.; ABERRA F.; TEKA F.; Screening of some medicinal plants of Ethiopia for their anti microbial properties and chemical profiles. **Journal of ethnopharmacology**, p. 421-427, 2005

GILMAN, A.G.; SIMON, M.I.; BOURNE, H.R.; HARRIS, B.A.; LONG, R. Overview of the Alliance for Cellular Signaling. **Nature**, v. 420, n. 6916, p. 703-706, 12 dez. 2002.

GRAY, H.; STANDRING, S.; ELLIS, H.; BERKOVITZ, B.K.B. **Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1995.

GUIRRO, E.; GUIRRO, R. fisioterapia dermato-funcional. 3. ed. São Paulo: Manole, 2002.

GUYURON, B.; JOHN, P.; CHUNG, K.; ARUN, G.; KINNEY, B.; RUBIN, J. P. Plastic surgery: indications and practice. St Louis, MO: Elsevier; p.9-26, 2009.

HASLAM, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 59, p. 205-215, 1996.

HERSON, M. R.; KAMAMOTO, F.; FERREIRA, M. C. Cicatrização de feridas. In: GAMA-RODRIGUES, J. J.; MACHADO, M. C. C. R.; RASSLAN, S. (Ed.). **Clínica Cirúrgica**. Barueri, SP: Manole, cap. 9, p. 121-129, p. 2008.

HULIN, V.; MATHOT, A. G.; MAFART, P.; DUFOSSÉ, L. - Les propriétés anti-microbiennes des huiles essentielles et composés d'arômes. **Sciences des Aliments**, v.18 p.563-582, 1998.

HUTCHINSON, J.; DALZIEL, J. M. Flora of West Tropical Africa. **Crown Agents for Colonies**, London, 1972.

IBIAPINA, W. V.; LEITÃO, B. P.; BATISTA, MICHELE, M. M.; PINTO, D. S. Inserção da Fitoterapia na Atenção Primária aos Usuários do SUS. **Revista Ciência Saúde**, Nova Esperança, n 12, p. 58-68, jun. 2014.

ISAAC, C.; LADEIRA, P. R. S.; REGO, F. M. P.; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina** São Paulo, 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. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KARUKONDA, S. R.; FLYNN, T. C.; BOH, E. E.; MCBURNEY, E. I.; RUSSO, G. G.; MILLIKAN, L. E. The effects of drugs on wound healing: Part 1. **International Journal of Dermatology**, Philadelphia, no.39, p. 250-257, 2000.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular**: uma introdução à patologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

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.

LACERDA-NETO, J. C. **Considerações sobre a cicatrização e o tratamento de feridas cutâneas em equinos em 2003**. 2003. Disponível em: <<http://br.merial.com/pdf/arquivo8.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2013.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, J. L.; KANING, J. L. Teoria e Prática na indústria Farmacêutica. Lisboa, **Fundação Calouste-Guilberkian**. 20 ed. II vol, 1517pg, 2001.

LEIBOVICH, S. J.; ROSS, R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. **American Journal of Pathology**, v. 78, p. 71-100, 1975.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinical Dermatology**, Miami, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007.

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.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa-SP: Instituto Plantarum, 2002.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JUNIOR, V. F. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 1-32, 2002.

MAGASSOUBA, F.B.; DIALLO, A.; KOUYATÉ, Ethnobotanical survey and antibacterial activity of some plants used in Guinean traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 114, p. 44-53, 2007.

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.

MARTIN, P.; LEIBOVICH, S. J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. **Trends in Cell Biology**, Cambridge, v. 15, n. 11, p. 599-607, nov. 2005.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil**. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007.

MELLO, J. P. C.; SANTOS, S. C. Taninos. In: SIMÕES, C. M. de O.; SCHENCKEL, E. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFSC, p. 615-657, 2004.

MONTESANO, R.; ORCI, L. Transforming growth factor b stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, p. 4894-4897, 1988.

MORAIS, S. M.; DANTAS, J. D. P.; SILVA, A. R. A.; MAGALHÃES, E. F. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n. 2, p. 169-177, abr/jun. 2005.

NETTO, B. D. M.; SCHWEGLER, A. C.; LIMA, A. A. S.; SCUR, E. M. Avaliação de mastócitos da mucosa intestinal inflamada de ratos submetidos à ingestão de ácidos graxos insaturados. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 230-236, 2007.

NOLI, C.; MIOLO, A. The mast cell in wound healing. **Dermatologia Veterinária**, Oxford, v. 12, n. 6, p. 303-313, dez. 2001.

NURDEN, A. T.; NURDEN, P.; SANCHEZ, M.; ANDIA, I. Platelets and wound healing, **Fort Biocience**, Pessac, v. 13, p. 3532-3548, 1 maio 2008.

NWOMEH, B. C.; LIANG, H. X.; DIEGELMANN, R. F.; COHEN, I. K. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds. **Wound Repair and Regeneration**, London, v. 6, n. 2, p. 127-134, 1998.

OGUNLEYE, D. S.; IBITOYE, S. F. Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, Sagamu, v. 2, p. 239-241, 2003.

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

PEREZ, A. J. L.; GONZALEZ, G. Z. Experiência clínica em abdominoplastia. **Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 112-119, 1999.

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

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.

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, p.359-374, 2001.

SACANDE, M.; VAUTIER, H. *Ximenia americana* L. **Forest & Landse Denm.**, n. 112, p. 1-2, 2006.

SARANDY, M. M. **Avaliação do efeito cicatrizante do extrato de repolho (*Brassica oleracea* var. capitata) em ratos wistar.** 2007. 49 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.

SCHOFIELD, P.; PELL, A. N.; MBUGUA, D. M. Analysis of condensed tannins: a review. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdam, v. 91, p. 21-40, 2001.

SEPHEL, G. C.; WOODWARD, S. C. Reparação, regeneração e fibrose. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. Rubin, Patologia: basesclínicopatológicas da medicina. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 89-120, 2006.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia – da planta ao Medicamento*. 5ª ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, p. 1102, 2003.

SINGER, A. D.; CLARK, R. A. F. Cutaneous wound healing. **New England Journal of Medicine**, New York, v. 341, p. 738-746, 1999.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Brunner & Suddarth**: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

TELLER, P.; WHITE, T. K. The physiology of wound healing: injury through maturation. **Perioperative Nursing Clinics**, Atlanta, v. 6, p. 159-170, 2011.

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TOWNSEND, C. M.; BEAUCHAMP, D.; EVERS, M.; MATTOX, K. L. **Sabiston textbook of surgery**. St Louis, MO: Elsevier, p. 192-207, 2011.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Porto Alegre, v. 15, n. 4, p. 361-372, 2005.

VON POSER, G. L.; MENTZ, L. A. Diversidade biológica e sistema de classificação. In: SIMÕES, C. M. O.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. Porto Alegre, Florianópolis: UFRGS, UFSC, 2003.

VOSS, C.; EYOL, E.; BERGER, M. R. Identification of potent anticancer activity in *Ximenia americana* aqueous extracts used by African traditional medicine. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Germany, v. 211, p. 177-187, 2006.

WINSLOW, L. C.; KROLL, D. J. Herbs as medicines. **Archives of Internal Medicine**, Norfolk, v. 158, n. 20, p. 2192–2199, 1998.

XIMENIA americana. 2007. In: WIKIPEDIA. Disponível em:
<<http://pt.wikipedia.org/wiki/ximenia>> Acesso em: 21 set. 2015.

4 ARTIGOS

4.1 (Artigo científico formatado segundo as normas da Revista "Acta Cirúrgica Brasileira")
Quantificação de mastócitos e contração de feridas cutâneas em ratos tratadas com *Ximenia americana* à 10%.

Mast cell quantification and skin wound contraction in rats treated with 10% *Ximenia Americana*

José de Castro Souza Neto Júnior¹, Lígia Reis de Moura Estevão²; Joaquim Evêncio-Neto³

1. Médico Veterinário, Doutorando da UFRPE. E-mail: netojrcastro@hotmail.com
2. Médica Veterinária, Bolsista do PNPd/CAPES/UFRPE/PPGBA. E-mail: ligiarne@yahoo.com.br;
3. Prof. Dr. Titular do DMFA-UFRPE. E-mail: evencioneto@pq.cnpq.br, rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

4.2 (Artigo científico formatado como nota científica segundo as normas da Revista "Pesquisa Agropecuária Brasileira")
Estudo da toxicidade aguda e determinação do perfil fitoquímico do extrato hidroalcoólico da ameixa-do-mato

Acute toxicity study and determination of the phytochemical profile of hydroalcoholic extract of plum of the woods

José de Castro Souza Neto Júnior¹, Lígia Reis de Moura Estevão²; Marcela Gabriela Feitosa Vieira³; Joaquim Evêncio-Neto⁴.

- ¹ Médico Veterinário, Doutorando da UFRPE. E-mail: netojrcastro@hotmail.com
- ² Médica Veterinária, Bolsista do PNPd/CAPES/UFRPE/PPGBA. E-mail: ligiarne@yahoo.com.br;
- ³ Bióloga, Mestranda da UFRPE. E-mail: marcela.gabriela@hotmail.com.
- ⁴ Prof. Dr. Titular do DMFA-UFRPE. E-mail: evencioneto@pq.cnpq.br, rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

4.3 (Artigo científico formatado segundo as normas da Revista "Pesquisa Agropecuária Brasileira")
Cicatrização de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme de extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato

Healing of skin wounds in rats treated with cream hidroalcoólico extract of plum field

José de Castro Souza Neto Júnior¹, Lígia Reis de Moura Estevão²; Joaquim Evêncio-Neto³

1. Médico Veterinário, Doutorando da UFRPE. E-mail: netojrcastro@hotmail.com
2. Médica Veterinária, Bolsista do PNPd/CAPES/UFRPE/PPGBA. E-mail: ligiarne@yahoo.com.br;
3. Prof. Dr. Titular do DMFA-UFRPE. E-mail: evencioneto@pq.cnpq.br, rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

4.1. Artigo 01.

Quantificação de mastócitos e contração de feridas cutâneas em ratos tratadas com *Ximenia americana* à 10%.

Mast cell quantification and skin wound contraction in rats treated with 10% *Ximenia Americana*

José de Castro Souza Neto Júnior¹, Lígia Reis de Moura Estevão²; Joaquim Evêncio-Neto³

1. Médico Veterinário, Doutorando da UFRPE. E-mail: netojrcastro@hotmail.com

2. Médica Veterinária, Bolsista do PNPd/CAPES/UFRPE/PPGBA. E-mail:

ligiarne@yahoo.com.br;

3. Prof. Dr. Titular do DMFA-UFRPE. E-mail: evencioneto@pq.cnpq.br, rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

RESUMO.

OBJETIVO: Avaliar a ação do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* a 10% no processo cicatricial de feridas cutâneas pela quantificação de mastócitos e índice de contração das feridas.

MÉTODOS: Sessenta ratos, machos, adultos, foram submetidos a duas feridas cutâneas, na região torácica, antímeros direito e esquerdo. Divididos em 3 grupos: Tratado (feridas tratadas com extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* em base Lanette à 10%), Padrão (feridas tratadas com creme Lanette, sem o extrato) e Controle (feridas não tratadas) sem aplicação de produtos). As feridas foram mensuradas imediatamente após a lesão e nos dias 4, 7, 14 e 21 com posteriores coletas para análises histopatológicas. Foram fixadas em formoldeído 10% e processadas para inclusão em parafina. Os cortes obtidos foram corados por H.E, T.M e AT. Procedeu-se às análises morfométricas de quantificação de mastócitos e do índice de contração epitelial.

RESULTADOS: O grupo tratado demonstrou significativo aumento no grau de contração das feridas ($p < 0,05$), nos dias 4, 7 e 14 PO associado a diminuição no número de mastócitos ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: O creme à base de *Ximenia americana* a 10% favoreceu o processo de cicatrização de feridas cutâneas, promovendo maior contração epitelial, sem apresentar aumento significativo de mastócitos.

PALAVRAS-CHAVE: cicatrização, fitoterápico, pele, tratamento tópico

Introdução

O uso de plantas medicinais tem sido empregado nas feridas cutâneas com o intuito de auxiliar o processo cicatricial^{1,2,3}. A *Ximenia americana*, conhecida popularmente como ameixa-do-mato, ameixa-brava ou ameixa-amarela vem sendo pesquisada quanto ao seu poder cicatrizante devido à grande presença de taninos, flavanoides e alcaloides^{4,5}. Segundo Moraes e colaboradores⁶ a pulverização do pó do caule é utilizada na medicina popular para cicatrização de úlceras, como anti-inflamatório, como depurativo, regulador menstrual e na perturbação gástrica. A infusão das flores é empregada para diminuir a diarreia com sangue. É também usado em picadas de inseto e para problemas epidérmicos⁷.

Atividades cicatrizantes foram observadas por Brasileiro⁸ e Pryanka⁹ em ratos. Atividades antitumorais foram relatadas por Voss, Eyol e Berger¹⁰. Asres e colaboradores¹¹, afirmam que o extrato da casca do caule de *X. americana* tem atividade antiviral contra imunodeficiência humana vírus tipo (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2). Apresenta atividades antimicrobianas contra *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*¹², *Staphylococcus aureus*¹³ e resistência fúngica contra *Candida albicans*¹².

Frequentemente a pele é acometida por lesões que dá início a um processo de cicatrização envolvendo eventos complexos, dinâmicos e integrados visando restabelecer a estrutura lesada. Em condições normais, o processo cicatricial segue um padrão, podendo ser dividido em três fases específicas: inflamatória, fase fibroblástica e de deposição de matriz extracelular e fase de remodelamento¹⁴.

A fase inflamatória desempenha um papel essencial no processo cicatricial. Nesta fase predominam eventos relacionados com a coagulação sanguínea (fase trombocítica) e o processo inflamatório. É caracterizada pela vasoconstrição, agregação plaquetária e ativação dos sistemas de coagulação^{15,16,17}. A fase fibroblástica é responsável pela deposição de matriz extracelular, angiogênese e reepitelização da ferida, promovendo a neoangiogênese, produção de colágeno pelos fibroblastos e migração celular. Inicia em torno de quatro dias após a lesão e pode continuar por duas semanas. A ação direta dos fatores de crescimento (VEGF) e a baixa tensão de oxigênio são importantes na indução da angiogênese e na formação do tecido de granulação. O reparo completo dos tecidos resulta de alternâncias sucessivas de reações anabólicas e catabólicas, com a participação primordial dos leucócitos na produção de proteases e fatores de crescimento¹⁴. Na fase final da cicatrização acentua-se a deposição de colágeno e a maioria das células desaparecem. A resolução completa da ferida somente é considerada depois de concluída a maturação e remodelagem da matriz extracelular, podendo demorar anos^{14,16,17}.

Os mastócitos são células oriundas do tecido conjuntivo e desempenham importante papel no processo cicatricial. São predominantemente encontrados na derme, nas vizinhanças do tecido vascular, perto da membrana basal das células endoteliais e nervos¹⁸. Apresentam grânulos citoplasmáticos contendo histamina, serotonina, triptase e várias citocinas (fator de necrose tumoral, interleucina-4, fatores de crescimento de fibroblastos e de células epiteliais), capazes de estimular a proliferação das células endoteliais, epiteliais e fibroblastos¹⁸. Tem a função de auxiliar o mecanismo de defesa imunológica funcionando como sentinelas do corpo, estando envolvidos em reações inflamatórias, reações de hipersensibilidade e respostas imunes locais¹⁹. Participam das diferentes fases cicatriciais como no controle da resposta inflamatória, na reepitelização e revascularização do tecido lesado, na deposição de tecido conjuntivo temporário e consequente remodelação da matriz conjuntiva²⁰.

O papel dos mastócitos na cicatrização vem sendo bastante discutido na comunidade científica nos últimos anos. Diferentes trabalhos científicos confirmam a participação destas células efetivamente em todas as fases da cicatrização^{21,22,23,24}. Este trabalho teve como objetivo quantificar os mastócitos em diferentes fases da cicatrização e correlacioná-los com o grau de contração de feridas cutâneas em ratos tratados com extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* a 10%.

Métodos

O estudo foi realizado no Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – DMFA da Universidade Federal Rural de Pernambuco em parceria com Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.

Este protocolo experimental foi submetido e aprovado pelo Comitê de Experimentação e Ética Animal - CEUA da UFRPE sob número nº 088/2015, para análise de projetos de pesquisa

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado (DIC), dividido em parcelas compostas por 03 tratamentos: (GTX – animais com feridas tratadas com creme contendo *Ximenia americana* a 10% (n=20); GP –animais com feridas tratadas com creme base *Lanette* (n=20); GC – animais com feridas não tratadas (n=20), avaliados nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Foram utilizados 15 repetições para cada período, sendo 5 animais por grupo.

A planta foi coletada na região do Araripe - PE, onde se desenvolveu em condições naturais. A coleta ocorreu na época de estiagem, especificamente em maio. A exsicata encontra-se catalogada no Herbário da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária –

EMBRAPA sob o número de registro nº 5903, coordenadas: (latitude: -7.8825, longitude: -40.0817, ± 56078).

A partir dos seus galhos foi produzido um extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* (EHXA). Casca e lenho foram triturados em moinho elétrico com peneira fina de 1 milímetro. O pó resultante foi pesado e sua massa foi adicionada a solução hidroalcoólica a 70% na proporção de 1:3 do pó, em seguida acondicionado em frasco âmbar, fechado para minimizar a evaporação. Após 24h o material foi colocado em rota-evaporizador para separação de fases e a obtenção do extrato, realizado no Laboratório de Produtos Naturais Bioativos da UFRPE conforme Krychak-Furtado²⁵.

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 observadas em câmara ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 365 nm e seus espectros visíveis foram desenhados, em seguida borrifou-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.

O extrato de *Ximenia americana* foi adicionado à base Lanette para produção de um creme aniônico a 10%, utilizada no experimento, conforme Wagner & Bladt²⁶.

Foram utilizados 60 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), machos, com peso corporal médio de 270 g, adultos, provenientes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, temperatura de 22 °C, recebendo água e ração *ad libitum*.

Após anestesiados com cloridrato de xilazina a 2% e cloridrato de quetamina a 10% administrado por via intramuscular nas doses de 3mg/kg⁻¹ e 10mg/kg⁻¹,²⁷ os animais foram colocados em posição dorsoventral e submetidos à tricotomia torácica látero-lateral e antisepsia com clorexidina a 2%. Em cada animal foram realizadas duas feridas cirúrgicas, com o auxílio de *punch* dermatológico de 0,8 cm de diâmetro. As incisões Foram realizadas de pele a tela subcutânea, ficando exposta a fáscia muscular adjacente, uma no antímero direito e outra no antímero esquerdo.

Cada ferida recebeu tratamento imediatamente após a cirurgia, e diariamente conforme metodologia: grupo tratado, aplicação tópica diária do creme com *Ximenia* a 10%, em quantidade suficiente para cobrir a lesão; grupo padrão, aplicação tópica diária da base do creme Lanette e grupo controle apenas recebeu manejo semelhante aos demais grupos, as feridas não foram tratadas.

As feridas foram mensuradas nos sentidos latero-lateral e craniocaudal, no dia 0 e nos dias 4, 7 e 14 PO utilizando um paquímetro digital milimetrado (*King Tools*). Os dados obtidos foram utilizados para o cálculo da área a partir da equação $A = \pi.R.r$, onde “A” é a área, “R” o raio maior e “r” o raio menor da ferida. A partir da variação entre a área inicial e a área final da ferida foi possível calcular o índice de contração da lesão, expresso em percentual, conforme a equação matemática: $100 \times (A_o - A_i) \div A_o$, onde A_o é a área inicial da ferida (dia da cirurgia) e A_i é a área da ferida no 4º, 7º e 14º de pós-operatório, conforme Ramsey²⁸.

Ao término do período de cada grupo procedeu-se à coleta dos fragmentos para análise histológica. Após anestesiados com a mesma técnica, cada ferida cirúrgica foi dissecada com margem de 0,5 cm de pele íntegra no perímetro da lesão e profundidade até a musculatura dorsal. Os fragmentos foram fixados em formol tamponado a 10%, por 24 horas e transferidos para o álcool a 70%. Em seguida foram desidratados em etanol, diafanizados em xilol e processados para inclusão em parafina pelos métodos de rotina, cortados em micrótomo tipo Minot, ajustados para 5 µm e colocados em lâminas previamente untadas com albumina de Meyer conforme metodologia de Junqueira & Carneiro²⁹. Após a secagem os cortes foram submetidos à técnica de coloração por azul de toluidina (AT), hematoxilina-eosina (HE) e tricrômico de Masson (TM) para contagem de mastócitos e análise morfológica dos fibroblastos, vasos sanguíneos e fibras colágenas. Os animais foram eutanasiados por aprofundamento do plano anestésico logo em seguida a coleta, preparados, congelados, e descartados segundo as exigências dos princípios éticos para trabalhos experimentais do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) – São Paulo, Brasil, 1991.

A quantificação dos mastócitos foi realizada utilizando como análise bidimensional aplicada para determinação do número de perfis de mastócitos dentro da área da lesão. Uma quantificação 2-D implica na escolha de uma amostra *systematic uniform random sampling* (SURS) dos campos onde foram realizadas as contagens, a partir de seis campos para cada contagem³⁰. Sendo assim, foram amostrados seis campos de forma SURS, e quantificados os mastócitos presentes nessa área total dos campos, com o auxílio do microscópio Nikon (Ni-SH-E) acoplado a uma câmera Nikon DS-Ri1®. A área total da secção foi obtida com o auxílio do *software* NIS-Elements AR v. 4.20.00®.

A análise estatística foi realizada a partir dos dados obtidos das variáveis: contração da ferida, quantidade de mastócitos. Inicialmente foi realizado uma análise exploratória com o objetivo verificar a distribuição de frequências para as variáveis categóricas e medidas descritivas para as variáveis numéricas. Cada variável foi analisada dentro de cada dia e entre

os dias, compararam-se os grupos (GTX, GP e GC) através dos testes não paramétricos *Kruskal-Wallis* entre cada variável e entre os dias 4, 7, 14 para contração da ferida e 4, 7, 14 e 21 para contagem de mastócitos. Nos casos em que ocorreram diferenças entre os grupos ou entre os dias foi aplicado o teste *Mann-Whitney*. Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de 5%, onde $p\text{-valor} < 0,05$, conforme Field³¹. As análises estatísticas foram realizadas através do *software Statistical Package for the Social Sciences - SPSS 20®*.

