

FRANÇOISE CARMIGNAN

**AVALIAÇÃO DE HIDROGEL COM EXTRATO DE *Equisetum
pyramidale* NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

CAMPO GRANDE

2017

FRANÇOISE CARMIGNAN

**AVALIAÇÃO DE HIDROGEL COM EXTRATO DE *Equisetum
pyramidale* NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Haidamus de Oliveira Bastos

Co-orientadora: Profa. Dra.
Rosemary Matias

CAMPO GRANDE

2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

FRANÇOISE CARMIGNAN

**AVALIAÇÃO DE EXTRATO DE *Equisetum pyramidale* NA
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado _____
(preenchido por banca Aprovado/Reprovado)

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Haidamus de Oliveira Bastos
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Profa. Dra. Danielle Bogo
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Profa. Dra. Doroty Mesquita Dourado
Universidade Anhanguera Uniderp

Profa. Dra. Lilliam May Grespan Estodutto da Silva
Faculdade Estácio de Sá

Profa. Dra. Mami Yano
Faculdade Estácio de Sá

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais pela vida.

A professora Rosemary Matias Coelho que me adotou como aluna, transmitiu conhecimento e encorajamento, além de experiência e conselhos.

A técnica Maria Helena Fermiano pelos ensinamentos e auxílio.

Ao orientador professor Paulo Haidamus pelos ensinamentos e conversas sobre o ser e como ser.

Ao meu namorado Marcelo Rennó de Mello pela paciência, companheirismo e auxílio nos diversos momentos.

Aos amigos e aos colegas de trabalho da Uniderp e Faculdade Estácio de Sá pela amizade e por me escutarem.

Entrego, confio, aceito e agradeço.

*“As dificuldades são exatamente como
as montanhas: elas só se aplainam
quando avançamos sobre elas”
(Émile Zola)*

RESUMO

CARMIGNAN, F. **Avaliação de hidrogel com extrato de *Equisetum pyramidale* na cicatrização de feridas.** Campo Grande: 2017. (Tese – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do uso tópico do hidrogel de *Equisetum pyramidale* na restauração tecidual em lesões cutâneas induzidas em modelo animal. O extrato etanólico das partes aéreas de *E. pyramidale* foi submetido a análise fitoquímica, a quantificação de flavonoides e fenóis totais, espectrometria de massas e cromatografia líquida de alta eficiência. Para o ensaio da atividade cicatrizante utilizou-se ratos Wistar nos seguintes grupos (n= 5): grupo com solução fisiológica (G1); grupo com hidrogel (G2); grupo com a pomada colagenase (G3); grupo com 2% de extrato etanólico de *Equisetum pyramidale* no hidrogel (extrato/hidrogel) (G4). Os períodos de tratamento consistiram de 3, 7 e 21 dias, realizando-se análises macroscópica e histopatológica, com dados finais submetidos à Análise de Variância (ANOVA), com $p < 0,05$. Os resultados fitoquímicos e de quantificação indicaram a presença de compostos fenólicos e flavonoides. Na avaliação da regressão da ferida, não houve a diferença na regressão da ferida entre os grupos tratados até 3 dias. Macroscopicamente, aos 21 dias, não houve diferença no tamanho da ferida entre os grupos. Os animais do grupo controle e hidrogel no 7º dia pós-operatório apresentaram os mesmos eventos: crosta, células inflamatórias, vasos sanguíneos e colágeno. Os animais do grupo colagenase apresentaram uma diminuição de células inflamatórias, crosta mais espessa e colágeno mais evidente do que os grupos controle e hidrogel, porém com processo de hemorragia. No entanto, o extrato/hidrogel induziu uma diminuição do infiltrado inflamatório, tecido de granulação, crosta mais espessa e proporcionou um colágeno mais definido do que os outros grupos. Dessa forma, nos achados histológicos dos grupos colagenase e extrato/hidrogel foram efetivos principalmente na organização das fibras colágenas quando comparados aos demais grupos. Portanto, pode-se concluir que o extrato etanólico de *E. pyramidale* em hidrogel mostrou resultados satisfatórios no processo de cicatrização devido a composição química do extrato em adição a umidificação proporcionada pelo hidrogel.