Resultados

Macroscopicamente as feridas apresentaram-se limpas, sem irritações, secreções e sangramentos, durante o experimento. Todos os grupos apresentaram camada fibrino-leucocitária, porém, a camada foi mais evidente no grupo tratado a partir do 3º dia de PO evoluindo para crosta grossa, escura e firme. Os grupos GC e GP apresentaram crosta de camada delgada sem firmeza e de cor amarelada (Figura 1).

Ao estudar a evolução da repitelização observou-se que houve contração em todos os grupos a partir do 4º dia PO, porém, com significativo aumento no grau de contração nos dias 7 e 14 (PO) no GTX comparados aos grupos GP e GC ($p < 0,01$) (Figura 2).

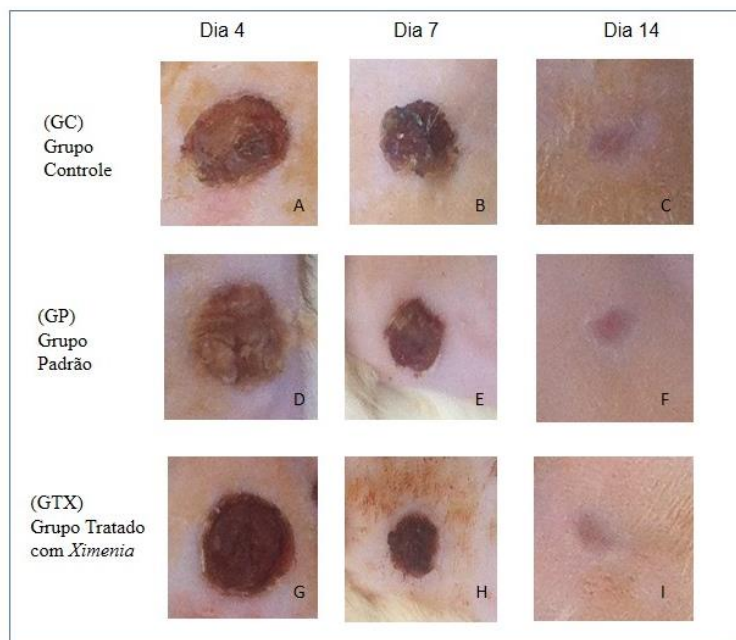


Figura 1. Aspectos macroscópicos das lesões dos grupos (GTX, GP, GC). Observar a crosta menos espessa na figura (A) do dia 4 quando comparada com a figura (G). Observar no dia 7 os diâmetros das figuras (B, E) maiores do que a figura (H). Observar a coloração mais escura nas feridas (G, H), quando comparadas com as figuras (A, B, D e E). No dia 14 observamos a figura (I) com menor área de cicatrização quando comparada com as figuras (C, F).

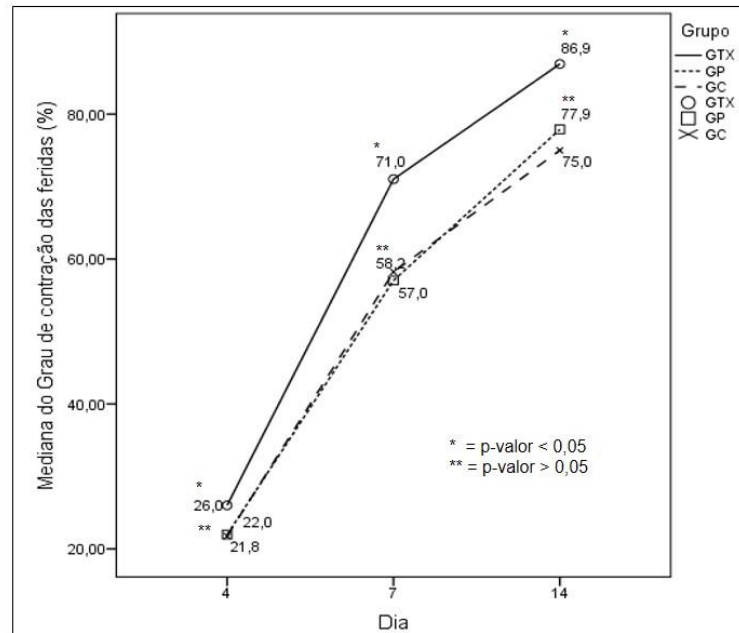


Figura 2. Gráfico da mediana do grau de contração das feridas dos grupos (GTX, GP e GC), nos dias 4, 7 e 14 de pós-operatório.

A quantificação de mastócitos no tecido de granulação demonstrou um número significativamente menor no grupo tratado no 4º dia de PO quando comparado aos demais grupos, (GTX e GP; $p = 0,029$; GTX e GC; $p = 0,016$). Não houve diferença estatística entre os grupos GP e GC ($p = 0,071$) (Figura 3). Foi observada maior degranulação de mastócitos no grupo tratado com *Ximenia americana*, no 4º dia de PO, quando comparado aos demais grupos (Figura 4).

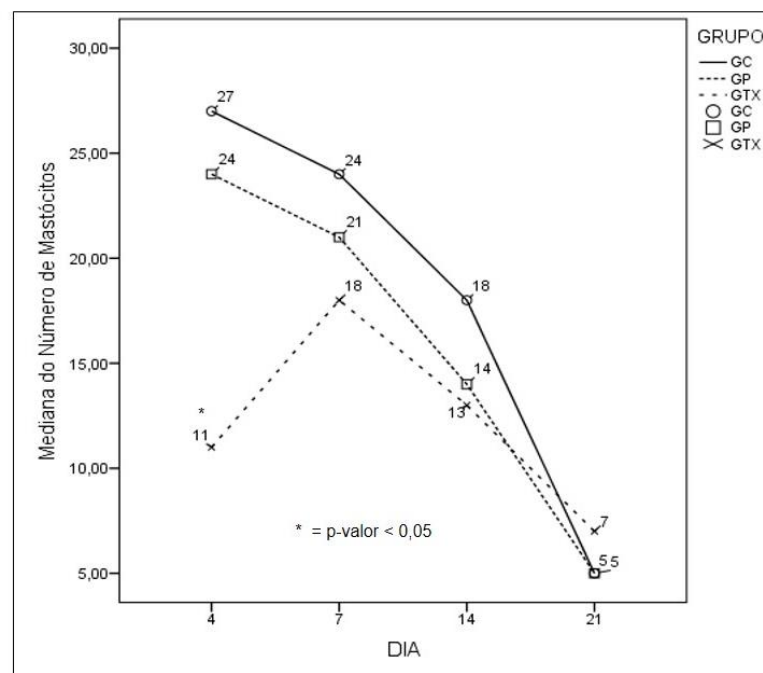


Figura 3. Gráfico da Mediana do número de mastócitos, observar diferença significativa do (GTX) no dia 04, quando comparado aos grupos (GP e GC).

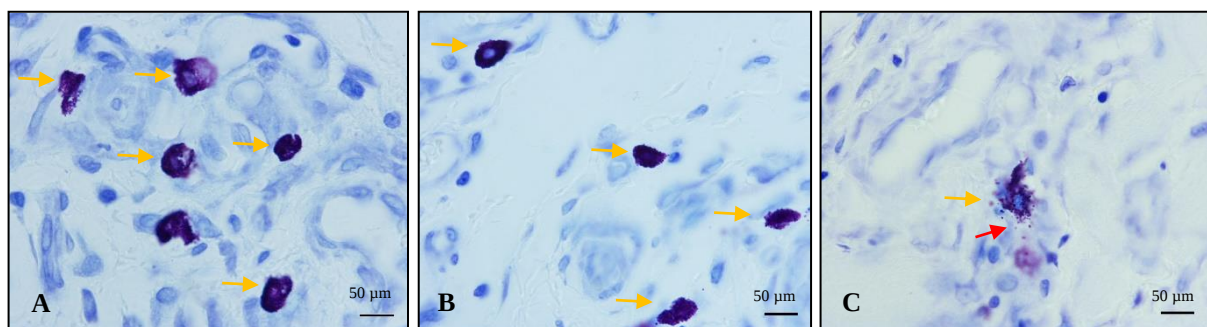


Figura 4. Fotomicrografia de secção de feridas cutâneas de ratos no 4º dia de pós-operatório, grupo controle (A), grupo padrão (B) e grupo tratado com *Ximenia americana* (C). Observar numerosos mastócitos no grupo (A, B) quando comparado com o grupo (C) (setas amarelas), nota-se ainda no grupo (C) a degranulação de mastócito (seta amarela) com a presença de grânulos (seta vermelha). Coloração: Azul de Metileno.

Morfologicamente foram observadas maiores concentrações de fibroblastos, vasos sanguíneos e células polimorfonucleares no 4º e 7º dia de PO no GTX comparado aos demais grupos. Foram visualizadas em lâminas de Tricromio de Masson quantificações crescente de fibras colágenas em todos os grupos, no entanto, no grupo tratado com *X. americana* as fibras se apresentaram mais densas a partir do 4º de (PO) e bastante organizadas no 14º de PO, quando comparadas aos GC e GP.

Discussão

A contração da ferida é considerada uma referência da capacidade de cicatrização, ou seja, quanto melhor for a cicatrização maior será o grau de contração³². Os responsáveis por este fenômeno são os miofibroblastos, que dotados de grande quantidade de filamentos de actina são responsáveis por esta atividade, principalmente em feridas de segunda intenção³³.

Na análise da contração de feridas, resultados semelhantes foram observados por Priyanka¹¹ em seu experimento com pomada a base de extrato hidroalcoólico de *X. americana* a 5% em feridas de ratos, porém, Marinho³⁴ afirma não haver favorecimento na contração de feridas cutâneas em caprinos após o uso de extrato hidroalcoólico de *Ximenia* a 10% em pomada. Resultado explicado pelo tipo de formulação farmacêutica aplicada, à base de pomada e pelo formato da ferida utilizado.

Nos últimos anos tem sido cada vez mais crescente as investigações sobre a participação dos mastócitos nos diversos processos fisiopatológicos da cicatrização^{35, 24}, em especial a influência de agentes químicos e físicos na população do mastócitos³⁶. Segundo Wilgus²² e Ng²³ a estimulação de células do sistema imunitário juntamente com a degranulação dos mastócitos e liberação de seus mediadores na fase inicial do processo (fase inflamatória), regula a infiltração leucocitária dentro da ferida. Na fase proliferativa o papel

dos mastócitos ainda precisa ser elucidado com mais clareza. Alguns estudos demonstram que a cicatrização é dependente da liberação de histamina²² enquanto outros afirmam que a ausência destas células não influenciam na reepitelização da ferida³⁷. Estevão²⁴ demonstraram aumento expressivo na concentração de mastócitos no 7º dia de PO em feridas cutâneas em ratos tratados com óleo de aroeira a 10% em pomada, juntamente com melhor contração epitelial.

Neste estudo o GTX apresentou menor número de mastócitos quando comparado aos GP e GC. Achados semelhantes foram encontrados por Noli & Miolo³⁸, ao estudar os efeitos do extrato de urucurm em feridas bucais. Segundo este, o rápido desaparecimento perilesional dos mastócitos pode ser atribuído a sua degranulação, dificultando sua identificação histológica. Ribeiro³⁹ afirma que o aumento na degranulação dos mastócitos nos processos cicatriciais, por segunda intensão, pode ser a causa da persistência da fase aguda por até uma semana, indicando haver manutenção da atividade quimioestática neste período, Chen⁴⁰ e colaboradores promoveram o bloqueio da degranulação de mastócitos em reparo de feridas, utilizando o cromoglicato disódico, e observaram redução no tempo de cicatrização. Porém, não foi observado aumento da fase inflamatória neste experimento, o que pode indicar a capacidade modulatória destas células no processo de cicatrização.

Os achados desta pesquisa concordam com os relatos de Stadelmann⁴¹ afirmaram existir maior proliferação de fibroblastos no 7º dia de pós-operatório, que surgem a partir do segundo e terceiro dia de início do processo de cicatrização.

Os fibroblastos são células muito importantes na reparação tecidual. Durante o período de fibroplasia há migração e proliferação dos fibroblastos no local da lesão, assim como, intensa produção de colágeno, glicosaminoglicanos e fibronectina que contribuem para formação do tecido de granulação⁴². A produção de colágeno ocorre de forma contínua e crescente até aproximadamente o 21º de pós-operatório, quando se estabelece a homeostase e taxa de degradação se equilibra com a síntese⁴¹. Já angiogenese é um processo fisiológico que se refere à produção de novos vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes, tanto no crescimento e desenvolvimento, assim como, na cicatrização de feridas e inflamações crônicas^{43,44}.

Foram visibilizadas em lâminas de Tricrômio de Masson (TM) quantificações crescente de fibras colágenas em todos os grupos, no entanto, no grupo tratado com *X. americana* (GTX) as fibras se apresentaram mais densas a partir do 4º (PO) e bastante organizadas no 14º (PO), quando comparadas com os outros grupos. Concordando com os resultados encontrados por Carvalho et al.⁴⁵, que ao utilizar o extrato aquoso de *X. americana*

a 20%, em feridas cutâneas de camundongos, observou expressiva quantidade de fibras colágenas, assim como, Brasileiro¹⁰ em seus achados também observou aumento na deposição extracelular de colágeno, concluindo que houve eficácia do creme de extrato da casca do caule de *X. americana* a 10%.

Conclusão

O creme de *Ximenia americana* a 10% não aumentou o número de mastócitos durante o processo cicatricial, mas mostrou ser eficiente na contração de feridas cutâneas em ratos, favorecendo a cicatrização.

Referências

- 1- ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J.P.; SCOGNOMILLO-ZSABÓ, M. V. R.,; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; GUIMARÃES, E. C.; CÂMARA, C. A. G.; EVÊNCIO-NETO, J. Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de copaíba. Pesquisa Agropecuária Brasileira, Recife, v. 44, n. 4, p. 406-412, 2009.
- 2- PESSOA, W. S.; ESTEVÃO, L. R. M.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E.; MENDONÇA, F. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. Acta Cirúrgica Brasileira. v. 27, n. 10, p. 655-670, 2012.
- 3- ESTEVÃO, 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 terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. Acta Cirúrgica Brasileira, Recife, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.
- 4- OGUNLEYE, D. S.; IBITOYE; TROP, S. F. Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. Journal of Pharmaceutical Research, Sagamu, v. 2, n. 2, p. 239-241, 2003.
- 5- 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.
- 6- MORAIS, S. M. et al. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. Revista Brasileira de Farmacognosia, João Pessoa, v. 15, n. 2, p. 169-177, abr./jun. 2005.

- 7- MARA, F. et al. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of some plants used in Guinean traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, Addis Ababa, v. 114, p. 44-53, 2007. DOI:10.1016/j.jep.2007.07.009.
- 8- 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.
- 9- PRYANKA, S. Evaluvation of leaf extract of *Ximenia americana* linn: for wound healing activity on albino rats. 2010. 119 f. Dissertação (Maestrado em Fármacia e Farmacologia) – Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Bangalore, 2010.
- 10- VOSS, C.; EYOL, E.; BERGER, M. R. Identification of potent anticancer activity in *Ximenia americana* aqueous extracts used by African traditional medicine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Germany, v. 211, p. 177-187, 2006.
- 11- ASRES, K; BUCA, F; KARTNIG, T; WITVROUW, M; PANNECOUQUE, C; DE CLERCQ, E. Antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) of ethnobotanically selected ethiopian medicinal plants. *Phytotherapy Research*, Salt Lake City, v. 15, p. 62-69, jun. 2000. PMID: 11180526
- 12- KONÉ, W. M; KAMANZI, A. K.; TERREAUX, C; HOSTETTMANN, K; TRAORÉ, D; DOSSO, M. Tradicional medicine in North Cote-d'Ivoire: screening of 50 medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, n. 93, p. 43-49, 2004. Doi:10.1016/j.jep.2004.03.006.
- 13- OMER, M. E. F. A.; ELNIMA, E. I. Antimicrobial activiy of *Ximenia americana*. *Fitoterapia*, Khartoum, v. 74, p. 122-126, 2003.
- 14- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 41, n.1, p. 27-51, 2005.
- 15- BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R. C.; BAJAY, H. M. Manual de tratamento de feridas. Campinas: UNICAMP, 1999.
- 16- CANDIDO, L. C. Nova abordagem no tratamento de feridas. São Paulo: SENAC, 2001.
- 17- 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. p.359-374.
- 18- OEHMICHEN, M.; GRONKI, T.; MEISSNER, C.; ANLAUF, M.; SCHWARK, T. Mast cell reactivity at the margin of human skin wounds: an early cell marker of wound survival? *Forensic Science International*, v. 30, n. 191, p. 1-5, 2009

- 19- KRISHNASWAMY, G.; AJITAWI, O.; CHI, D. S. The human mast cell: an overview. *Methods in Molecular Biology*, Johnson, v. 315, p. 1314, 2006.
- 20- ARTUC, M.; HERMES, B.; STECKLINGS, U. M.; GRÜTZKAU, A.; HENZ, B. M. Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing: active participants or innocent bystanders? *Experimental Dermatology*, Berlin, v. 8, p. 1-16, 1999.
- 21- WELLER, K.; FOITZIK, K.; PAUS, R.; SYSKA, W.; MAURER, M. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB Journal* , v. 20, n. 13, p. 2366–2368, 2006.
- 22- WILGUS, T.A. Immune cells in the healing skin wound: Influential players at each stage of repair. *Pharmacological Research*, v.58, p.112–116, 2008.
- 23- NG, M.F.Y. The role of mast cells in wound healing. *International Wound Journal*, v. 7, n.1, p. 55-61, 2010.
- 24- ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J. P.; SIMÕES, R. S.; ARANTES, R. M. E.; RACHID, M. A.; SILVA, R. M. G.; MENDONÇA, F. S. , EVÊNCIO-NETO, J. . Mast cell concentration and skin wound contraction in rats treated with Brazilian pepper essential oil (*Schinus terebinthifolius* Raddi). *Acta Cirurgica Brasileira*, São Paulo, v.30, n.4, p.289-295, 2015.
- 25- KRYCHAK-FURTADO, S. Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do Paraná: testes in vitro e in vivo. 2006. 147f. Tese (Doutorado em Agronomia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.
- 26- WAGNER, H.; BLADT, S. *Plant drug analysis a thin layer chromatography atlas*. 2. ed. New York: Springer, 2001.
- 27- ANDRADE, S.F. *Manual de terapêutica veterinário*. São Paulo: Roca. 2002. 697p.
- 28- RAMSEY, D. T.; POPE, E. R.; WAGNER-MANN, C. Effects of three occlusive dressing materials on healing of full-thickness skin wounds in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Schaumburg, v. 56, n. 7, p. 941-949, 1995.
- 29- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 30- DAMSGAARD, T. E.; SORENSEN, F. B.; HERLIN, T.; SCHIOTZ, P. O. Stereological quantification of mast cells in human synovium. *APMIS*, Aarhus, v. 107, p. 311-317, 1999.
- 31- FIELD, ANDY P. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics: and sex and drugs and rock'n'roll*. 4 ed. Los Angeles: Sage, 2013.

- 32- SANTOS, L. O. M.; SIMÕES, M. L. P. B.; MACHADO, A. P. B.; MATIOSKIFILHO, G. R.; ENDO, P. C.; GRUEN, G. R.; CIPRIANI, V. R.; MESQUITA, L. D. Efeito da somatotropina sobre a cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, Erechim, v. 17, n. 4, p. 220-224, 2002.
- 33- MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. *Patologia processos gerais*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
- 34- MARINHO, P. V. T.; NÓBREGA NETO, P. I.; 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.
- 35- NETTO, B. D. M.; SCHWEGLER, A. C.; LIMA, A. A. S.; SCUR, E. M. Avaliação de mastócitos da mucosa intestinal inflamada de ratos submetidos à ingestão de ácidos graxos insaturados. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v. 22, n. 3. p. 230-236, 2007.
- 36- LIMA, A. A. S.; GRÉGIO, A. M. T.; FRANÇA, B. H. S.; MACHADO, M. A. N.; IGNÁCIO, A. S.; CENTURIÓN, M. M. População de mastócitos em ulcerações bucais de ratos tratadas com extrato etanólico de própolis. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, Maringá, v. 4, n. 3, p. 2-9, 2005.
- 37- GALLANT-BEHM, C.L.; HILDEBRAND, K.A.; HART, D.A. The mast cell stabilizer ketotifen prevents development of excessive skin wound contraction and fibrosis in red Duroc pigs. *Wound repair and regeneration*, v.16, p.226–233, 2008. NOLI, C.; A. MIOLO. The mast cell in wound healing. *Dermatologia Veterinária*, Oxford, v. 12, n. 6, p. 303-313, dez. 2001.
- 38- NOLI, C.; MIOLO, A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol*, Milano, v. 12, p. 303-313, 2001
- 39- RIBEIRO, M. A. M. Avaliação morfológica, histoquímica e imuno-histoquímica do processo de reparo subcutâneo em ratos submetidos à fotobiomodulação a laser 660nm. 2006. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2006.
- 40- CHEN, L.; SCHREMENTI, M. E.; RANZER, M. J.; WILGUS, T. A.; DIPIETRO, L. A. Blockade of Mast Cell Activation Reduces Cutaneous Scar Formation. *Mast Cells and Dermal Repair*, Chicago, v. 9, p. 1-10, 2014.

- 41-STADELMANN, W. K.; DIGENIS, A. G.; TOBIN, G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*, Louisville, v. 176, n. 2, supl. 1, p. 26-38, 1998.
- 42-LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, Miami, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007.
- 43-ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. Renovação, regeneração e reparo dos tecidos. In: _____. *Patologia: bases patológicas das doenças*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- 44-SEPHEL, G. C.; WOODWARD, S. C. Reparação, regeneração e fibrose. In: RUBIN, E. *Patologia: bases clínico patológicas da medicina*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 89-120.
- 45-CARVALHO, B. E.; SILVA, P. O. H. E; MOURA, P. A. M.; SANTOS, V. L. Z. J. O uso da *Ximenia americana L.* como cicatrizante de feridas superficiais em *Mus musculus*. *Revista Interdisciplinar: publicação da Faculdade NOVAFAPI, Teresina*, v. 2, n. 4, 2009.

4.2. Artigo 02.

Estudo da toxicidade aguda e determinação do perfil fitoquímico do extrato hidroalcoólico da ameixa-do-mato

Acute toxicity study and determination of the phytochemical profile of hydroalcoholic extract of plum of the woods

José de Castro Souza Neto Júnior¹, Lígia Reis de Moura Estevão²; Marcela Gabriela Feitosa Vieira³; Joaquim Evêncio-Neto⁴.

¹ Médico Veterinário, Doutorando da UFRPE. E-mail: netojrcastro@hotmail.com

² Médica Veterinária, PNPD/CAPES/UFRPE/PPGBA.

E-mail: ligiarne@yahoo.com.br;

³ Bióloga, Mestranda da UFRPE. E-mail: marcela.gabriela@hotmail.com.

⁴ Prof. Dr. Titular do DMFA-UFRPE. E-mail: evencioneto@pq.cnpq.br, rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

Resumo - O objetivo deste trabalho foi estudar a toxicidade aguda do extrato hidroalcoólico da *X. americana* através da dose letal (DL₅₀) e perfil fitoquímico, caracterizado por cromatografia e espectrofotometria. Foram utilizados 15 camundongos (*Mus musculus*), com 03 grupos de 05 animais, inoculados por via intraperitoneal com diluições seriadas de 300 mg/Kg⁻¹ e 2.000 mg/Kg⁻¹. No resultado toxicológico os animais apresentaram irritabilidade, vocalização e movimentos estereotipados; não houve morte. A análise fitoquímica apresentou elevada quantidade de flavonoides e taninos com ausência de alcaloides. Apresenta potencial uso fitoterápico, porém, estudos com outras vias de administração devem ser realizados para assegurar o uso.

Termos para indexação: Intoxicação, *Ximenia americana*, fitoquímica.

Abstract - The objective of this work was to study the acute toxicity of the hydroalcoholic *X. americana* by lethal dose (DL₅₀) and phytochemical profile, characterized by chromatography and spectrophotometry. 15 mice were used (*Mus musculus*), with 03 groups of 05 animals inoculated intraperitoneally with serial dilutions of 300 mg / kg-1 and 2,000 mg / kg-1. In toxicology results animals showed irritability, vocalization and stereotyped movements; there was no death. The phytochemical analysis showed high amount of flavonoids and tannins with no alkaloids. It presents potential herbal use, but studies with other routes of administration must be performed to ensure use.

Index terms: Intoxication, *Ximenia american*, phytochemical.

A *Ximenia americana* tem sido bastante utilizada em diversos tratamentos. Conhecida como ameixa-do-mato, ameixa-do-brasil, ambuí, ameixa-da-baía, é um arbusto de 3-4 metros de altura ou pequena árvore espinhosa, com casca fina, de cor avermelhada ou cinza, com textura lisa ou um pouco rugosa, apresenta folhas pequenas e simples (Figura 1). É uma planta cosmopolita tropical com ocorrência silvestre, inclusive nos tabuleiros litorâneos do nordeste do Brasil (Sacande & Vautier, 2006; Matos, 2007; *Ximenia...*, 2015)

Pesquisas sobre a constituição química da *X. americana*, em extratos aquosos e metanólicos da casca do caule e da raiz, relatam a presença de carboidratos na forma de açúcares, saponinas, glicosídeos e cardiotônicos, assim como, expressivas quantidades de flavonoides e taninos ao contrário dos alcaloides que estiveram ausentes (Ogunleye et al., 2003; James et al., 2007). A presença desses polifenóis taninos e flavonoides pode ser um grande indicativo da sua atividade anti-inflamatória, antialérgica, antibacteriana, antifúngica, assim como seus efeitos vasoprotetores (Brasileiro et al., 2008). Segundo Lima (2010) a *Ximenia americana* contribui com o processo de cicatrização pela ação antimicrobiana dos taninos.

A atividade biológica presente em muitas espécies de plantas tem sido objeto de intensa investigação científica tendo em vista sua utilização na medicina popular (HULIN et al., 1998; ESTEVÃO et al., 2013). De acordo com Von Poser e Mentz (2003), os produtos químicos vegetais podem ser divididos em dois grandes grupos: metabólitos primários (lipídeos, protídeos e glicídeos), essenciais a todos os seres vivos e os metabólitos secundários, compostos que geralmente apresentam estruturas complexas e de baixo peso molecular.

O estudo toxicológico tem a finalidade de avaliar a capacidade que as plantas medicinais, por serem naturais, têm de produzirem efeitos tóxicos ou adversos. Nesta avaliação podem surgir reações adversas úteis para informar sobre os riscos ou inseguranças no uso do vegetal. O estabelecimento da segurança, eficácia e garantia na qualidade das preparações ocorre ao estimar DL50 e outros ensaios de toxicidade, assim como, o conhecimento prévio sobre a composição química para a confirmação da presença de determinados princípios ativos (TCHAMADEU et al., 2011; VENDRUSCOLO et al., 2005).

É necessária a avaliação da relação risco/benefício do uso das plantas medicinais, através de estudos farmacodinâmicos e toxicológicos. A validação das plantas medicinais como medicamentos, eficácia e segurança por meio do conhecimento tradicional não são suficientes. (FARIAS et al., 2007).

Este estudo tem fundamental importância no estabelecimento da toxicidade aguda do extrato de *Ximenia americana*, contribuindo de forma significativa para o estabelecimento de uma concentração segura na produção do fitoterápico.

A planta foi coletada na região do Araripe - PE, onde se desenvolveu em condições naturais. A coleta ocorreu na época de estiagem, especificamente em maio de 2015. A exsicata encontra-se catalogada no Herbário da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA sob o número de registro nº 5903, coordenadas: (latitude: -7.8825, longitude: -40.0817, $\pm$ 56078).

O estudo foi realizado no Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – DMFA da Universidade Federal Rural de Pernambuco UFRPE. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal - CEUA desta instituição, sob número nº 088/2015, para análise de projetos de pesquisa. Após a eutanásia os animais foram preparados, congelados e descartados segundo as exigências dos princípios éticos para trabalhos experimentais do Conselho Nacional de Controle em Experimentação Animal – CONCEA.

Para o estudo de toxicidade aguda, foram selecionados 15 camundongos Swiss albinos (*Mus musculus*), machos, peso corporal médio de 30 g e 90 dias de idade. Os animais foram mantidos em condições controladas de iluminação (ciclo de 12 horas claro/escuro) e temperatura (22 ± 2 ° C). A toxicidade aguda foi avaliada a partir dos efeitos sobre o sistema nervoso central e periférico com estimativa da DL50. Para o estabelecimento da dose letal mediana - DL50 foi utilizada a metodologia preconizada por *Acute Toxic Class Method* (OECD, 2001) para teste de dose aguda tóxica (Guideline 423). O roteiro definido pela (OECD) estabelece quatro níveis de dose (5 mg/Kg^{-1} , 50 mg/Kg^{-1} , 300 mg/Kg^{-1} e 2.000 mg/Kg^{-1}) e o controle recebeu via intraperitoneal $0,2 \text{ mL/Kg}^{-1}$. No presente estudo, por serem conhecidas informações acerca de doses não letais para esta planta, conforme preconiza o citado guia, a dose inicial utilizada foi de 300 mg/Kg^{-1} .

Para a quantificação dos Fenóis totais e Taninos foi realizada a metodologia preconizada por Amorim et al. (2008). Os compostos fenólicos foram oxidados pelo reagente de Folin-Ciocalteu. Este último foi constituído por uma mistura de ácido fosfotúngstico e de ácido fosfomolibdídico que foi reduzido, quando da oxidação dos fenóis, numa mistura de óxidos azuis de tungstênio e de molibdênio. A cor azul produzida possuiu uma absorção máxima na proximidade dos 760 nm é proporcional à taxa de compostos fenólicos.

O estudo fitoquímico do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* em Cromatografia de Camada Delgada (CCD) revelou uma classificação química com a presença

de taninos, flavonoides e terpenoides (Figura 2). Reações para caracterização de alcaloides, esteroides, antraquinona e cumarina foram negativas para esses constituintes. A quantificação de taninos, pelo método de Folin-Ciocalteu, demonstrou através da reta de regressão linear a presença de alto teor de fenóis totais pelo ensaio espectrofotométrico, concordando com os achados de Dias (2010) e Brasileiro et al. (2008).

Constituinte do metabolismo secundário de diversas plantas os compostos fenólicos taninos e flavonoides se destacam por possuírem ação antioxidante, anti-inflamatória e cicatrizante. O tanino protege a ferida ao aumentar a espessura da crosta, favorece a hemostasia ao precipitar proteínas e possui ação antimicrobiana, enquanto os flavonoides agem como antioxidantes e apresentam ação anti-inflamatória, regenerativa, antimicrobiana e moduladora do sistema imune (Mello & Santos, 2004; Fernandes Junior et al., 2006; Lima et al., 2014). A determinação da quantidade de fenóis totais do extrato de *X. americana* é de fundamental importância uma vez que é atribuído a estes compostos fenólicos, principalmente taninos e flavonoides os efeitos antioxidantes (Chung et al., 1998; Pieta, 2000; Tung et al., 2007).

A realização do teste de toxicidade em camundongos revelou que na dosagem de 300mg/kg, foram observados reações como auto limpeza, escalada, irritabilidade, vocalização e movimentos estereotipados. Não foram evidenciados sinais de agressividade ou agitação excessiva. A resposta ao toque foi reduzida a partir dos 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. Não houve morte. Resultados semelhantes foram observados por Brasileiro et al. (2008), discordando na ausência de agressividade. Os animais que receberam a dose de 2000 mg/kg manifestaram inicialmente comportamentos estimulantes como agitação, autolimpeza e escalada. A partir de 15 minutos de administração notou-se uma diminuição da resposta ao toque e aumento da sonolência que se intensificou até o final da observação. Em nível de sistema nervoso autônomo os animais apresentaram piloereção acentuada e, no 4º dia de observação, foram notados sinais de palidez e agitação do grupo.

A toxicidade aguda oral do extrato hidroalcoólico de *X. americana* é relativamente baixa, considerando que não houve sinal de toxicidade sistêmica a ponto de comprometer a saúde geral ou mesmo levar os animais a óbito. O perfil fitoquímico demonstra que o extrato possui considerável reserva de flavonoides e taninos, o que demonstra significativo potencial fitoterápico. Porém, faz-se necessário aprofundar o estudo para avaliar a citotoxicidade e a toxicidade crônica.

Referências:

- AMORIM, E. L. C.; NASCIMENTO, J. E.; MONTEIRO, J. M.; PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S.; ARAÚJO, T. A. S.; ALBUQUERQUE, U. P. A simple and accurate procedure for the determination of tannin and flavonoid levels and some application in ethnobotany and ethnopharmacology. **Ecosystem Function and Community**, Recife, v. 2, n. 1, p. 88-94, 2008.
- CHUNG, K. T.; WONG, T. Y.; HUANG, Y. W.; LIN, Y. Tannins and human health: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Memphis, v. 38, p. 421-464, 1998.
- 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 *Ximenia americana* L (Olacaceae)**. 2010. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2010.
- ESTEVÃO, 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 terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Recife, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.
- FERNANDES JUNIOR, A.; LOPES, M. M. R.; COLOMBARI, V.; MONTEIRO, A. C. M.; VIEIRA, Eliane Passarelli. Atividade antimicrobiana de própolis de *Apis mellifera* obtidas em três regiões do Brasil. **Ciência rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 294-297, jan./fev., 2006.
- HULIN, V.; MATHOT, A. G.; MAFART, P.; DUFOSSÉ, L. - Les propriétés antimicrobiennes des huiles essentielles et composés d'arômes. **Sciences des Aliments**, v.18 p.563-582, 1998.
- 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.
- MELLO, J. P. C.; SANTOS, S. C. Taninos. In: SIMÕES, C. M. de O; SCHENCKEL, E. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFSC, 2004. p. 615-657.
- OGUNLEYE, D. S.; IBITOYE, S. F. Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, Sagamu, v. 2, p. 239-241, 2003.
- PIETA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, Segrate, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000.
- SACANDE, M.; VAUTIER, H. *Ximenia americana*. **Forest & Landscape**, Copenhagen, v. 112, p. 1-2, 2006.
- TCHAMADEU, M.C.; DZEUFLET, P.D.D.; NANA, P.; KOUAMBOU, N. C. C.; NGUEGUIM T. F.; ALLARD, J.; BLAES, S. N. R.; ZAPFACK, L.; GIROLAMI, J.P.; TACK, I.; KAMTCHOUING, P.; DIMO, T. Acute and sub-chronic oral toxicity studies of an

aqueous stem bark extract of *Pterocarpus soyauxii* Taub (Papilionaceae) in rodents. *J Ethnopharmacol.* 2011;133(2):329-35. DOI: 10.1016/j.jep.2010.09.035.

TUNG, Y. T.; WU, J. H.; KUO, Y. H.; CHANG, S. T. Antioxidant activities of natural phenolic compounds from *Acacia confusa* bark. **Bioresouse Technology**, Taipei, v. 98, p. 1120-1123, 2007.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Porto Alegre, v. 15, n. 4, p. 361-372, 2005.

VON POSER, G. L.; MENTZ, L. A. Diversidade biológica e sistema de classificação. In: SIMÕES, C. M. O.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. Porto Alegre, Florianopolis: UFRGS, UFSC, 2003.

Figura 1 – Folha, caule e fruto de *Ximenia americana*.



Fonte: FAUNA..., [2015].

Figura 2 - Prospecção fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana*

Classe química	Técnica de revelação	Extrato Hidroalcoólico
Taninos	Cloreto Férrico	+
Alcalóides	Dragendorff	-
Flavonóides	NP-PEG/Cloreto de Alumínio/Sulfato cérico	+
Terpenóides	Lieberman. n/Anisaldeído	+
Esteróides	Lieberman/Anisaldeído	-
Antraquinona	Hidróxido de Potássio	-
Cumarina	Hidróxido de Potássio	-

4.3. Artigo 03.

Cicatrização de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme de extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato

José de Castro Souza Neto Júnior¹, Lígia Reis de Moura Estevão²; Joaquim Evêncio-Neto³

1. Médico Veterinário, Doutorando da UFRPE. E-mail: netojrcastro@hotmail.com

2. Médica Veterinária, Bolsista do PNPd/CAPES/UFRPE/PPGBA. E-mail: ligiarne@yahoo.com.br;

3. Prof. Dr. Titular do DMFA-UFRPE. E-mail: evencioneto@pq.cnpq.br, rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife-PE.

Resumo – O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial de cicatrização do extrato hidroalcoólico de *X. americana* a 10% através da contração da ferida, quantificação de fibroblastos, fibras colágenas e vasos sanguíneos. Foram utilizados 60 ratos *Wistar*, machos, com peso médio de 270g, distribuídos em 03 grupos: Grupo Tratado (n=20) feridas tratadas com extrato hidroalcoólico de *X. americana* aplicado em base Lanette a 10%, Grupo Padrão (n=20) feridas tratadas apenas com base Lanette e Grupo Controle (n=20), feridas não tratadas. Foram produzidas duas feridas em cada animal e tratadas por até 21 dias, segundo cada grupo. As feridas foram analisadas macroscopicamente e seus fragmentos coletados para análises morfológicas e morfométricas nos dias 4, 7, 14 e 21 de PO. A análise dos resultados mostrou que o extrato possui elevada quantidade de flavonoides e taninos com ausência de alcaloides. A análise morfométrica mostrou diferença significativa para o número de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e contração epitelial nas feridas dos animais do grupo tratado. Conclui-se o creme à base de *Ximenia americana* contribui para acelerar o processo de cicatrização de feridas cutâneas.

Termo para indexação: bioensaios, extratos vegetais, pele, *Ximênia americana*

Healing of skin wounds in rats treated with cream hidroalcoólico extract of plum field

Abstract - The objective of this study was to evaluate the healing potential of the hydroalcoholic extract of *X. American* 10% by wound contraction, quantification of fibroblasts, collagen fibers and blood vessels. A total of 60 male Wistar rats, with average weight of 270g, divided into 03 groups: treated group (n = 20) wound tradadas with hydroalcoholic *X. American* applied in Lanette base 10% Standard Group (n = 20) wounds treated with base Lanette and control group (n = 20), untreated wounds. Produced were two wounds in each animal, and treated for up to 21 days, according to each group. The wounds were examined macroscopically, fragments collected for morphological and morphometric analyzes on days 4, 7, 14 and 21 postoperatively. The results showed that the extract has a high amount of flavonoids and tannins with no alkaloid. The morphometric analysis showed significant differences in the number of fibroblasts, collagen fibers, blood vessels and epithelial contraction in the wounds of animals treated. It follows the *Ximenia americana* based cream contributes to accelerate the healing process of cutaneous wounds.

Index terms: bioassays, plant extracts, skin, *Ximenia americana*

Introdução

A *Ximenia americana* tem sido bastante utilizada em diversos tratamentos. Conhecida como ameixa-do-mato, ameixeira-do-brasil, ameixa-do-brasil, ambuí, ameixa-da-baía, é um arbusto de 3-4 metros de altura ou pequena árvore espinhosa, com casca fina, de cor avermelhada ou cinza, com textura lisa ou um pouco rugosa, apresenta folhas pequenas e simples. Os frutos são em forma de drupas comestíveis. É uma planta cosmopolita tropical com ocorrência silvestre, inclusive nos tabuleiros litorâneos do nordeste do Brasil (Sacande & Vautier, 2006; Matos, 2007; *Ximenia...*, 2015). Diversos trabalhos relatam as propriedades terapêuticas desta planta. Suas partes como casca, caule, flor, folha e fruto são muito utilizadas na medicina popular, as quais recebem diversos preparos de acordo com a especificidade do tratamento. A pulverização da casca é recomendada para acelerar o processo de cicatrização além de anti-inflamatório, infecção de pele, depurativo, combate a lepra, malária, moluscicida regulador menstrual e em perturbações gástricas, hemorroidas e diarreias com sangue (Veras & Moraes, 2004; Moraes et al., 2005).

Em pesquisas experimentais atividades cicatrizantes com cremes de casca e folhas foram observadas por Brasileiro et al. (2008) e Pryanka (2010) em ratos. Atividades

antitumorais foram relatadas por Voss et al. (2006). Asres et al. (2000) afirmam que o extrato da casca do caule de *X. americana* tem atividade antiviral contra imunodeficiência humana vírus tipo (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2). Apresenta atividades antimicrobianas contra *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* (Koné et al., 2004), *Staphylococcus aureus* (Omer & Elnina, 2003) e antifúngicas contra *Candida albicans* (Koné et al., 2004).

O reparo de feridas cutâneas é imprescindível à vida e quanto mais rápido a resolução ocorrer, menor será o tempo de exposição do organismo a uma série de patógenos (Sperandio, 2009). Em geral o processo de cicatrização segue um padrão, podendo ser dividido em três fases: inflamatória, fibroblástica e fase de remodelamento (Balbino et al. 2005; Herson et al., 2008). Considerado um processo dinâmico de fenômenos bioquímicos e fisiológicos, a cicatrização se desenvolve através de eventos celulares e moleculares, que interagem de forma coordenada para assegurar a restauração e a constituição celular (Perez & Gonzalez, 1999; Maquart & Moonboisse, 2014). A fase inflamatória tem início imediatamente após a lesão e consta de uma resposta vascular (hemostasia) e uma resposta celular, com a diferenciação, proliferação e migração de células para recuperação tecidual (Rubin et al., 2006; Aarabi et al., 2007).

A fase fibroblástica tem início por volta do quarto dia após a lesão e vai até o final da segunda semana. Pode ser dividida em quatro etapas fundamentais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Durante esta fase ocorre à migração e a proliferação de fibroblastos, ao mesmo tempo em que é realizada a síntese de novos componentes da matriz extracelular (Sephel & Woodward, 2006; Campos et al., 2008). A neovascularização 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 et al., 1981).

A última fase do processo de cicatrização é a fase de remodelação, que pode ocorrer por meses ou até anos (Candido, 2001; Rodrigues et al., 2001). Nesta fase as células inflamatórias agudas e crônicas reduzem gradualmente e cessam a angiogênese e a fibroplasia. É também nesse período que se constata o equilíbrio entre a síntese e a degradação de colágeno, sendo que esta remodelação é responsável pelo aumento da força tênsil do tecido cicatricial (Bosqueiro et al., 1999; Candido, 2001; Rodrigues et al., 2001).

Baseando-se em resultados positivos com *Ximenia americana* em vários modelos de cicatrização, e visando ao estudo de uma manipulação de creme em base e concentração suficiente para favorecer o processo de reparação tecidual este trabalho teve o objetivo de avaliar o potencial de cicatrização do creme de extrato de *Ximenia americana* a 10%.

Material e Métodos

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado (DIC), dividido em parcelas compostas por 03 tratamentos: (GTX – animais com feridas tratadas com creme contendo *Ximenia americana* a 10% (n=20); GP –animais com feridas tratadas com creme base (n=20); GC – animais com feridas não tratadas (n=20)), avaliados nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Foram utilizados 15 repetições para cada período, sendo 5 animais por grupo.

Foram utilizados 60 ratos *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*), machos, com peso corporal de 270 ± 20 g e 60 dias de idade, provenientes do Biotério do DMFA da UFRPE. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, temperatura de 22 °C recebendo água e ração *ad libitum* e distribuídos em 03 grupos: Grupo Tratado com *Ximenia* (GTX), Grupo Padrão (GP) e Grupo Controle (GC) com 20 animais cada.

A planta foi coletada na região do Araripe - PE, onde se desenvolveu em condições naturais. A coleta ocorreu na época de estiagem, especificamente em maio de 2015. A exsicata encontra-se catalogada no Herbário da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA sob o número de registro nº 5903, coordenadas: (latitude: -7.8825, longitude: -40.0817, ± 56078).

O estudo foi realizado no Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – DMFA da Universidade Federal Rural de Pernambuco UFRPE e Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal - CEUA desta instituição, sob número nº 088/2015, para análise de projetos de pesquisa. Após a eutanásia os animais foram preparados, congelados e descartados segundo as exigências dos princípios éticos para trabalhos experimentais do Conselho Nacional de Controle em Experimentação Animal – CONCEA.

Foi produzido um extrato hidroalcoólico de *Ximenia americana* (EHXA) a partir de casca a lenho. Os galhos foram triturados em moinho elétrico com peneira fina de 1 milímetro. O pó resultante foi pesado e sua massa foi adicionada a solução hidroalcoólica a 70% na proporção de 1:3 do pó, em seguida acondicionado em frasco âmbar, fechado para minimizar a evaporação (Krychak-Furtado, 2006). Após 24h o material foi colocado em rota-evaporizador para separação de fases e a obtenção do extrato, a quantificação dos Fenóis

totais e Taninos foi realizada utilizando a metodologia preconizada por Amorim et al. (2008).. O extrato de *Ximenia americana* foi adicionado à base Lanette® para produção de um creme aniônico a 10%.