Palavras-chave: lesão cutânea; cicatrização; flavonoides; *E. pyramidale*, hidrogel

ABSTRACT

CARMIGNAN, F. **Evaluation of Equisetum pyramidale extract in wound healing.** Campo Grande: 2017. (Tese – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul).

The aim of this work was to evaluate the effect of topical use of Equisetum pyramidale hydrogel on tissue restoration in induced skin lesions in an animal model. The ethanolic extract of the aerial parts of E. pyramidale was submitted to phytochemical analysis, quantification of total flavonoids and phenols, mass spectrometry and high performance liquid chromatography. For the healing wound, Wistar rats were used in the following groups (n = 5): group with physiological solution (G1); Hydrogel group (G2); Group with the collagenase ointment (G3); Group with 2% ethanolic extract of Equisetum pyramidale in the hydrogel (extract / hydrogel) (G4). The treatment periods consisted of 3, 7 and 21 days, with macroscopic and histopathological analysis, with final data submitted to Analysis of Variance (ANOVA), with $p < 0.05$. Phytochemical and quantification results indicated that phenolic compounds and flavonoids are the major metabolites. In the evaluation of wound regression, there was no difference in wound regression between groups treated up to 3 days. The animals of the control group and hydrogel on the 7th postoperative day presented the same events: crust, inflammatory cells, blood vessels and collagen. The animals of the collagenase group presented a decrease of inflammatory cells, thicker crust and collagen more evident than the control and hydrogel groups, but with hemorrhage process. However, the extract/hydrogel induced a decrease in inflammatory infiltrate, granulation tissue, thicker crust and provided a more defined collagen than the other groups. Macroscopically, at 21 days, there was no difference in wound size between the groups, but in the histological findings the collagenase and extract / hydrogel groups were effective mainly in the organization of the collagen fibers when compared to the other groups. Therefore, it can be concluded that ethanolic extract of E. pyramidale in hydrogel showed satisfactory results in the healing process.

Keywords: cutaneous lesion; healing; Flavonoids; E. pyramidale, hydrogel

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema de cicatrização de primeira intenção e segunda intenção.....	19
Figura 2 -	Representação esquemática das fases da cicatrização correlacionando número de células por período de tempo após a lesão	20
Figura 3 -	<i>Equisetum</i> (A) Caule aéreo principal ramificado com verticilos (B) <i>Equisetum</i> fértil brota do chão em primavera, contendo esporos dentro do estróbulo no topo dos brotos	35
Figura 4 -	Partes aéreas de <i>E. pyramidale</i> cultivada (Horta de plantas medicinais, Campo Grande – MS)	40
Figura 5 -	Indução da ferida nos animais no experimento	52
Figura 6 -	Fotos dos animais em tratamento do grupo experimental G1 nos tempos 3, 7 e 21 dias para acompanhamento da evolução da cicatrização	53
Figura 7 -	Processo de análise da regressão da ferida pelo Image J	54
Figura 8 -	Remoção cirúrgica da ferida na área dorsal após eutanásia do animal	54
Figura 9-	Frequência (%) das classes de metabólitos secundários de extrato etanólico de <i>E. pyramidale</i> . Negativo (-), 10% (Intensidade parcial = ±), 25% (baixa), 50% (Parcial moderado = ++), 75% (Moderado = ++ ±) e 100% (Alta intensidade = +++).	58
Figura 10-	Cromatoplaça de alumínio	59
Figura 11-	Imagem A. Espectro de IV (KBrMax cm^{-1}) do extrato etanólico das partes aéreas de <i>E. pyramidale</i> , Campo Grande – MS. Imagem B. Estrutura básica do flavonoide.....	60
Figura 12-	Imagem A: Cromatograma do extrato etanólico de <i>E. pyramidale</i> : $\text{rt} = 21,85$ min. Imagem B: λ 340 nm.....	61
Figura 13-	Cromatogramas de CLAE-DAD-IES-EM (TOF) do extrato etanólico de <i>E. pyramidale</i> . Imagem A: Cromatograma no UV de 210 a 800 nm. Imagem B: Cromatograma modo íon negativo. Imagem C: Cromatograma modo íon positivo.....	61