Os animais foram anestesiados com anestesia dissociativa, utilizando cloridrato de xilazina a 2% e cloridrato de quetamina a 10% administrado por via intramuscular nas doses de 3mg/kg⁻¹ e 10mg/kg⁻¹ respectivamente, conforme Andrade (2002). Após avaliação clínica os animais foram colocados em posição dorsoventral e utilizado clorexidina a 2% como antiséptico procedeu-se à tricotomia torácica látero-lateral. Em cada animal foram realizadas duas feridas cirúrgicas, antímero direito e esquerdo, com o auxílio de *punch* dermatológico de 0,8 cm de diâmetro, de pele e tela subcutânea, ficando exposta a fáscia muscular adjacente.

Conforme cada grupo, as feridas receberam tratamento imediatamente após a cirurgia, conforme metodologia: grupo tratado (GTX) aplicação tópica diária do creme Lanette com *Ximenia* a 10%; o grupo padrão recebeu a base do creme Lanette (GP) e grupo controle (GC) não recebeu aplicação. As lesões foram analisadas, e mensuradas nos sentidos latero-lateral e craniocaudal nos dias 0, 4, 7 e 14 dias de pós-operatório (PO) utilizando um paquímetro digital milimetrado (*King Tools*). Os dados obtidos foram utilizados para o cálculo da área a partir da equação $A = \pi.R.r$, onde “A” é a área, “R” o raio maior e “r” o raio menor da ferida. A partir da variação entre a área inicial e a área final da ferida foi possível calcular o índice de contração da lesão, expresso em percentual, conforme a equação matemática:

$$100 \times (A_o - A_i) \div A_o$$

Onde A_o é a área inicial da ferida (dia da cirurgia) e A_i é a área da ferida no término de cada grupo 4, 7 e 14 dias de PO conforme Estevão et al, 2013.

Fragmentos para análise histológica foram coletados nos dias 4, 7, 14 e 21 de PO. O material coletado foi imediatamente fixado em formol a 10% permanecendo por 24 horas. Após esses procedimentos, os fragmentos foram desidratados em concentrações crescentes álcool etílico, 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 micrometros (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, conforme metodologia de Junqueira e Carneiro (2013). Em sequência, os cortes foram submetidos à técnica de coloração pela hematoxilina-eosina (HE) e tricrômio de Masson (TM) para análise morfológica e morfométrica.

A densidade de colágeno (V_v colágeno) refere-se à fração de área ocupada pelas fibras colágenas dentro do respectivo espaço referência, ou seja, da área total da secção, para a aplicação deste método as secções foram coradas com tricrômio de Masson que coram as fibras em azul. Para a estimativa de (V_v) um sistema teste quadrático foi sobreposto sobre o espaço referência. Foi então contado o número total de pontos sobre a região de interesse (fibras colágenas) (P_{int}) e o número total de pontos sobre o espaço referência (P_{ref}), conforme equação a baixo (Kamp et al., 2009).

$$V_{V_{Colágeno}} := \frac{\sum P_{int}}{\sum P_{ref}}$$

Os dados foram analisados estatisticamente a partir das variáveis: densidade de fibras colágenas, quantidade de vasos sanguíneos e fibroblastos. Inicialmente foi realizada uma análise exploratória com o objetivo verificar a distribuição de frequências para as variáveis categóricas e medidas descritivas para as variáveis numéricas. Cada variável foi analisada dentro de cada dia e entre os dias, compararam-se os grupos (GTX, GP e GC) através dos testes não paramétricos *Kruskal-Wallis* entre cada variável e entre os dias 4, 7, 14 e 21. Nos casos em que ocorreram diferenças entre os grupos ou entre os dias foi aplicado o teste *Mann-Whitney*. Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de 5%, conforme Field (2013). As análises estatísticas foram realizadas através do *software Statistical Package for the Social Sciences - SPSS 20®*.

Resultados e Discussão

O estudo fitoquímico revelou a presença de taninos, flavonoides e terpenoides, concordando com os achados de Dias (2010) e Brasileiro et al. (2008).

As bases de cremes são comumente indicadas para incorporações de extratos nas mais variadas aplicabilidades, dentre estas a base aniônica Lanette, que é uma das mais antigas e usadas, elaborada a partir do creme Lanette (álcool cetosteárilico e cetil estearil sulfato de sódio). É preferida por conferir significativa estabilidade ao produto (D'Leon, 2001). Considerando o interesse médico/cosmético o creme não pode ser irritante, não deve se degradar facilmente, deve ser compatível com os princípios ativos e aditivos especiais (Carmini & Jorge, 1989). A escolha da base a ser utilizada na formulação depende da influência do fármaco sobre a consistência ou outras propriedades da base, assim como, da estabilidade do fármaco na base (Ansel et al., 2000).

Pelos achados de Brasileiro (2008), ao estudar novas formas farmacêuticas semissólidas para *Ximenia americana*, o extrato hidroacoólico não se estabiliza em base para

pomada, apesar de manter o odor e a cor castanho-escuro característico do extrato. Já as preparações à base de creme Lanette, utilizadas neste experimento, apresentaram-se com aspecto homogêneo durante todo o estudo de estabilidade, mantendo o mesmo odor e cor característicos.

Ao avaliar a evolução da repitelização observou-se que o grupo (GTX) apresentou significativo aumento no grau de contração nos dias 7 e 14 PO, em relação aos grupos (GP, GC) (Figura 1). Estes achados concordam com os de Priyanka (2010), ao utilizar extrato de *X. americana* a 5% em feridas de ratos e discordam de Marinho et al. (2013) que afirmaram não haver favorecimento na contração de feridas cutâneas em caprinos após o uso de *Ximenia* a 10%.

Na reparação do tecido conjuntivo ocorre a formação do tecido de granulação, com proliferação endotelial e de fibroblastos (Sarandy, 2007). A neovascularização, importante no processo de proliferação, tem início com a formação capilar resultante da liberação de fatores angiogênicos secretados pelos macrófagos que estimulam a proliferação de células endoteliais dos vasos sanguíneos. Esta neovascularização da região ocorre paralelamente com o processo de fibroplasia é essencial neste estágio, porque, permite a troca de gases e nutrição das células metabolicamente ativas (Balbino et al., 2005).

Os resultados demonstraram significativo aumento de fibroblastos (Figura 2) e vasos sanguíneos (Figura 2) no grupo tratado ($p < 0,05$) quando comparado com os grupos GP e GC. Concordam com os resultados Singer & Clark (1999), que afirmaram existir a partir do 4° dia de evolução da ferida uma maior proliferação de fibroblastos e brotamento de novos capilares. A quantidade de fibroblastos foi reduzida em todos os grupos nos dias 14 e 21 PO, concordando com os relatos de Stadelmann et al. (1998), que afirmaram existir maior proliferação de fibroblastos no 7° dia de pós-operatório, que surgem a partir do segundo e terceiro dia de início do processo de cicatrização.

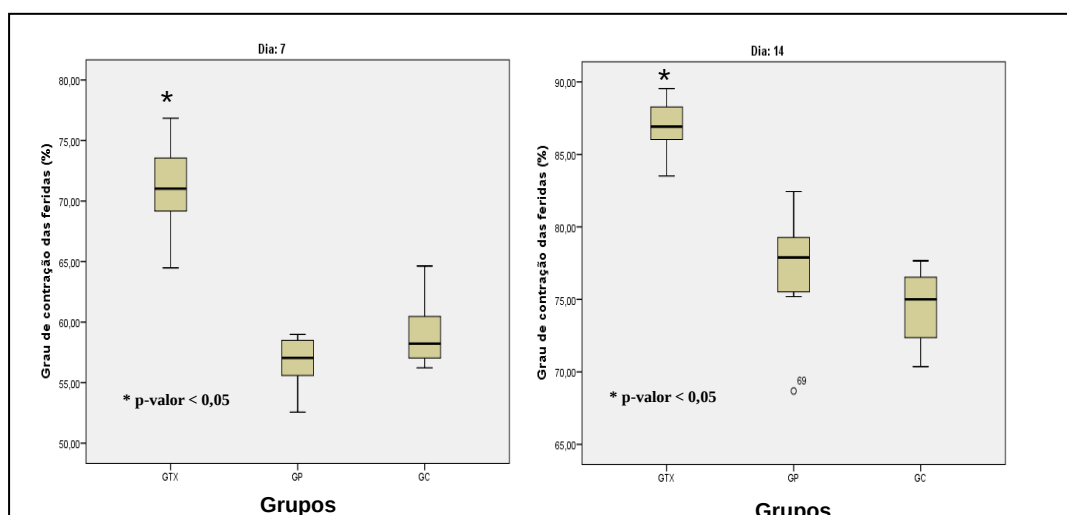


Figura 1. Gráficos do grau de contração dos grupos tratado com *Ximenia* (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4 e 7 de pós-operatório, ($p < 0,05$; Mann-Whitney).

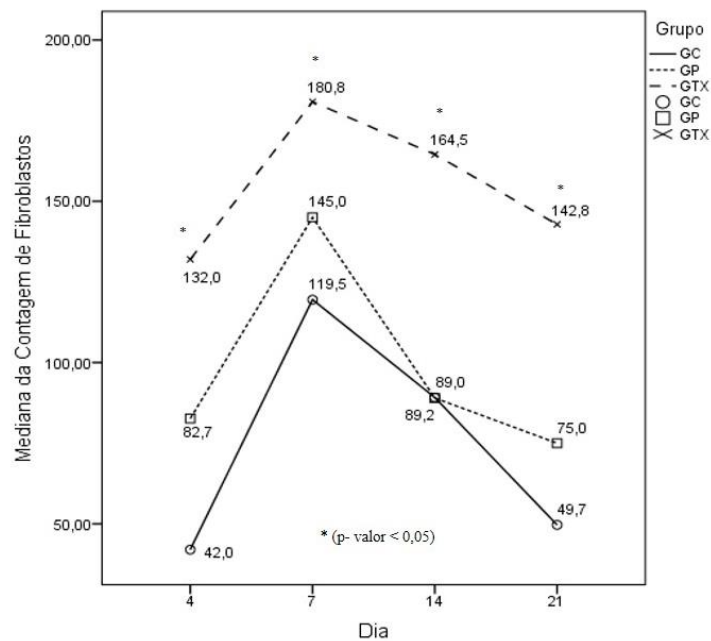


Figura 2. Gráfico da quantificação mediana de fibroblastos nos grupos tratado com *Ximenia* (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Observar significativa diferença em quantidade de fibroblastos do grupo tratado com *Ximenia* (GTX) ($p < 0,05$; Mann-Whitney), quando comparado com os grupos padrão (GP) e grupo controle (GC).

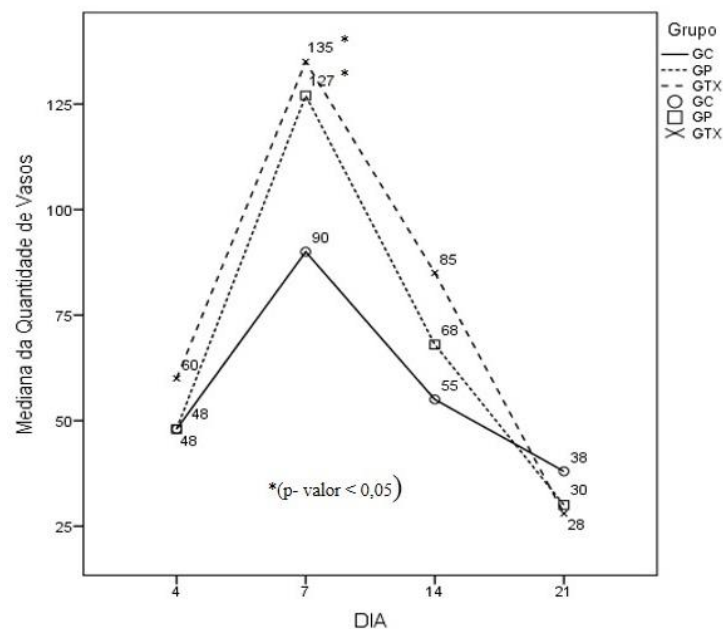


Figura 3. Gráfico da quantidade mediana de vasos sanguíneos nos grupos controle (GC), padrão (GP) e tratado com *Ximenia* (GTX), nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Observar significativa diferença em quantidade de vasos do grupo tratado com *Ximenia* (GTX) ($p < 0,05$), quando comparado com os grupos (GP; GC), no mesmo período, destaque para o dia 7 quando comparado com cada um dos demais dias ($p < 0,05$; Mann-Whitney).

No presente estudo foi observada expressiva diferença na densidade e disposição das fibras colágenas do grupo tratado com *Ximenia* em relação aos grupos padrão e controle (Figuras 4 e 5), com significativo aumento na quantidade das fibras nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório (PO), ($p < 0,05$), corroborando com os resultados encontrados por Carvalho et al. (2009) ao utilizar o extrato aquoso de *X. americana* a 20% em feridas de camundongos. Achados semelhantes encontrou Brasileiro et al. (2008) ao afirmar que existe maior deposição extracelular de colágeno na ferida cutânea de rato tratada com creme de *X. americana*, acelerando o processo cicatricial. Em conformidade com as afirmações de Moura et al. (2014), a collagenização de uma ferida representa um dos fatores mais significativos para a recuperação dérmica após a agressão. A quantidade de colágeno da ferida aumenta ao passar dos dias. Por volta de duas semanas as fibras predominam no meio extracelular.

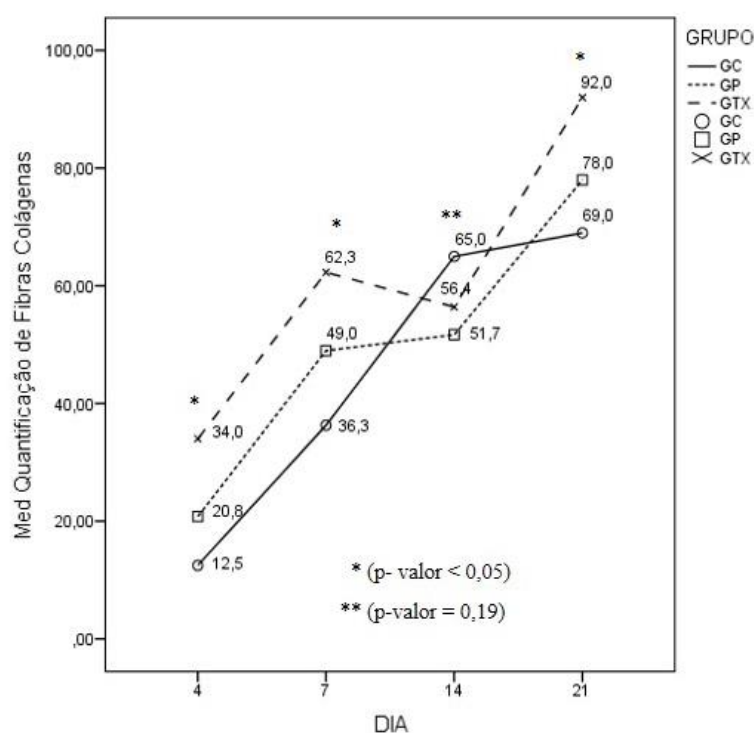


Figura 4. Gráfico da quantificação mediana de fibras colágenas nos grupos tratado com *Ximenia* (GTX), grupo padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4, 7, 14 e 21 de pós-operatório. Observar significativa diferença em quantidade de fibras colágenas do grupo tratado com *Ximenia* (GTX) ($p < 0,05$), quando comparado com os grupos padrão (GP) e grupo controle (GC), nos dias 4, 7 e 21 de pós operatório, no dia 14 a diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,19$; Mann-Whitney).

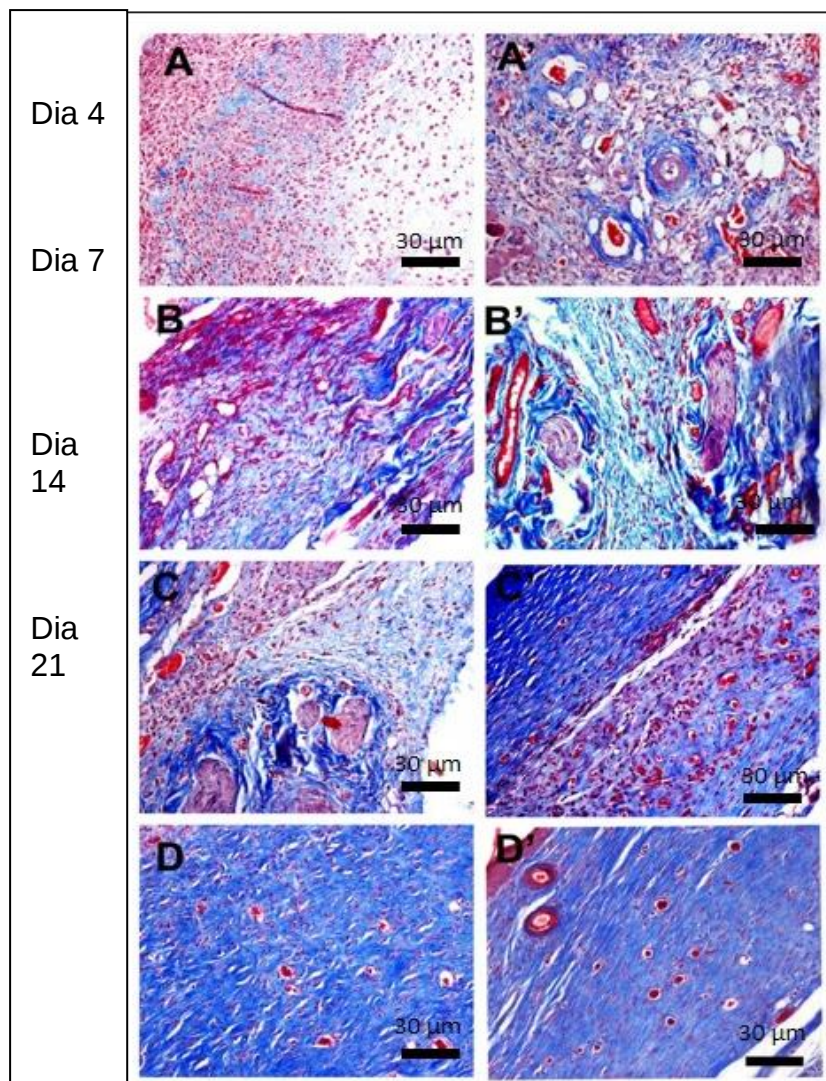


Figura 5. Fotomicrografia de feridas cutâneas do grupo controle (GC) (A, B, C, D) e grupo tratado com *X. americana* a 10% (GTX) (A',B',C',D') nos dias 4, 7,14 e 21 respectivamente de pós-operatório. Observar nos tecidos (A e B) menor quantidade de fibras colágenas e vasos sanguíneos quando comparados com os tecidos (A' e B'), nos tecidos (C e D) observar menor quantidade de vasos e organização das fibras colágenas quando comparados com (C' e D'). Coloração tricrômio de Masson.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos conclui-se que o creme à base de extrato hidroalcoólico de casca e lenho de *Ximenia americana* a 10% possui satisfatória capacidade cicatrizante, em feridas cutâneas de ratos. A propriedade de modular o processo inflamatório, estimular a multiplicação de células e demais elementos necessários a aceleração do processo cicatricial, pode estar relacionada a presença dos seus constituintes químicos como taninos e flavonoides, o que faz desta planta uma potencial fonte de matéria para produção de fitoterápicos

Referências

- AARABI, S.; LONGAKER, M. T.; GURTNER, G. C. Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. **PLOS Medicine**, Stanford, n. 4, p. 234, 2007.
- AMORIM, E. L. C.; NASCIMENTO, J. E.; MONTEIRO, J. M.; PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S.; ARAÚJO, T. A. S.; ALBUQUERQUE, U. P. A simple and accurate procedure for the determination of tannin and flavonoid levels and some application in ethnobotany and ethnopharmacology. **Ecosystem Function and Community**, Recife, v. 2, n. 1, p. 88-94, 2008.
- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2002.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.
- BOCHNER, R.; FISZON, J. T.; ASSIS, M. A.; AVELAR, K. E. S. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v. 14, n. 3, p. 537-547, 2012.
- BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R. C.; BAJAY, H. M. **Manual de tratamento de feridas**. Campinas: UNICAMP, 1999.
- BRASILEIRO, M. T.; EGITO, A. A. do; LIMA, J. G. de; RANDAU, K. P.; PEREIRA, G. C.; ROLIM NETO, P. J. *Ximenia americana* L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. **Fitoterapia**, Recife, v. 89, n. 2, p. 164-167, 2008.
- BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Ecosystem Function and Community**, Baltimore, v. 117, supl. 7, p. 12S-34S, 2006.
- BUSILACCHI, A.; GIGANTE, A.; MATTIOLI-BELMONTE, M.; MANZOTTI, S.; MUZZARELLI, R.A. Chitosan stabilizes platelet growth factors and modulates stem cell differentiation toward tissue regeneration. **Carbohydrate Olymers**, Ancona, v. 98, p. 665-676, 2013.
- CAMPOS, A. C.; GROTH, A. K.; BRANCO, A. B. Assessment and nutritional aspects of wound healing. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 11, n. 3, p. 281-288, maio 2008.
- CANDIDO, L. C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: SENAC, 2001.
- CARNEIRO, F. M.; SILVA, M. J. P. D.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: Sociedade, Saberes e Práticas Educacionais**, Iporá, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

CARVALHO, B. E.; SILVA, P. O. H. E.; MOURA, P. A. M.; SANTOS, V. L. Z. J. O uso da *Ximenia americana* L. como cicatrizante de feridas superficiais em *Mus musculus*. **Revista Interdisciplinar**: publicação da Faculdade NOVAFAP, Teresina, v. 2, n. 4, 2009.

CHUNG, K. T.; WONG, T. Y.; HUANG, Y. W.; LIN, Y. Tannins and human health: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Memphis, v. 38, p. 421-464, 1998.

CORTE, T.W.F. Desenvolvimento e avaliação da eficácia de emulsões cosméticas na xerose senil. Tese (Doutorado em Biomédica) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Programa de Pós graduação em Gerontologia Médica. Porto Alegre, 2006.

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 *Ximenia americana* L (Olacaceae)**. 2010. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2010.

ESTEVÃO, 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 terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, Recife, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.

FERNANDES JUNIOR, A.; LOPES, M. M. R.; COLOMBARI, V.; MONTEIRO, A. C. M.; VIEIRA, Eliane Passarelli. Atividade antimicrobiana de própolis de *Apis mellifera* obtidas em três regiões do Brasil. **Ciência rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 294-297, jan./fev., 2006.

FERREIRA, A. S.; BARBIERI, C. H.; MAZZER, N.; CAMPOS, A. D.; MENDONÇA, A. C. Measurement of healing area using planimetry after applying low-intensity ultrasound to the skin of rats. **Revista Brasileira Fisioterapia**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 5, p. 351-358, 2008.

FIELD, Andy P. **Discovering statistics using IBM SPSS statistics**: and sex and drugs and rock'n'roll. 4 ed. Los Angeles: Sage, 2013.

GOVINDRAJAN, R.; KUMAR, B.; VIJAYKUMAR, M.; PUSHPANGADAN, P. Ethnopharmacological approaches to wound healing-exploring medicinal plants of India. **Journal of Ethnopharmacology**, Addis Ababa, v. 114, p. 103–113, 2007.

HERSON, M. R.; KAMAMOTO, F.; FERREIRA, M. C. Cicatrização de feridas. In: GAMA-RODRIGUES, J. J.; MACHADO, M. C. C. R.; RASSLAN, S. (Ed.). **Clínica Cirúrgica**. Barueri, SP: Manole, 2008. cap. 9, p. 121-129.

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**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular**: uma introdução à patologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

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

KRYCHAK-FURTADO, S. **Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do Paraná: testes in vitro e in vivo**. 2006. 147f. Tese (Doutorado em Agronomia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

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.

LIMA, C. R.; PAES, J. B.; LIMA, V. L. A.; DELGADO, M. F. F.; LIMA, R. A. Potencialidade dos extratos tânicos de três espécies florestais no curtimento de peles caprinas. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, Curitiba, v. 18, n. 11, p. 1192-1197, 2014.

LEITE, S. N. **Fototerapia como estímulo à cicatrização de úlceras cutâneas em ratos frente ao estresse oxidativo experimental**. 2014. 126 f. Tese (Doutorado em Interunidades em Bioengenharia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, p. 393-410, 2003.

MAQUART, F. X.; MONBOISSE, J. C. Extracellular matrix and wound healing. **Pathologie Biologie**, Reims, v. 22, n. 1, p. 1-15, 2014.

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.

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.

MELLO, J. P. C.; SANTOS, S. C. Taninos. In: SIMÕES, C. M. de O; SCHENCKEL, E. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFSC, 2004. p. 615-657.

MORAIS, S. M. et al. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n. 2, p. 169-177, abr./jun. 2005.

MOURA, L. I. F.; DIAS, A. M. A.; SUESCA, E.; CASADIEGOS, S.; LEAL, E. C.; FONTANILLA, M. R.; CARVALHO, L.; SOUSA, H. C.; CARVALHO, E. Neurotensin - loaded collagen dressings reduce inflammation and improve wound healing in diabetic mice. **Biochimica et Biophysica Acta**, Coimbra, v. 1842, p. 32-43, 2014.

NURDEN, A. T.; NURDEN, P.; SANCHEZ, M.; ANDIA, I. Platelets and wound healing, **Fort Biocience**, Pessac, v. 13, p. 3532-3548, 1 maio 2008.

OGUNLEYE, D. S.; IBITOYE; TROP, S. F. Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. **Journal of Pharmmaceutical Research**, Sagamu, v. 2, n. 2, p. 239-241, 2003.

PEREZ, A. J. L.; GONZALEZ, G. Z. Experiência clínica em abdominoplastia. **Cirurgia Plástica**, Balneário Camboriú, v. 9, n. 3, p. 112-119, 1999.

PIETA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, Segrate, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000.

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

RODRIGUES, F. R. et al. Curativos em cirurgia. In: MARQUES, R. G. **Cirurgia: instrumental e fundamentos técnicos**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001. p. 359-374.

RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. **Patologia: bases clínicopatológicas da Medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SACANDE, M.; VAUTIER, H. *Ximenia americana*. **Forest & Landscape**, Copenhagen, v. 112, p. 1-2, 2006.

SARANDY, M. M. **Avaliação do efeito cicatrizante do extrato de repolho (*Brassica oleracea* var. *capitata*) em ratos wistar**. 2007. 49 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.

SEPHEL, G. C.; WOODWARD, S. C. Reparação, regeneração e fibrose. In: RUBIN, E. **Patologia: bases clinico patológicas da medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 89-120.

SILVA, M. L.; PAMPLONA, H. O.; SANCHES, F. B. **A feira do ver-o-peso: Organização Espacial e Circuito Inferior da Economia**. ENG. Porto Alegre: [s. n.], 2010.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmácia**, Florianópolis, v. 18, n. 4, p. 618-626, 2008.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. **New England Journal of Medicine**, New York, v. 341, p. 738-746, 1999.

SPERANDIO, F. F. **Avaliação da resposta tecidual em excisões realizadas no dorso de ratos submetida à terapia fotodinâmica com a utilização de corante azul de metileno**. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

STADELMANN, W. K.; DIGENIS, A. G.; TOBIN, G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. **The American Journal of Surgery**, Louisville, v. 176, n. 2, supl. 1, p. 26-38, 1998.

TELLER, P.; WHITE, T. K. The physiology of wound healing: injury through maturation. **Perioperative Nursing Clinics**, Atlanta, v. 6, p. 159-170, 2011.

TILLMANN, M. T.; FELIX, S. R.; MUNDSTOK, C. P.; MUCILLO, G. B.; FERNANDES, C. G.; NOBRE, M. O. Tratamento e manejo de feridas cutâneas em cães e gatos: revisão de literatura. **Nosso Clínico**, Pelotas, n. 103, p. 12-19, jan./fev. 2015.

TUNG, Y. T.; WU, J. H.; KUO, Y. H.; CHANG, S. T. Antioxidant activities of natural phenolic compounds from *Acacia confusa* bark. **Bioresouse Technology**, Taipei, v. 98, p. 1120-1123, 2007.

VARGAS, N. R. C.; CEOLIN, T.; SOUZA, A. D. Z. D.; MENDIETA, M. D. C.; CEOLIN, S.; HECK, R. M. Plantas medicinais utilizadas na cicatrização de feridas por agricultores da região sul do RS. **Revista de Pesquisa: cuidado é fundamental**, Pelotas, v. 6, n. 2, p. 550-560, 2014.

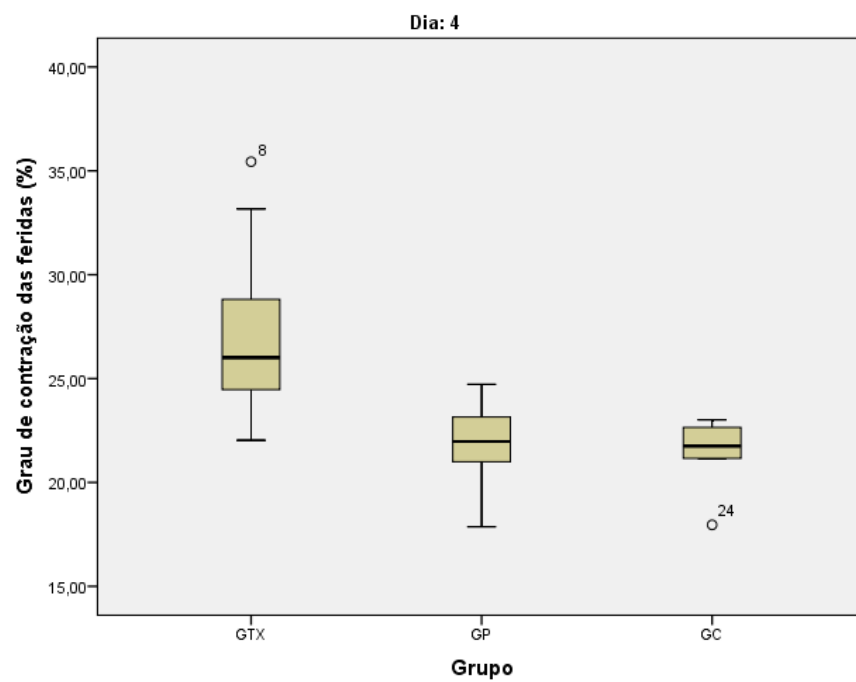
VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Porto Alegre, v. 15, n. 4, p. 361-372, 2005.

VERAS, A. O. M.; MORAIS, S. M. Análise dos constituintes químicos de *Ximenia americana* LINN. In: SEMANA UNIVERSITÁRIA, 9. ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ, 13., 2004, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: UECE, 2004.

XIMENIA americana. 2007. In: WIKIPEDIA. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Ximenia_americana&oldid=43781015>. Acesso em: 12 jan. 2016.

APÊNDICE A – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DAS FERIDAS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Report ^a						
Grau de contração das feridas (%)						
Grupo Tratado com	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GTX	10	27,14	4,24942	26,01	22,03	35,44
GP	10	21,554	2,23286	21,975	17,87	24,72
GC	6	21,3817	1,80594	21,755	17,96	23,01
Total	26	23,6627	4,10023	22,83	17,87	35,44
a. Dia = 4						



TESTE KRUSKAL GRAU DE CONTRAÇÃO TODOS OS GRUPOS

Test Statistics^{a,b,c}

	Grau de contração das feridas (%)
Chi-Square	13,349
df	2
Asymp. Sig.	,001

a. Dia = 4

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Grupo

Há diferença entre os grupos

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	9,000
Wilcoxon W	64,000
Z	-3,100
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^c

a. Dia = 4

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

Há diferença entre os grupos

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	23,000
Z	-3,037
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^c

a. Dia = 4

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

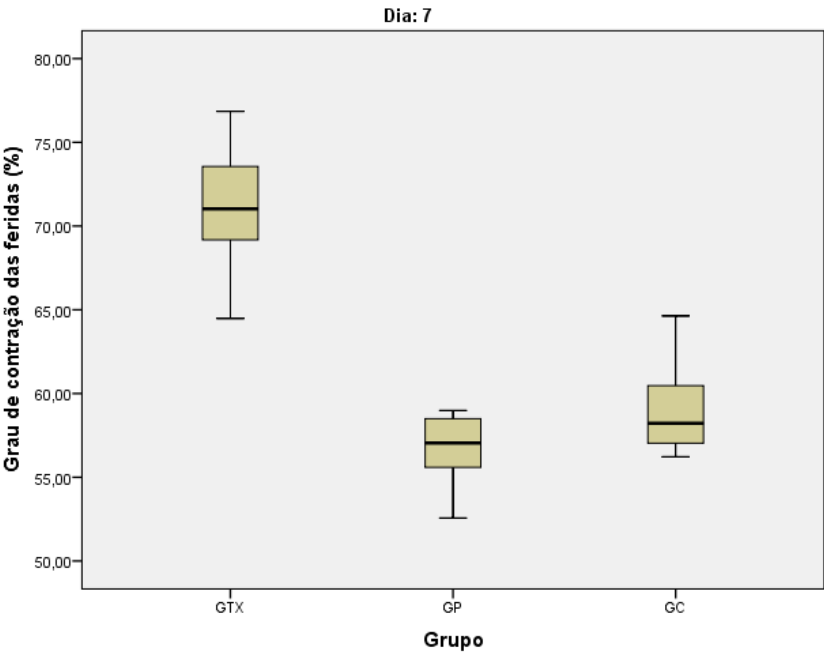
	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	27,000
Wilcoxon W	48,000
Z	-,326
Asymp. Sig. (2-tailed)	,745
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,792 ^c

a. Dia = 4

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE B – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DAS FERIDAS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO



Kruskal

Test Statistics^{a,b,c}

	Grau de contração das feridas (%)
Chi-Square	18,449
Df	2
Asymp. Sig.	,000

- a. Dia = 7
- b. Kruskal Wallis Test
- c. Grouping Variable: Grupo

Há diferença entre os grupos

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,780
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Dia = 7

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	22,000
Z	-3,145
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Dia = 7

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	15,000
Wilcoxon W	70,000
Z	-1,627
Asymp. Sig. (2-tailed)	,104
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,118 ^c

a. Dia = 7

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

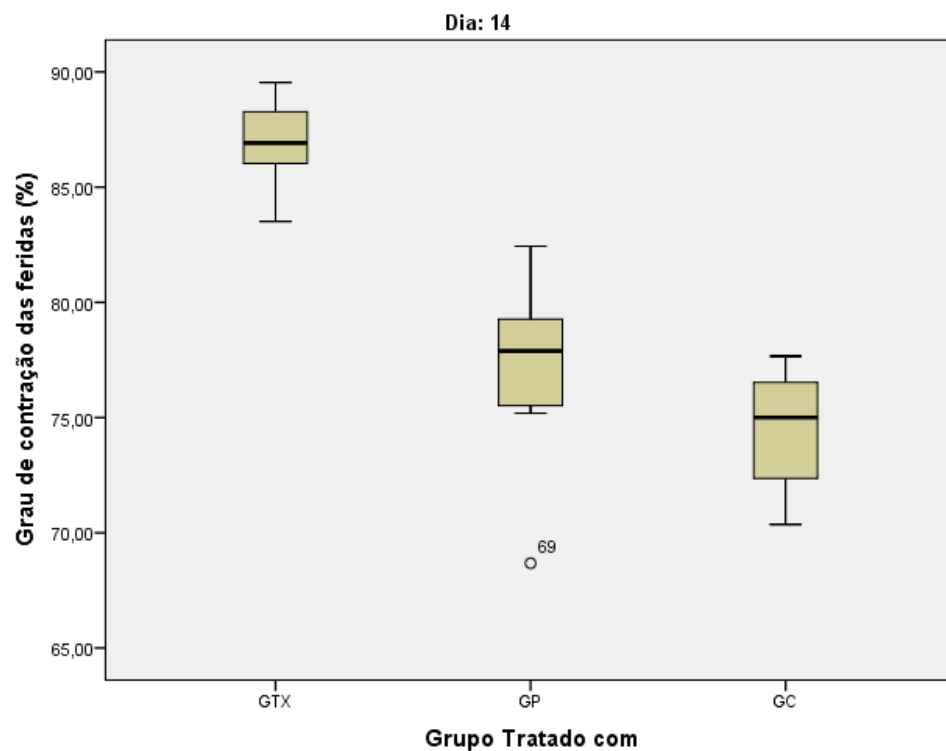
APÊNDICE C – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DAS FERIDAS NO 14^º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Report^a

Grau de contração das feridas (%)

Grupo Tratado com	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GTX	10	87,0120	1,88124	86,9200	83,51	89,54
GP	10	77,4530	3,80682	77,8950	68,68	82,44
GC	6	74,4867	2,86307	75,0050	70,36	77,66
Total	26	80,4450	6,12226	79,2000	68,68	89,54

a. Dia = 14



Existem diferenças entre os grupos?

Test Statistics^{a,b,c}

	Grau de contração das feridas (%)
Chi-Square	19,102
df	2
Asymp. Sig.	,000

a. Dia = 14

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Grupo

Há diferença entre os grupos;

GTC x GP**Test Statistics^{a,b}**

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,780
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Dia = 14

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GTX x GC**Test Statistics^{a,b}**

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-3,256
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Dia = 14

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	13,000
Wilcoxon W	34,000
Z	-1,845
Asymp. Sig. (2-tailed)	,065
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,073 ^c

a. Dia = 14

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

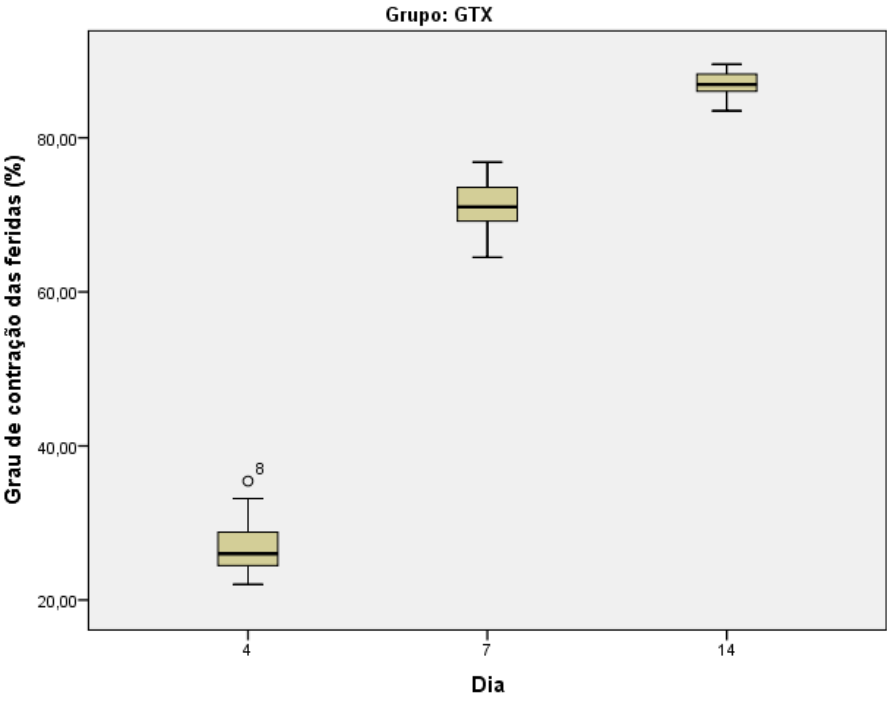
**APÊNDICE D – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DO GRUPO
TRATADO COM *XIMENIA* (GTX) NO PERÍODO**

Report^a

Grau de contração das feridas (%)

Dia	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	27,1400	10	4,24942	26,0100	22,03	35,44
7	71,0770	10	4,08588	71,0250	64,48	76,85
14	87,0120	10	1,88124	86,9200	83,51	89,54
Total	61,7430	30	25,98060	71,0250	22,03	89,54

a. Grupo = GTX



Test Statistics^{a,b,c}

	Grau de contração das feridas (%)
Chi-Square	25,806
Df	2
Asymp. Sig.	,000

a. Grupo = GTX
b. Kruskal Wallis Test
c. Grouping Variable: Dia

Há diferença entre os dias

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,780
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,780
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

7 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,780
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

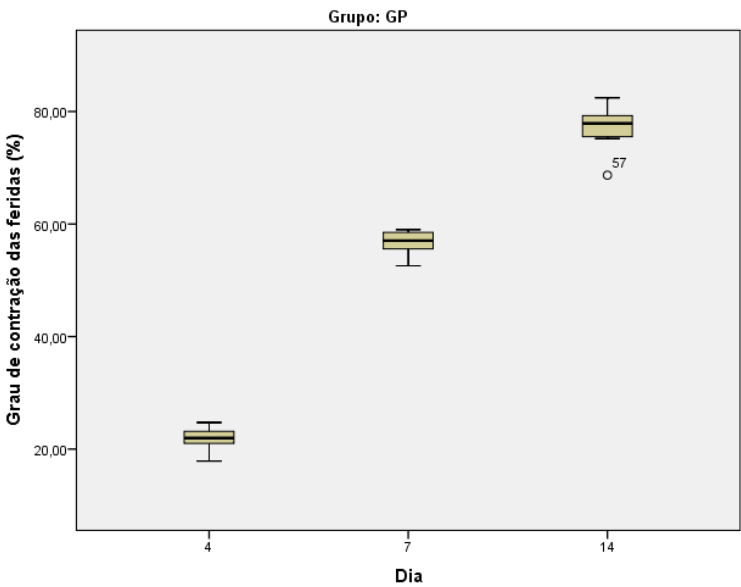
APÊNDICE E – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO

Report^a

Grau de contração das feridas (%)

Dia	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	21,5540	10	2,23286	21,9750	17,87	24,72
7	56,7480	10	1,99679	57,0450	52,57	58,99
14	77,4530	10	3,80682	77,8950	68,68	82,44
Total	51,9183	30	23,62389	57,0450	17,87	82,44

a. Grupo = GP



Test Statistics^{a,b,c}

	Grau de contração das feridas (%)
Chi-Square	25,812
Df	2
Asymp. Sig.	,000

a. Grupo = GP

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Dia

Há diferença entre os dias

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,781
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,781
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

7 X 14

Test Statistics^{a,b}

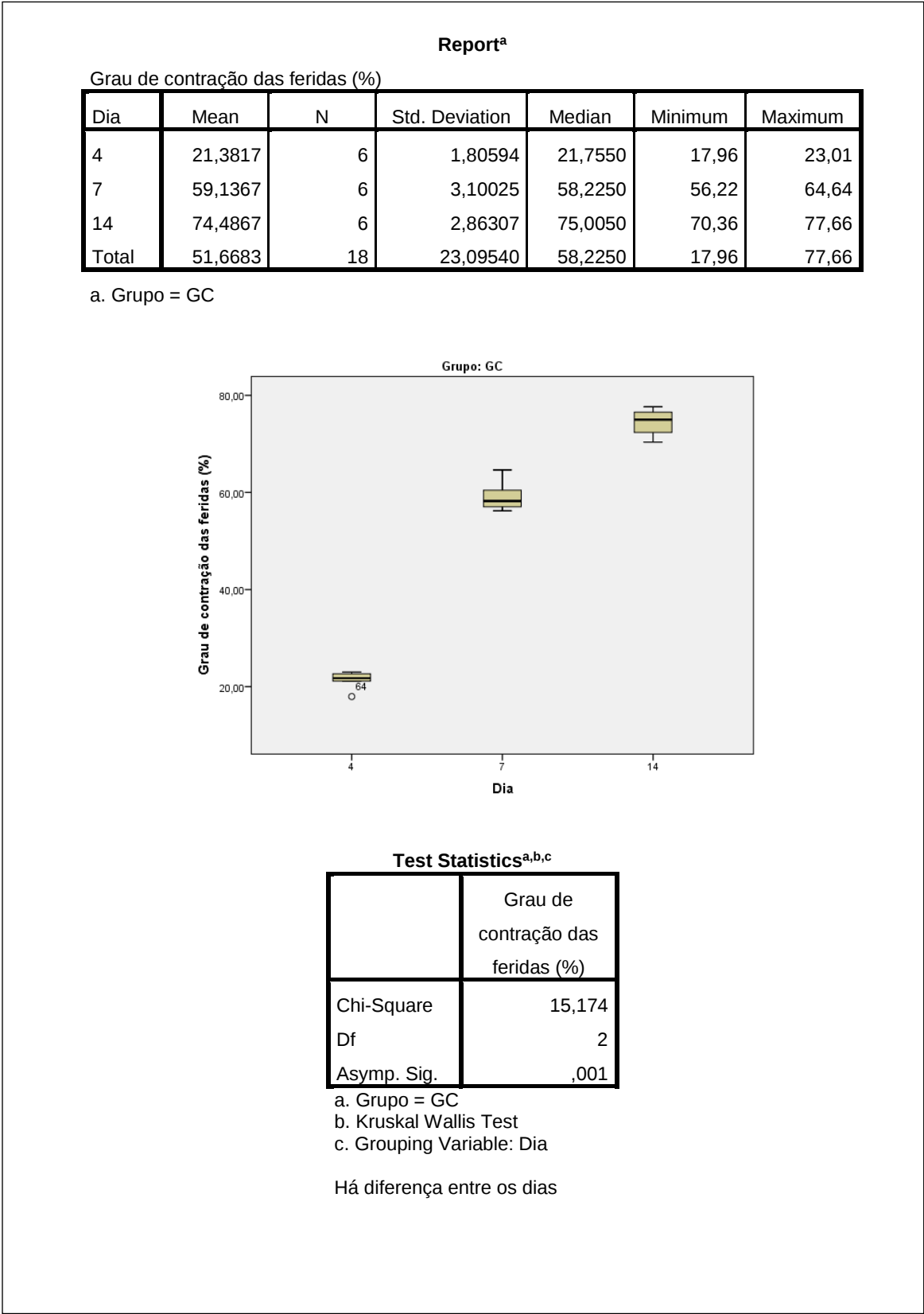
	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	55,000
Z	-3,780
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE F – DADOS ESTATÍSTICOS DO GRAU DE CONTRAÇÃO DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO



4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,882
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

7 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Grau de contração das feridas (%)
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

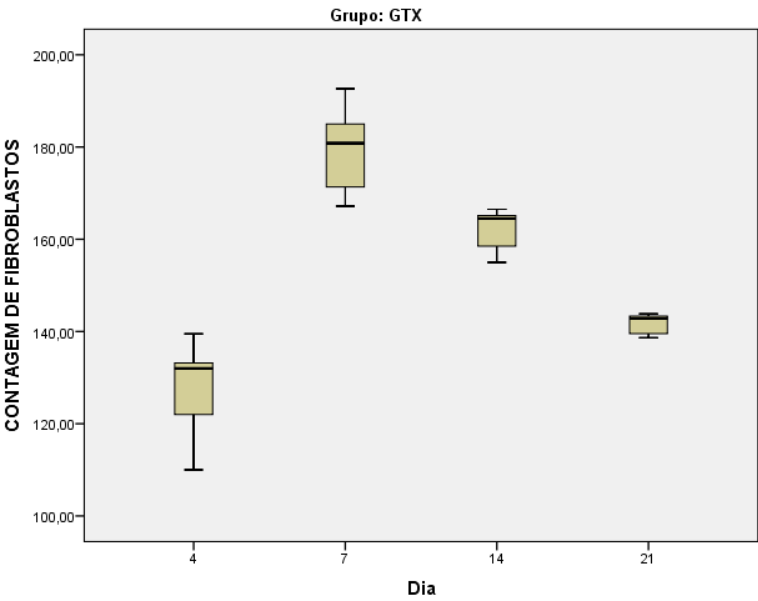
APÊNDICE G – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Report^a

CONTAGEM DE FIBROBLASTOS

Dia	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	127,3320	11,53955	132,0000	110,00	139,50
7	5	179,3960	10,29775	180,8300	167,16	192,66
14	5	161,9320	4,94248	164,5000	155,00	166,50
21	5	141,6400	2,36203	142,8300	138,66	143,83
Total	20	152,5750	21,63740	149,4150	110,00	192,66

a. Grupo = GTX



Há diferença entre os grupos?