Figura 14-	Comparações intragrupos das variações de peso dos animais (ANOVA, “a”: $p < 0,01$ em relação a 03 e 07 dias).....	69
Figura 15-	Comparações intragrupos das variações de peso dos animais (ANOVA, “a”: $p < 0,01$ em relação a 03 e 07 dias).....	70
Figura 16-	Comparações intragrupos das variações de tamanhos das feridas. (ANOVA, “a”: $p < 0,05$ em relação 21 e 3 dias; “b”: $p < 0,05$ em relação 21 e 7 dias; “c”: $p < 0,05$ em relação 7 e 3 dias).	72
Figura 17-	Comparações intragrupos das variações de tamanhos das feridas (ANOVA, “a”: $p < 0,05$ em relação a 03 dias; “b”: $p < 0,01$ em relação a 03 e 07 dias).....	74
Figura 18-	Imagem histológica de 3 dias. Avaliação microscópica dos grupos: soro fisiológico (A, B, C), hidrogel (D, E, F), colagenase (G, H, I), extrato/hidrogel (J, K, L) aos 3 dias em feridas cutâneas	75
Figura 19.	Imagem histológica de 7 dias: Avaliação microscópica dos grupos: soro fisiológico (A, B, C), hidrogel (D, E, F) colagenase (G, H, I) extrato/hidrogel (J, K, L) aos 7 dias em feridas cutâneas	76
Figura 20-	Imagens histológicas de 21 dias. Avaliação microscópica dos grupos: soro fisiológico (A, B, C), hidrogel (D, E, F), colagenase (G, H, I), extrato / hidrogel (J, K, L) aos 21 dias em feridas cutâneas.....	78
Figura 21-	Imagem histológica com coloração PH. Avaliação microscópica dos grupos: soro fisiológico (A, B, C), hidrogel (D, E, F), colagenase (G, H, I), extrato / hidrogel (J, K, L) aos 3, 7 e 21 dias em feridas cutâneas quanto a presença de fibras finas e espessas.	80
Figura 22-	Imagem A: Percentagem de fibras finas de acordo com os tempos de análise (ANOVA, "a": $p < 0,05$ em relação ao grupo soro fisiológico, "b": $p < 0,05$ em relação ao grupo extrato/hidrogel). Imagem B: Percentagem de fibras espessas de acordo com os tempos de análise (ANOVA, "a": $p < 0,05$ em relação ao grupo Colagenase, "b": $p < 0,05$ em relação ao grupo extrato/hidrogel).....	80
Figura 23-	Imagem A: Percentagem de fibras finas de acordo com os grupos analisados (ANOVA, "a": $p < 0,05$ em relação a 21 dias, "b": $p < 0,05$ em relação a 03 dias). Figura B: Percentual de fibras espessas de acordo com os grupos analisados ("a": $p < 0,05$ em relação a 21 dias).	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	A família, nome científico, nome vernacular, órgão vegetal, aplicação tópica e substâncias químicas das plantas medicinais para cicatrização da região do Cerrado e Pantanal sul mato-grossense	28
Tabela 2 -	Representação dos grupos químicos (IUPAC/nome químico/estrutura molecular) de <i>E. arvense</i>	36
Tabela 3 -	Principais estruturas químicas identificadas por RMN da <i>E. pyramidale</i>	41
Tabela 4-	Tempo de retenção (TR), modo íon negativo e positivo, absorção de UV (nn), fórmula molecular, principais fragmentos e elucidação do composto do extrato etanólico de <i>E. pyramidale</i>	62
Tabela 5 -	Valores de média de peso dos animais de acordo com o grupo e o tempo de avaliação.	68
Tabela 6-	Valores de média de regressão da ferida de acordo com o grupo e o tempo de avaliação.	72