Test Statistics^{a,b,c}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	10,549
Df	2
Asymp. Sig.	,005

a. Dia = 4

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Grupo

Tem diferenças entre os grupos.

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Dia = 4

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 4

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 4

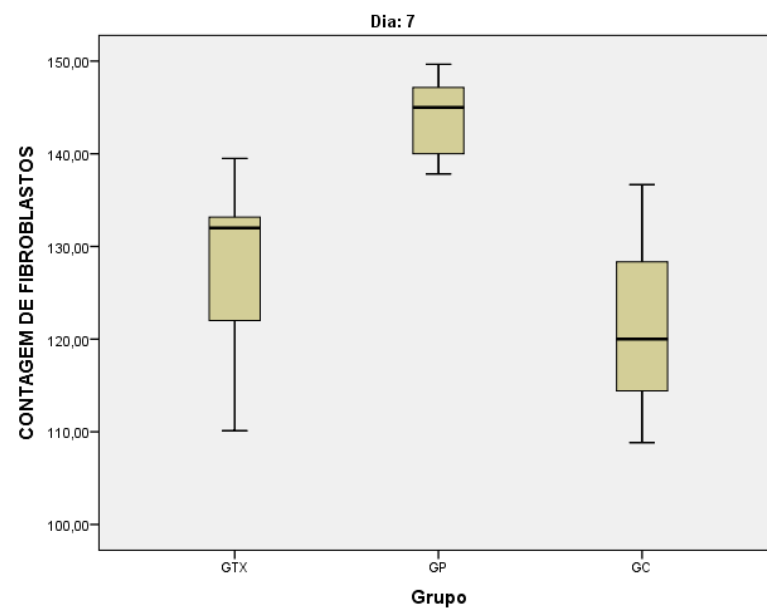
b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE H – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Report ^a						
CONTAGEM DE FIBROBLASTOS						
Grupo	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GTX	5	127,3540	11,49827	132,0000	110,11	139,50
GP	5	143,9300	4,92609	145,0000	137,83	149,66
GC	3	121,8333	14,01025	120,0000	108,83	136,67
Total	13	132,4554	13,37105	136,6700	108,83	149,66

a. Dia = 7



HÁ diferenças entre os grupos?

Test Statistics^{a,b,c}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	8,026
Df	2
Asymp. Sig.	,018

a. Dia = 7

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Grupo

Há diferenças entre os grupos

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	16,000
Z	-2,402
Asymp. Sig. (2-tailed)	,016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,016 ^c

a. Dia = 7

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	11,000
Z	-,745
Asymp. Sig. (2-tailed)	,456
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,571 ^c

a. Dia = 7

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 7

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

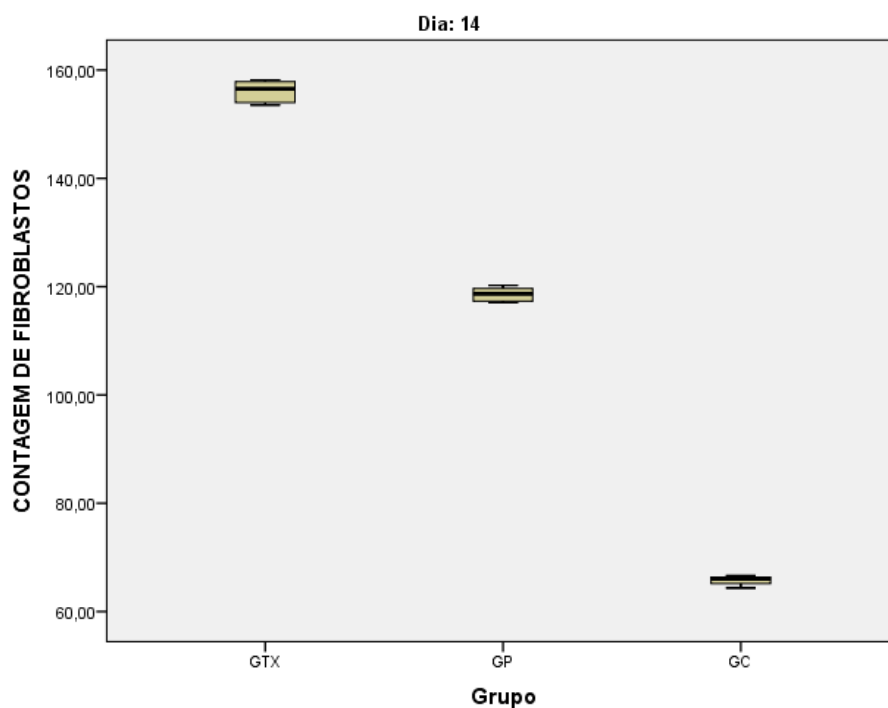
APÊNDICE I – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO 14^o DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Report^a

CONTAGEM DE FIBROBLASTOS

Grupo	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GTX	5	156,0200	2,15366	156,5400	153,53	158,16
GP	5	118,5780	1,41031	118,6700	117,00	120,23
GC	3	65,6700	1,19954	66,0000	64,34	66,67
Total	13	120,7692	35,79368	119,6600	64,34	158,16

a. Dia = 14



Há diferença entre os grupos?

Test Statistics^{a,b,c}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	10,549
Df	2
Asymp. Sig.	,005

a. Dia = 14

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Grupo

Há diferença entre os grupos.

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Dia = 14

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 14

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 14

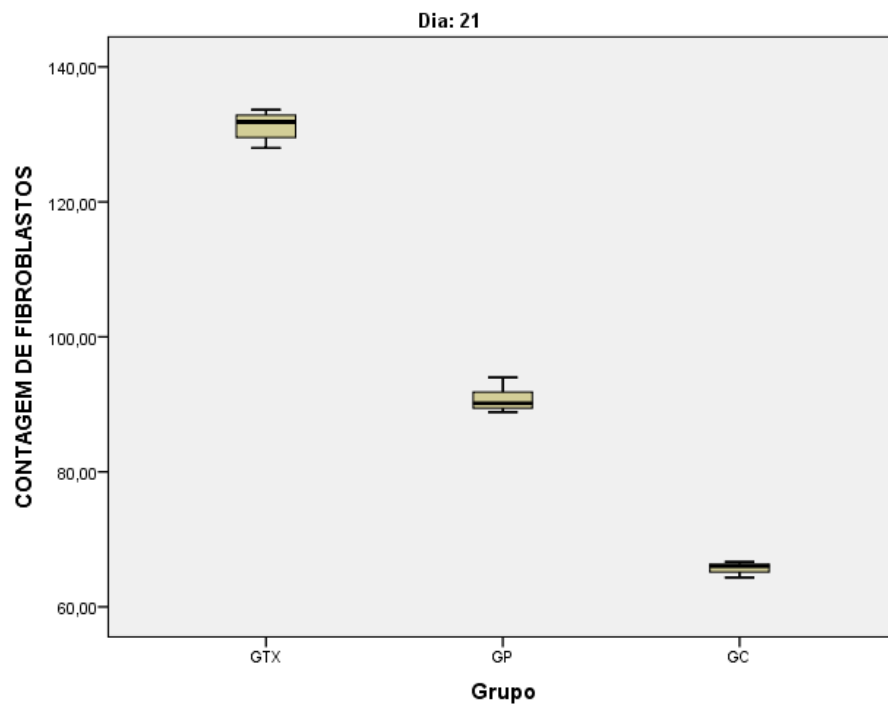
b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE J – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS NO DIA 21

Report ^a						
CONTAGEM DE FIBROBLASTOS						
Grupo	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GTX	5	131,1740	2,34864	131,8300	128,00	133,66
GP	5	90,8520	2,08446	90,1600	88,83	94,00
GC	3	65,6700	1,19954	66,0000	64,34	66,67
Total	13	100,5492	27,15936	91,8200	64,34	133,66

a. Dia = 21



Há diferença entre os grupos?

Test Statistics ^{a,b,c}	
	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	10,549
Df	2
Asymp. Sig.	,005

a. Dia = 21

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Grupo

Há diferença entre os grupos.

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Dia = 21

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 21

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. Dia = 21

b. Grouping Variable: Grupo

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE K – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS DO GRUPO TRATADO COM XIMENIA (GTX) NO PERÍODO

Contagem de Fibroblastos do grupo GTX (comparado entre os dias)

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

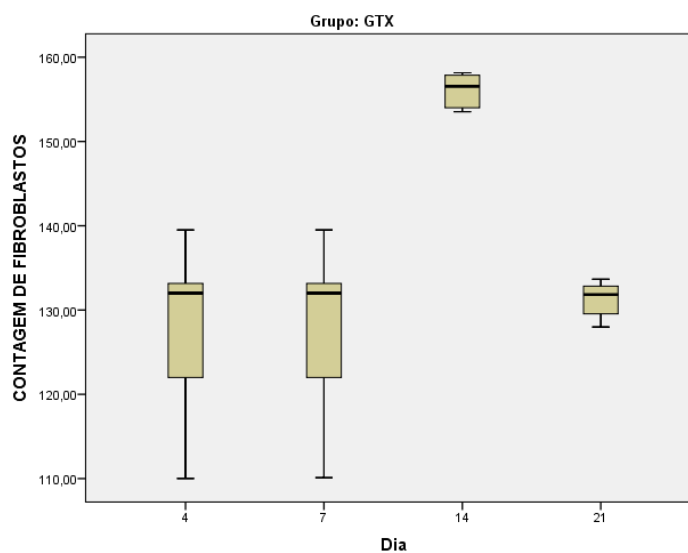
Report^a

CONTAGEM DE FIBROBLASTOS

Dia	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	127,3320	11,53955	132,0000	110,00	139,50
7	5	127,3540	11,49827	132,0000	110,11	139,50
14	5	156,0200	2,15366	156,5400	153,53	158,16
21	5	131,1740	2,34864	131,8300	128,00	133,66
Total	20	135,4700	14,44841	132,9950	110,00	158,16

a. Grupo = GTX

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Teste de Comparação entre os grupos

Test Statistics^{a,b,c}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	10,758
Df	3
Asymp. Sig.	,013

a. Grupo = GTX

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Dia

Há diferença entre os grupos.

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	12,000
Wilcoxon W	27,000
Z	-,106
Asymp. Sig. (2-tailed)	,916
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

Não há diferença

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 21**Test Statistics^{a,b}**

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	12,000
Wilcoxon W	27,000
Z	-,104
Asymp. Sig. (2-tailed)	,917
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

7 x 14**Test Statistics^{a,b}**

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

Há diferença

7 x 21**Test Statistics^{a,b}**

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	12,000
Wilcoxon W	27,000
Z	-,104
Asymp. Sig. (2-tailed)	,917
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GTX

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE L – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO

Report^a

CONTAGEM DE FIBROBLASTOS

Dia	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	79,3980	5,51884	82,6600	71,33	84,17
7	5	143,9300	4,92609	145,0000	137,83	149,66
14	5	118,5780	1,41031	118,6700	117,00	120,23
21	5	90,8520	2,08446	90,1600	88,83	94,00
Total	20	108,1895	25,97413	105,5000	71,33	149,66

a. Grupo = GP

Tests of Normality^a

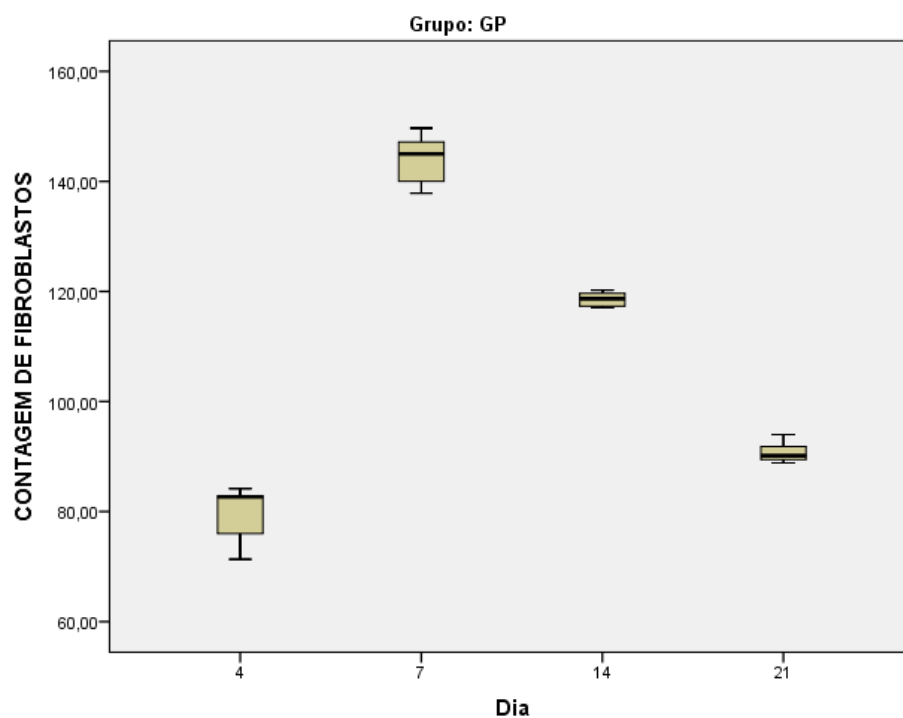
	Dia	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CONTAGEM DE FIBROBLASTOS	4	,323	5	,097	,851	5	,198
	7	,188	5	,200*	,948	5	,720
	14	,212	5	,200*	,923	5	,546
	21	,230	5	,200*	,924	5	,559

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Grupo = GP

b. Lilliefors Significance Correction

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Teste de Comparação entre os grupos

Test Statistics ^{a,b,c}	
	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	17,857
Df	3
Asymp. Sig.	,000

a. Grupo = GP

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Dia

Há diferença entre os grupos.

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

Há diferença

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. Grupo = GP

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE M – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE FIBROBLASTOS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

Report^a

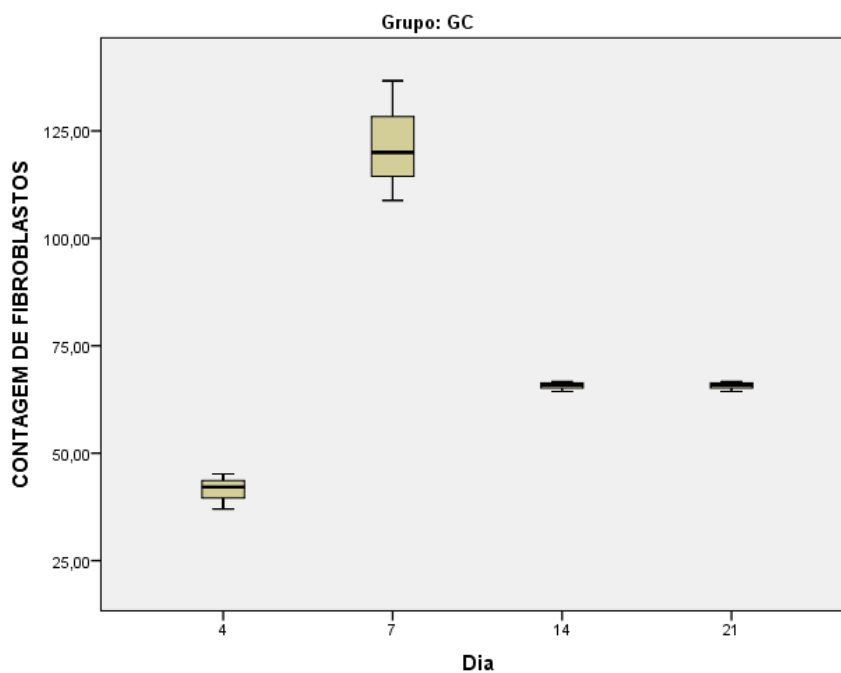
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos.

CONTAGEM DE FIBROBLASTOS

Dia	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	3	41,4300	4,12847	42,1200	37,00	45,17
7	3	121,8333	14,01025	120,0000	108,83	136,67
14	3	65,6700	1,19954	66,0000	64,34	66,67
21	3	65,6700	1,19954	66,0000	64,34	66,67
Total	12	73,6508	31,46974	66,0000	37,00	136,67

a. Grupo = GC

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Comparação entre os grupos

Test Statistics^{a,b,c}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Chi-Square	9,445
df	3
Asymp. Sig.	,024

a. Grupo = GC

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: Dia

Tem diferenças.

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

Não há diferença

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTOS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	CONTAGEM DE FIBROBLASTO S
Mann-Whitney U	4,500
Wilcoxon W	10,500
Z	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^c

a. Grupo = GC

b. Grouping Variable: Dia

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE N – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos.

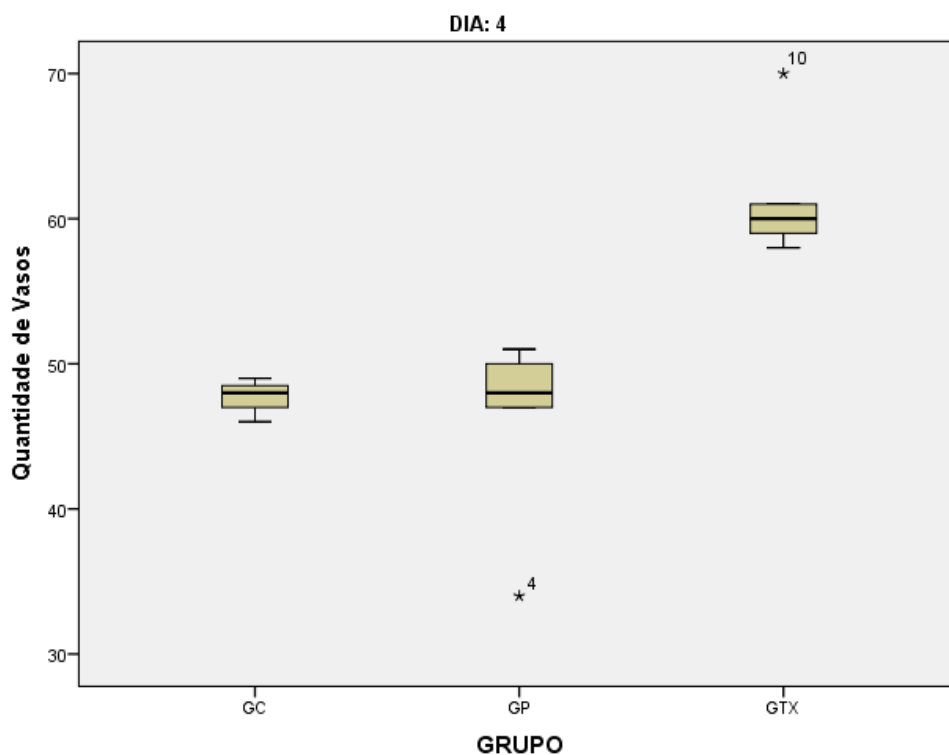
Report^a

Quantidade de Vasos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	47,67	1,528	48,00	46	49
GP	5	46,00	6,892	48,00	34	51
GTX	5	61,60	4,827	60,00	58	70
Total	13	52,38	9,051	50,00	34	70

a. DIA = 4

Violação de normalidade (p-valor < 0,05)



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	8,630
df	2
Asymp. Sig.	,013

a. DIA = 4

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença estatística nos grupos (p-valor < 0,013)

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença estatística.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	6,500
Wilcoxon W	12,500
Z	-,300
Asymp. Sig. (2-tailed)	,764
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,786 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Não há diferença (p-valor > 0,05)

APÊNDICE O – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 7º DIA DE PÓS-OPERTÓRIO

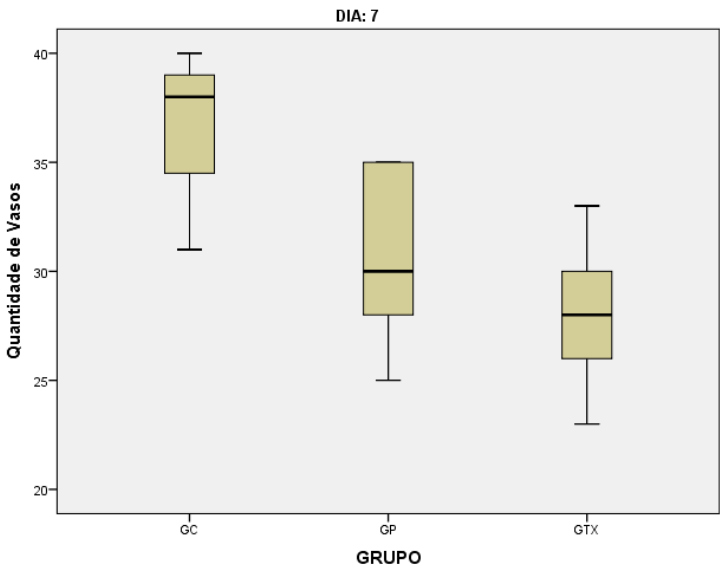
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos.

Report^a

Quantidade de Vasos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	36,33	4,726	38,00	31	40
GP	5	30,60	4,393	30,00	25	35
GTX	5	28,00	3,808	28,00	23	33
Total	13	30,92	5,090	30,00	23	40

a. DIA = 7



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	4,813
df	2
Asymp. Sig.	,090

a. DIA = 7

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Não há diferença estatística (p-valor > 0,09)

APÊNDICE P – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 14^o DIA DE PÓS OPERATÓRIO

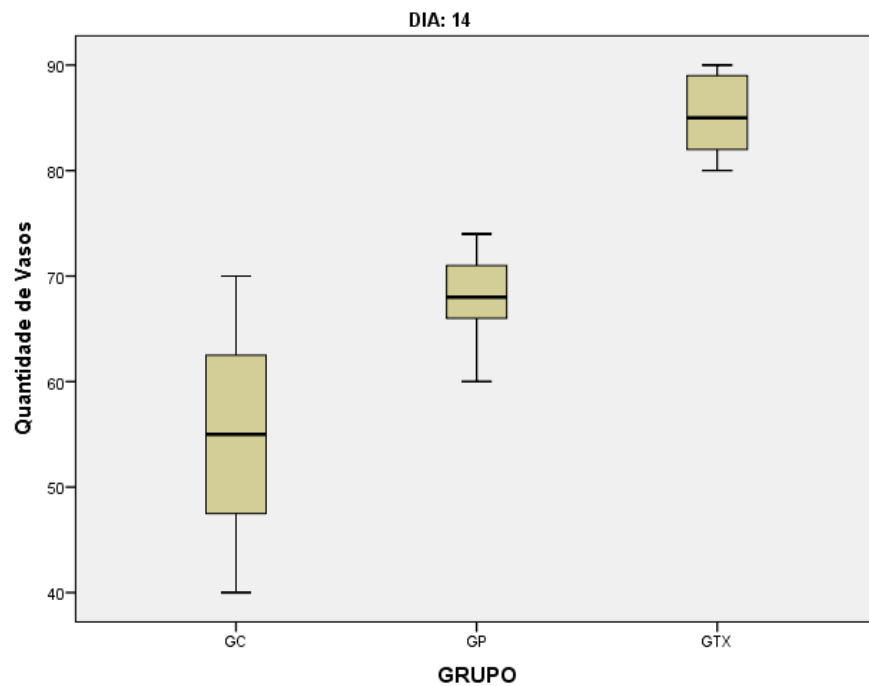
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos.

Report^a

Quantidade de Vasos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	55,00	15,000	55,00	40	70
GP	5	67,80	5,310	68,00	60	74
GTX	5	85,20	4,324	85,00	80	90
Total	13	71,54	14,321	71,00	40	90

a. DIA = 14



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	9,284
df	2
Asymp. Sig.	,010

a. DIA = 14

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença entre os grupos (p-valor <0,05).

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. DIA = 14

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 14

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	9,000
Z	-1,342
Asymp. Sig. (2-tailed)	,180
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,250 ^c

a. DIA = 14

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE Q – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS NO 21º DE PÓS-OPERATÓRIO

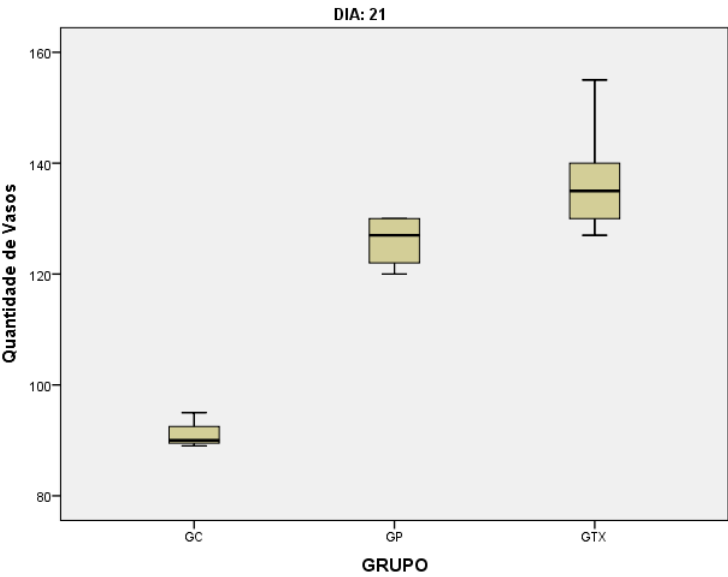
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos.

Report^a

Quantidade de Vasos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	91,33	3,215	90,00	89	95
GP	5	125,80	4,604	127,00	120	130
GTX	5	137,40	11,014	135,00	127	155
Total	13	122,31	19,725	127,00	89	155

a. DIA = 21



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	8,684
df	2
Asymp. Sig.	,013

a. DIA = 21
b. Kruskal Wallis Test
c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença significativa (p-valor < 0,05) entre os grupos.

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	3,500
Wilcoxon W	18,500
Z	-1,909
Asymp. Sig. (2-tailed)	,056
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,056 ^c

a. DIA = 21

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 21

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,249
Asymp. Sig. (2-tailed)	,024
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 21

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença entre estes dois grupos (p-valor < 0,05).

APÊNDICE R – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS DO GRUPO TRATADO COM XIMENIA (GTX) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

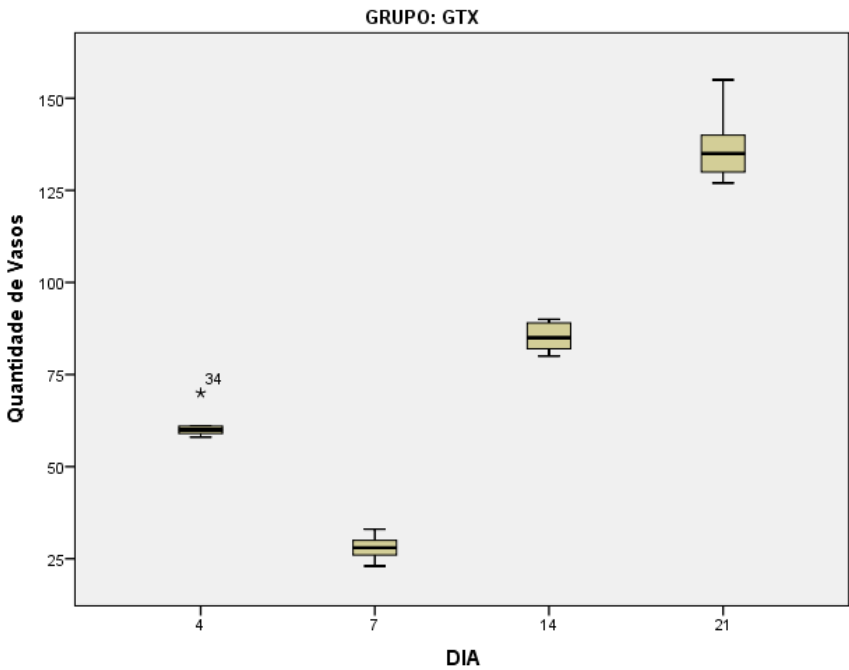
Report^a

Quantidade de Vasos

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	61,60	4,827	60,00	58	70
7	5	28,00	3,808	28,00	23	33
14	5	85,20	4,324	85,00	80	90
21	5	137,40	11,014	135,00	127	155
Total	20	78,05	41,331	75,00	23	155

a. GRUPO = GTX

Boxplot (comparando entre os dias) saída por grupo



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	17,857
df	3
Asymp. Sig.	,000

a. GRUPO = GTX

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: DIA

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

**APÊNDICE S – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS DO GRUPO
PADRÃO (PD) NO PERÍODO**

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

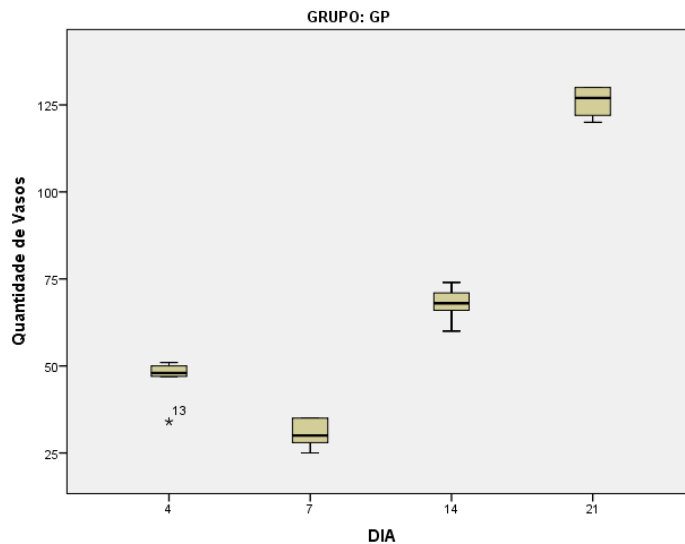
Report^a

Quantidade de Vasos

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	46,00	6,892	48,00	34	51
7	5	30,60	4,393	30,00	25	35
14	5	67,80	5,310	68,00	60	74
21	5	125,80	4,604	127,00	120	130
Total	20	67,55	37,402	55,50	25	130

a. GRUPO = GP

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	17,358
df	3
Asymp. Sig.	,001

a. GRUPO = GP

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: DIA

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	17,000
Z	-2,200
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,032 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,627
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE T – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE VASOS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

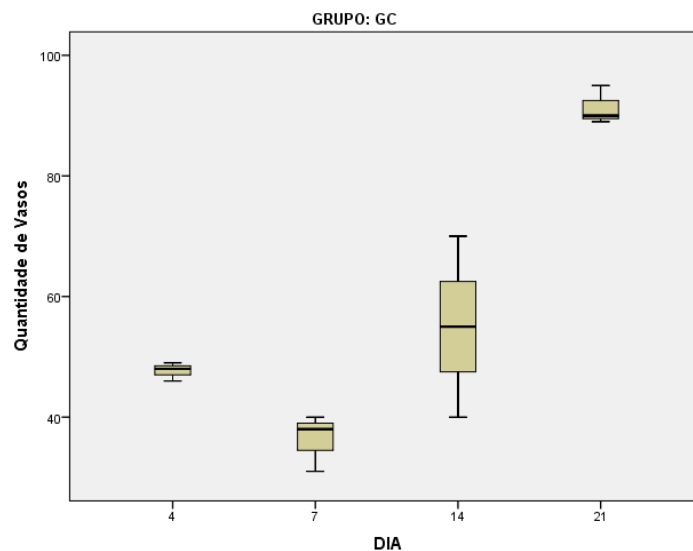
Report^a

Quantidade de Vasos

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	3	47,67	1,528	48,00	46	49
7	3	36,33	4,726	38,00	31	40
14	3	55,00	15,000	55,00	40	70
21	3	91,33	3,215	90,00	89	95
Total	12	57,58	22,577	48,50	31	95

a. GRUPO = GC

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantidade de Vasos
Chi-Square	9,122
Df	3
Asymp. Sig.	,028

a. GRUPO = GC

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: DIA

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	9,000
Z	-,655
Asymp. Sig. (2-tailed)	,513
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,700 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,500
Wilcoxon W	6,500
Z	-1,771
Asymp. Sig. (2-tailed)	,077
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantidade de Vasos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE U – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

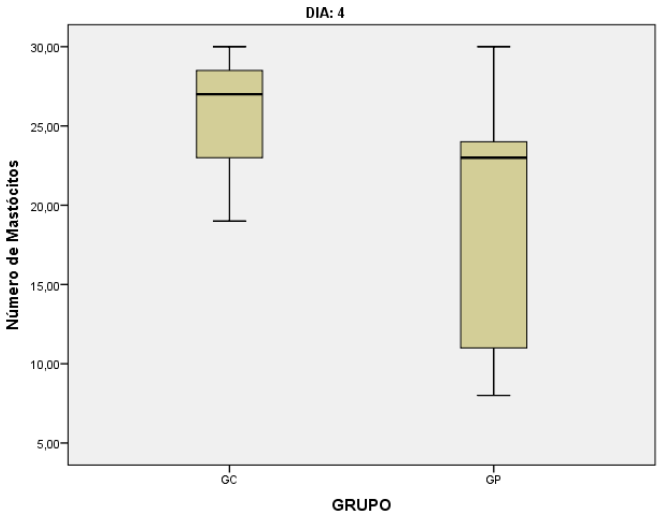
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Report^a

Número de Mastócitos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	25,3333	5,68624	27,0000	19,00	30,00
GP	10	19,2000	7,62744	23,0000	8,00	30,00
Total	13	20,6154	7,50043	23,0000	8,00	30,00

a. DIA = 4



GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	7,500
Wilcoxon W	62,500
Z	-1,277
Asymp. Sig. (2-tailed)	,202
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,217 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Não há diferença

APÊNDICE V – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

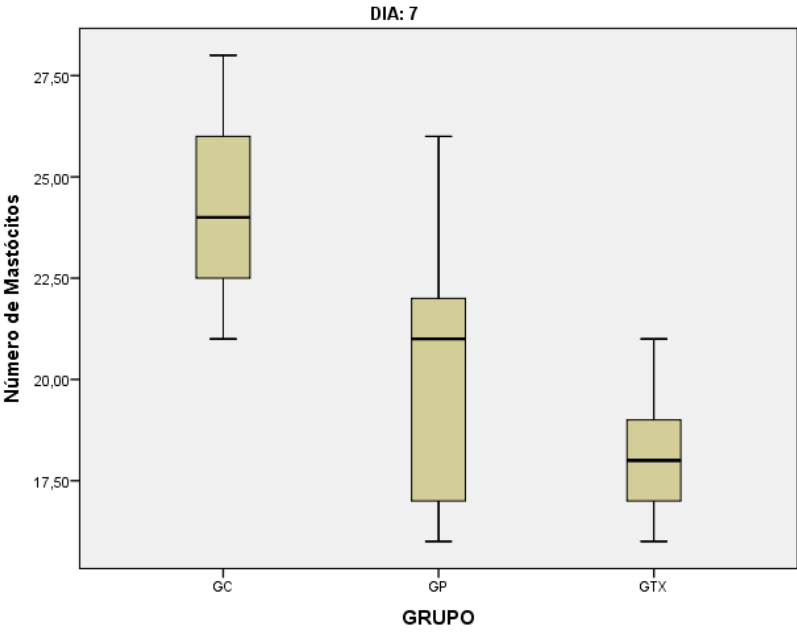
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Report^a

Número de Mastócitos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	24,3333	3,51188	24,0000	21,00	28,00
GP	5	20,4000	4,03733	21,0000	16,00	26,00
GTX	5	18,2000	1,92354	18,0000	16,00	21,00
Total	13	20,4615	3,82133	21,0000	16,00	28,00

a. DIA = 7



Test Statistics^{a,b,c}

	Número de Mastócitos
Chi-Square	4,326
Df	2
Asymp. Sig.	,115

a. DIA = 7

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Não há diferença

APÊNDICE W – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

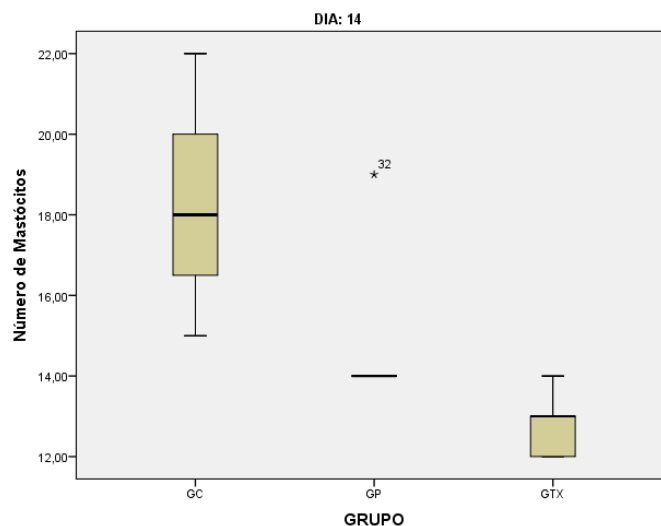
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Report^a

Número de Mastócitos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	18,3333	3,51188	18,0000	15,00	22,00
GP	5	15,0000	2,23607	14,0000	14,00	19,00
GTX	5	12,8000	,83666	13,0000	12,00	14,00
Total	13	14,9231	2,95696	14,0000	12,00	22,00

a. DIA = 14



Test Statistics^{a,b,c}

	Número de Mastócitos
Chi-Square	8,851
Df	2
Asymp. Sig.	,012

a. DIA = 14

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	17,000
Z	-2,356
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,032 ^c

a. DIA = 14

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,263
Asymp. Sig. (2-tailed)	,024
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 14

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	17,000
Z	-1,747
Asymp. Sig. (2-tailed)	,081
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,143 ^c

a. DIA = 14

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Não há diferenças

APÊNDICE X – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS NO 21º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

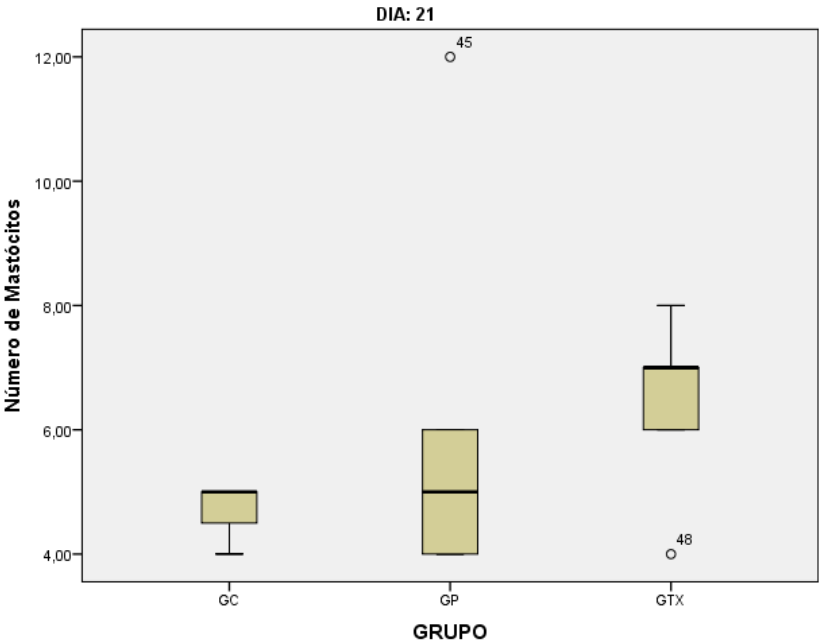
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Report^a

Número de Mastócitos

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	4,6667	,57735	5,0000	4,00	5,00
GP	5	6,2000	3,34664	5,0000	4,00	12,00
GTX	5	6,4000	1,51658	7,0000	4,00	8,00
Total	13	5,9231	2,25320	5,0000	4,00	12,00

a. DIA = 21



Test Statistics^{a,b,c}

	Número de Mastócitos
Chi-Square	2,175
Df	2
Asymp. Sig.	,337

a. DIA = 21
b. Kruskal Wallis Test
c. Grouping Variable: GRUPO

Não há diferença

APÊNDICE Y – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS DO GRUPO TRATADO COM *XIMENIA* NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

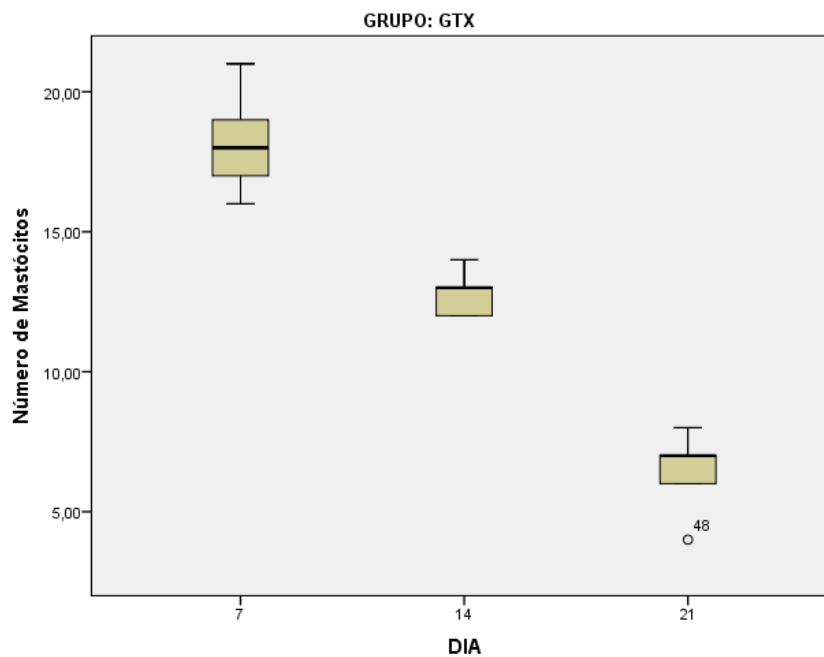
Report^a

Número de Mastócitos

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
7	5	18,2000	1,92354	18,0000	16,00	21,00
14	5	12,8000	,83666	13,0000	12,00	14,00
21	5	6,4000	1,51658	7,0000	4,00	8,00
Total	15	12,4667	5,18055	13,0000	4,00	21,00

a. GRUPO = GTX

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Test Statistics^{a,b,c}

	Número de Mastócitos
Chi-Square	12,567
df	2
Asymp. Sig.	,002

a. GRUPO = GTX

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: DIA

Há diferença

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,627
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,635
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE Z – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

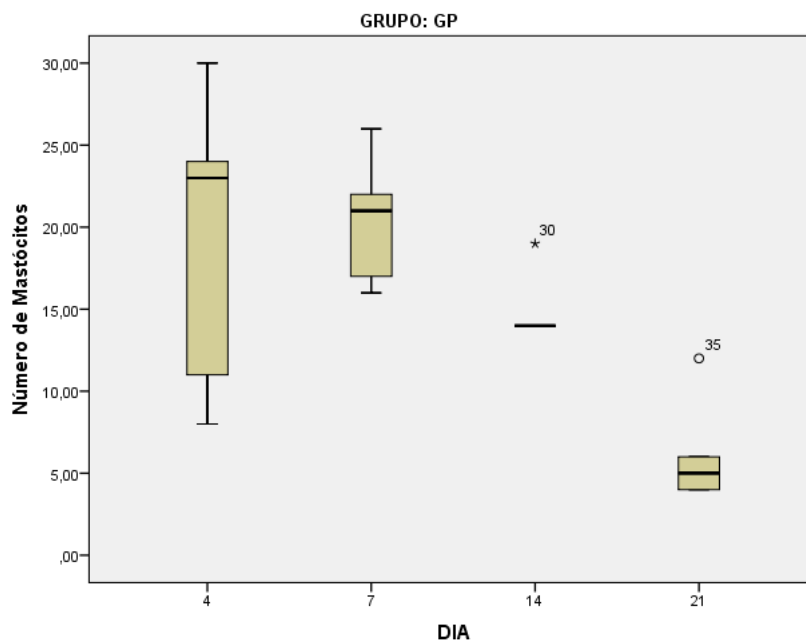
Report^a

Número de Mastócitos

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	10	19,2000	7,62744	23,0000	8,00	30,00
7	5	20,4000	4,03733	21,0000	16,00	26,00
14	5	15,0000	2,23607	14,0000	14,00	19,00
21	5	6,2000	3,34664	5,0000	4,00	12,00
Total	25	16,0000	7,46659	16,0000	4,00	30,00

a. GRUPO = GP

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Test Statistics^{a,b,c}

	Número de Mastócitos
Chi-Square	12,113
df	3
Asymp. Sig.	,007

a. GRUPO = GP

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: DIA

Há diferença

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	24,500
Wilcoxon W	39,500
Z	-,062
Asymp. Sig. (2-tailed)	,951
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,953 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	16,000
Wilcoxon W	31,000
Z	-1,116
Asymp. Sig. (2-tailed)	,264
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,310 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	18,000
Z	-2,707
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,005 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	17,000
Z	-2,263
Asymp. Sig. (2-tailed)	,024
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,032 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,703
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE AA – DADOS ESTATÍSTICOS DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

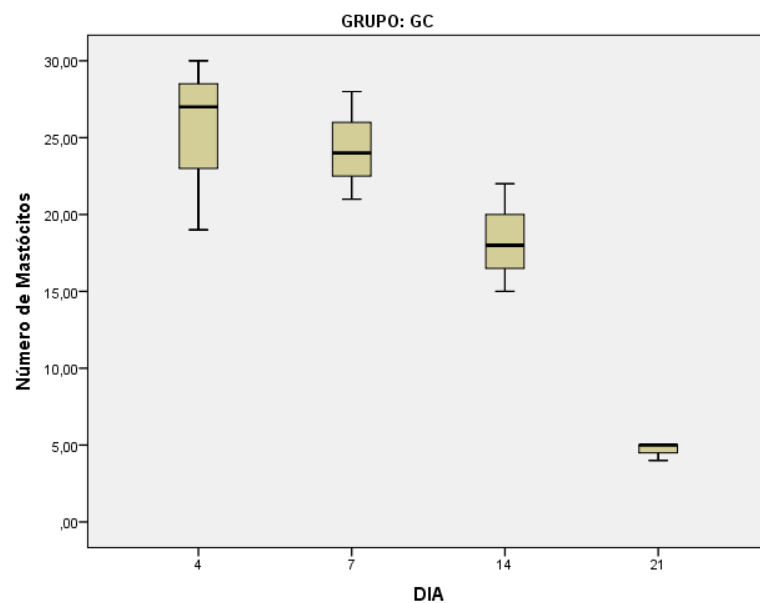
Report^a

Número de Mastócitos

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	3	25,3333	5,68624	27,0000	19,00	30,00
7	3	24,3333	3,51188	24,0000	21,00	28,00
14	3	18,3333	3,51188	18,0000	15,00	22,00
21	3	4,6667	,57735	5,0000	4,00	5,00
Total	12	18,1667	9,19321	20,0000	4,00	30,00

a. GRUPO = GC

Boxplt (comparando entre os dias) saída por grupo



Test Statistics^{a,b,c}

	Número de Mastócitos
Chi-Square	8,157
df	3
Asymp. Sig.	,043

a. GRUPO = GC

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: DIA

4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-,218
Asymp. Sig. (2-tailed)	,827
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	7,000
Z	-1,528
Asymp. Sig. (2-tailed)	,127
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,200 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	7,000
Z	-1,528
Asymp. Sig. (2-tailed)	,127
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,200 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Número de Mastócitos
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE BB – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

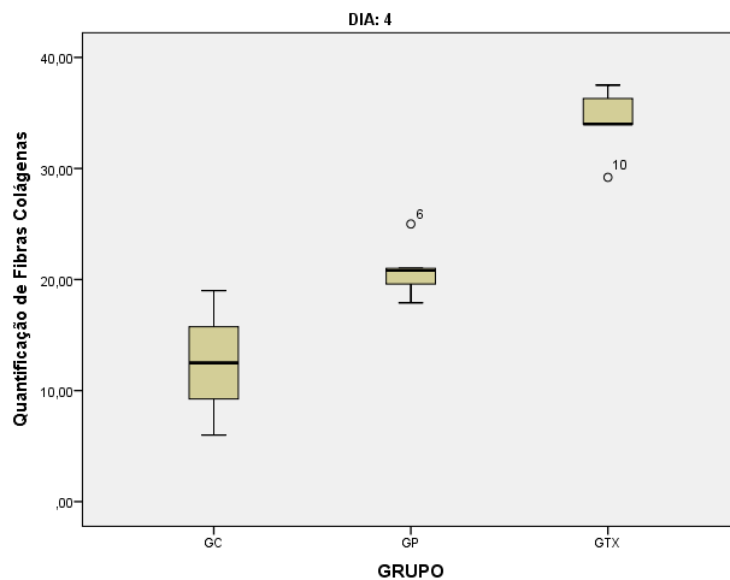
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Report^a

Quantificação de Fibras Colágenas

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	12,5000	6,50000	12,5000	6,00	19,00
GP	5	20,8600	2,62259	20,8000	17,90	25,00
GTX	5	34,2000	3,17726	34,0000	29,20	37,50
Total	13	24,0615	9,65484	21,0000	6,00	37,50

a. DIA = 4



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Chi-Square	10,085
Df	2
Asymp. Sig.	,006

a. DIA = 4

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,249
Asymp. Sig. (2-tailed)	,024
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	7,000
Z	-1,938
Asymp. Sig. (2-tailed)	,053
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,071 ^c

a. DIA = 4

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE CC – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

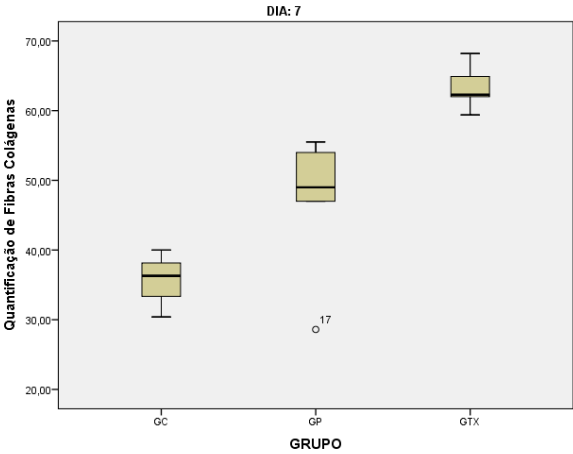
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Report^a

Quantificação de Fibras Colágenas

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	35,5667	4,84183	36,3000	30,40	40,00
GP	5	46,8200	10,76624	49,0000	28,60	55,50
GTX	5	63,3600	3,33362	62,3000	59,40	68,20
Total	13	50,5846	13,28695	54,0000	28,60	68,20

a. DIA = 7



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Chi-Square	9,284
df	2
Asymp. Sig.	,010

a. DIA = 7

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. DIA = 7

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Há diferença

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,236
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 7

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	9,000
Z	-1,342
Asymp. Sig. (2-tailed)	,180
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,250 ^c

a. DIA = 7

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

Não há diferença.

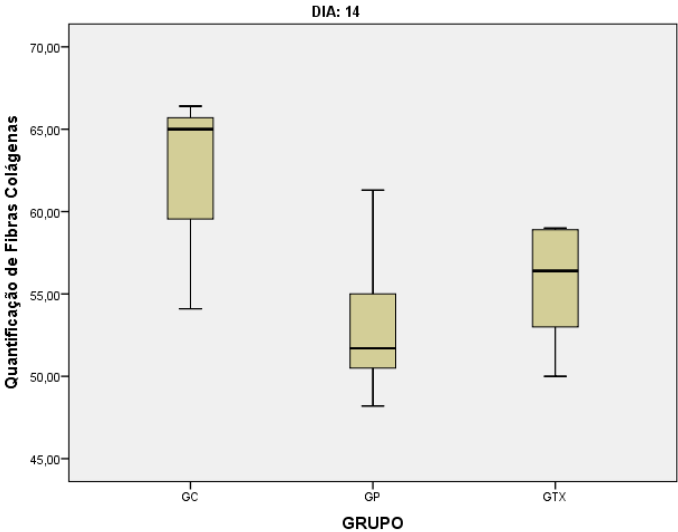
APÊNDICE DD – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo, variável por grupos

Quantificação de Fibras Colágenas

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	61,8333	6,73375	65,0000	54,10	66,40
GP	5	53,3400	5,08163	51,7000	48,20	61,30
GTX	5	55,4600	3,90871	56,4000	50,00	59,00
Total	13	56,1154	5,72885	55,0000	48,20	66,40

a. DIA = 14



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Chi-Square	3,279
df	2
Asymp. Sig.	,194

a. DIA = 14
b. Kruskal Wallis Test
c. Grouping Variable: GRUPO

Não há diferença

APÊNDICE EE – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS NO 21º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

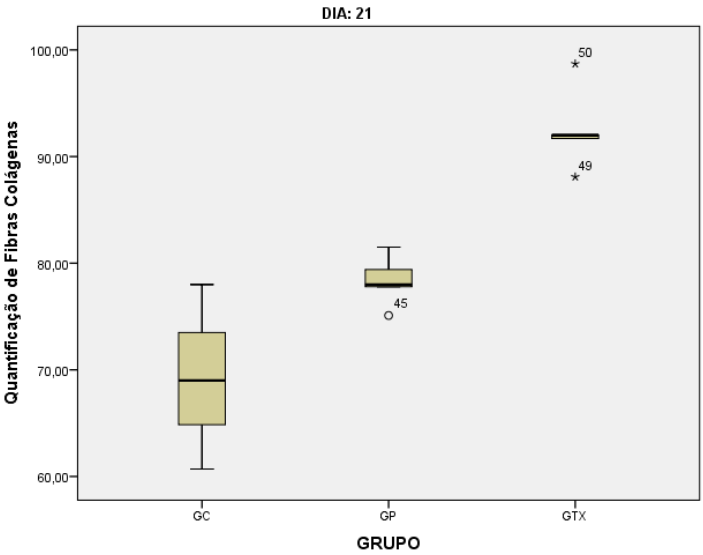
Comparação de N, média, std, mediana, mínimo, máximo)Variável por grupos

Report^a

Quantificação de Fibras Colágenas

GRUPO	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
GC	3	69,2333	8,65236	69,0000	60,70	78,00
GP	5	78,3600	2,34585	78,0000	75,10	81,50
GTX	5	92,5000	3,83862	92,0000	88,10	98,70
Total	13	81,6923	10,55110	79,4000	60,70	98,70

a. DIA = 21



Test Statistics^{a,b,c}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Chi-Square	9,503
df	2
Asymp. Sig.	,009

a. DIA = 21

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GRUPO

Há diferença

GTX x GP

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. DIA = 21

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GTX x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,249
Asymp. Sig. (2-tailed)	,024
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,036 ^c

a. DIA = 21

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

GP x GC

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	2,500
Wilcoxon W	8,500
Z	-1,500
Asymp. Sig. (2-tailed)	,134
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,143 ^c

a. DIA = 21

b. Grouping Variable: GRUPO

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE FF – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS DO GRUPO TRATADO COM XIMENIA (GTX) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

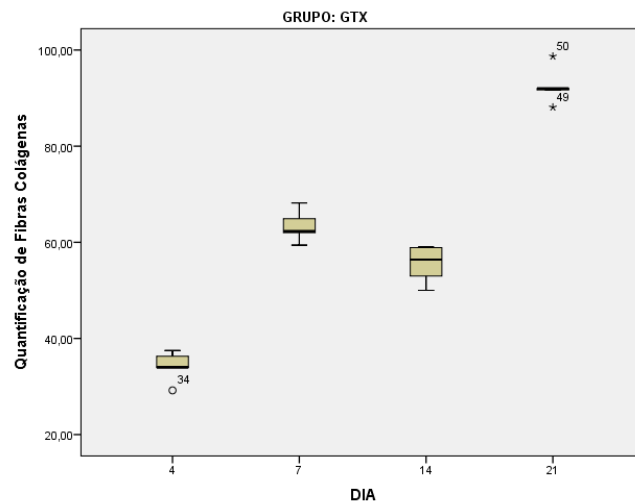
Report^a

Quantificação de Fibras Colágenas

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	34,2000	3,17726	34,0000	29,20	37,50
7	5	63,3600	3,33362	62,3000	59,40	68,20
14	5	55,4600	3,90871	56,4000	50,00	59,00
21	5	92,5000	3,83862	92,0000	88,10	98,70
Total	20	61,3800	21,68646	59,2000	29,20	98,70

a. GRUPO = GTX

Boxplot (comparando entre os dias) saída por grupo



4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,627
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GTX

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE GG – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS DO GRUPO PADRÃO (GP) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

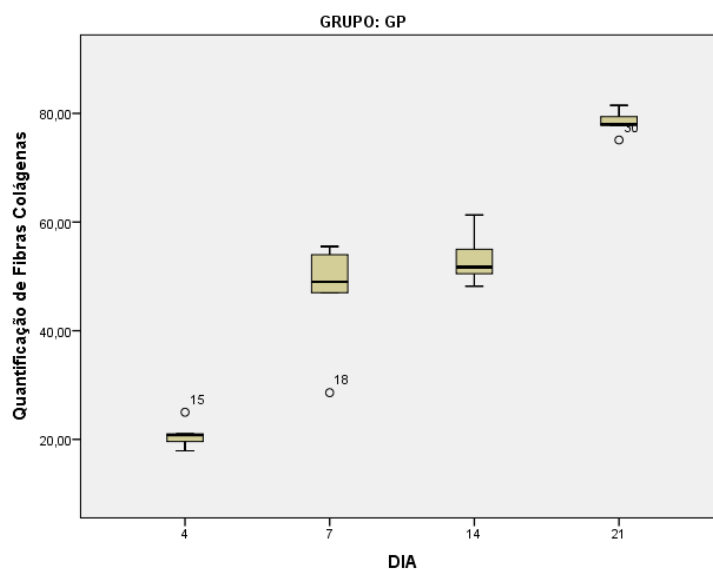
Report^a

Quantificação de Fibras Colágenas

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	5	20,8600	2,62259	20,8000	17,90	25,00
7	5	46,8200	10,76624	49,0000	28,60	55,50
14	5	53,3400	5,08163	51,7000	48,20	61,30
21	5	78,3600	2,34585	78,0000	75,10	81,50
Total	20	49,8450	21,75155	51,1000	17,90	81,50

a. GRUPO = GP

Boxplot (comparando entre os dias) saída por grupo



4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

b. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	23,000
Z	-,940
Asymp. Sig. (2-tailed)	,347
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,421 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^c

a. GRUPO = GP

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

APÊNDICE HH – DADOS ESTATÍSTICOS DA QUANTIFICAÇÃO DE FIBRAS COLÁGENAS DO GRUPO CONTROLE (GC) NO PERÍODO

Medidas descritivas comparando os dias (saída por grupo)

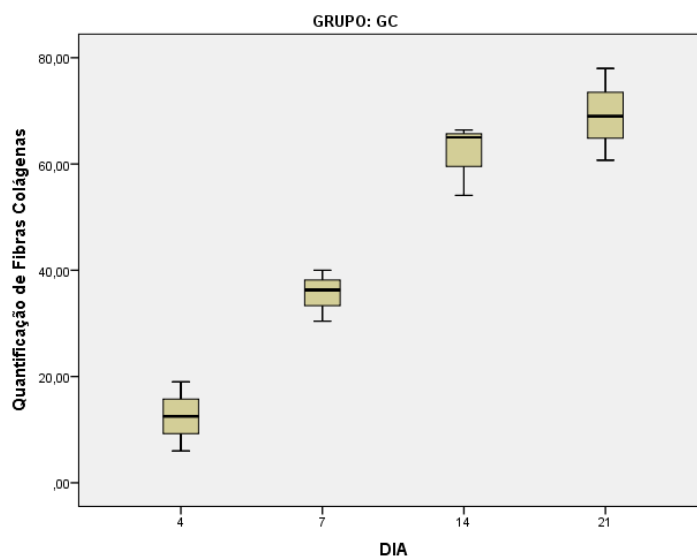
Report^a

Quantificação de Fibras Colágenas

DIA	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
4	3	12,5000	6,50000	12,5000	6,00	19,00
7	3	35,5667	4,84183	36,3000	30,40	40,00
14	3	61,8333	6,73375	65,0000	54,10	66,40
21	3	69,2333	8,65236	69,0000	60,70	78,00
Total	12	44,7833	24,15630	47,0500	6,00	78,00

a. GRUPO = GC

Boxplot (comparando entre os dias) saída por grupo



4 X 7

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

4 X 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 14

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

7 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

14 x 21

Test Statistics^{a,b}

	Quantificação de Fibras Colágenas
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	8,000
Z	-1,091
Asymp. Sig. (2-tailed)	,275
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,400 ^c

a. GRUPO = GC

b. Grouping Variable: DIA

c. Not corrected for ties.

ANEXO A – LICENÇA PARA USO DE ANIMAIS EM EXPERIMENTAÇÃO



Universidade Federal Rural de Pernambuco
Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n,
Dois Irmãos - CEP: 52171-900 - Recife/PE

Comissão de ética no uso de animais - CEUA

Licença para o uso de animais em experimentação e/ou ensino

O Comitê de ética no uso de animais CEUA da Universidade Federal Rural de Pernambuco, no uso de suas atribuições, autoriza a execução do projeto discriminado abaixo. O presente projeto também se encontra de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11794/2008.

Número da licença	088/2015
Número do processo	23082.011311/2015
Data de emissão da licença	12 de Junho de 2015
Título do Projeto	Avaliação de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme à base de extrato de ameixa-do-mato (<i>Ximenia americana</i>) a 10%.
Finalidade (Ensino, Pesquisa, Extensão)	Pesquisa
Responsável pela execução do projeto	Joaquim Evêncio Neto
Colaboradores	José de Castro Souza Neto Júnior.
Tipo de animal e quantidade total autorizada	Rato heterogêneo; total de 40 animais.

Prof.ª Dra. Marleyne José Afonso Accioly Lins Amorim
(Coordenadora da CEUA-UFRPE)



Prof.ª Dra. Marleyne
Coordenadora C.E.U.A.

ANEXO B – CERTIFICADO DE TRABALHO APRESENTADO NO IV CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL



IV CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL
XIV Simpósio Internacional sobre Técnicas Experimentais
III Jornada de Patologia da UFPE

Certificado

Certificamos que os autores **Barbosa, F.F; Neto-Jr. J.C.S; Silva, C.J.F.L; Estevão, L.R.M; LIMA, E.N; Evêncio-Neto, J.** apresentaram o trabalho intitulado:

OINTMENT BASE OF THE EXTRACT *Ximenia americana* OPEN SKIN WOUND HEALING IN RATS STUDY MORPHOLOGIC AND MORPHOMETRIC

no IV Congresso Luso-brasileiro de Patologia Experimental realizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), cidade de Recife (Brasil) entre os dias **26 a 28 de Novembro de 2014.**


 Prof. Dr. Nicógenes T. Pontes Filho
 Presidente


 Prof. Dr. Mario R. Melo-Junior
 Comissão Científica



UNIVERSIDADE
 FEDERAL
 DE PERNAMBUCO



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ANEXO C – DEPÓSITO DE PATENTE

24/02/2016 870160006280
20:20
00.000.2.2.16.0138366.0

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2016 004055 8

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24416174000106

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: AVENIDA DOM MANOEL DE MEDEIROS, S/N

Cidade: Recife

CEP: 52171-900

País: Brasil

Telefone: (81) 332 06104

Fax: (81) 332 06001

Email: coordenação.nit@ufrpe.br

TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS

Resumo: "PRODUTO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO A BASE DE *Ximenia americana* E SEU USO NO TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS".

A presente invenção descreve uma composição contendo extrato de ameixa-do-mato (*Ximenia americana*) para o tratamento de ferimentos cutâneos, apresentando características hidratante, cicatrizante, anti- inflamatória e antimicrobiana. Tal composição compreende um composto a base do extrato de *Ximenia americana* em diferentes apresentações como creme ou pomada contendo emolientes e adjuvantes farmacêuticos permitidos na legislação vigente. Possui boa eficiência no processo cicatricial, diminuindo a inflamação (efeito anti-inflamatório), evitando contaminação por microrganismos patogênicos (efeito antimicrobiano) e favorecendo o processo de granulação e epiteliação da ferida (efeito cicatrizante). Possui baixo custo de produção e fácil acesso a toda população.