Tabela 7-	Aspecto qualitativo da avaliação histológica do potencial de cicatrização	77
Tabela 8-	Valores de média da porcentagem de fibras espessas de acordo com o grupo e o tempo de avaliação	79
Tabela 9 -	Valores de média da porcentagem de fibras finas de acordo com o grupo e o tempo de avaliação	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	Monofosfato de adenosina
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C	Graus Celsius
CCD	Cromatografia de camada delgada
CEUA/AESA	Comitê de Ética Animal da Anhanguera Educacional Ltda
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPP	Centro de Pesquisas do Pantanal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
<i>E.</i>	<i>Equisetum</i>
EGF	Fator de crescimento epidérmico
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FUNDECT	Fundação de Apoio ao Desenvolvimento da Ciência, Educação e Estado de Mato Grosso do Sul
HE	Hematoxilina-eosina
HPLC	Cromatografia de alta eficiência
HPLC-DAD	Cromatografia de alta eficiência e detector fotodiodador
INAU	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Zonas Úmidas
IFN- γ	Interferon Gama
IR ou IV	Infra-vermelho
MeOH:H ₂ O	Metanol:água
MIC	Concentração mínima inibitória
MS	Espectrometria de massas
Na+TFA	Ácido trifluoroacético
NF-KB	Fator neural kappa beta
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PH	Picrosirius-Hematoxilina
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF- α	Fator de crescimento transformante- α
TGF- β	Fator de crescimento transformante- β
TLC	Cromatografia de camada fina
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
VEGF	Fator de crescimento de células endoteliais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Cicatrização de feridas	18
2.2 Tratamento de feridas	22
2.3 Tratamento de feridas com plantas medicinais	25
2.3 Gênero <i>Equisetum</i>	34
2.4 <i>Equisetum pyramidale</i> : aspecto botânico, químico e farmacológico	39
2.5 Hidrogel	42
3 OBJETIVOS	46
4 MATERIAS E MÉTODOS	48
4.1. ANÁLISE FITOQUÍMICA DA <i>Equisetum pyramidale</i>	49
4.1.1. Coleta e identificação	49
4.1.2. Obtenção do extrato etanólico	49
4.1.3. Prospecção fitoquímica	49
4.1.4. Determinação de compostos fenólicos e flavonoides.....	49
4.1.5. Cromatografia de camada delgada (CCD).....	50
4.1.6. Espectro infravermelho	50
4.1.7. Cromatografia líquida de alta eficiência	50
4.1.8. Espectrometria de massas	50
4.2. OBTENÇÃO DO HIDROGEL COM EXTRATO DA <i>Equisetum pyramidale</i>	51
4.2.1 Análise macroscópica	51
4.2.2 Análise do pH	51
4.2.3 Centrifugação.....	51
4.3. AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO <i>IN VIVO</i>	51
4.3.1. Animais.....	51
4.3.2. Procedimento cirúrgico.....	52
4.3.2.2. Indução da ferida.....	52
4.3.3. Grupos experimentais.....	52
4.3.4. Análise de peso dos animais e análise morfométrica das feridas	52

4.3.4. Análise histológica.....	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1. Análise fitoquímica da <i>Equisetum pyramidale</i>	57
5.2. Obtenção do hidrogel com extrato da <i>Equisetum pyramidale</i>	66
5.3. Avaliação de cicatrização <i>in vivo</i>	68
6 CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS	87

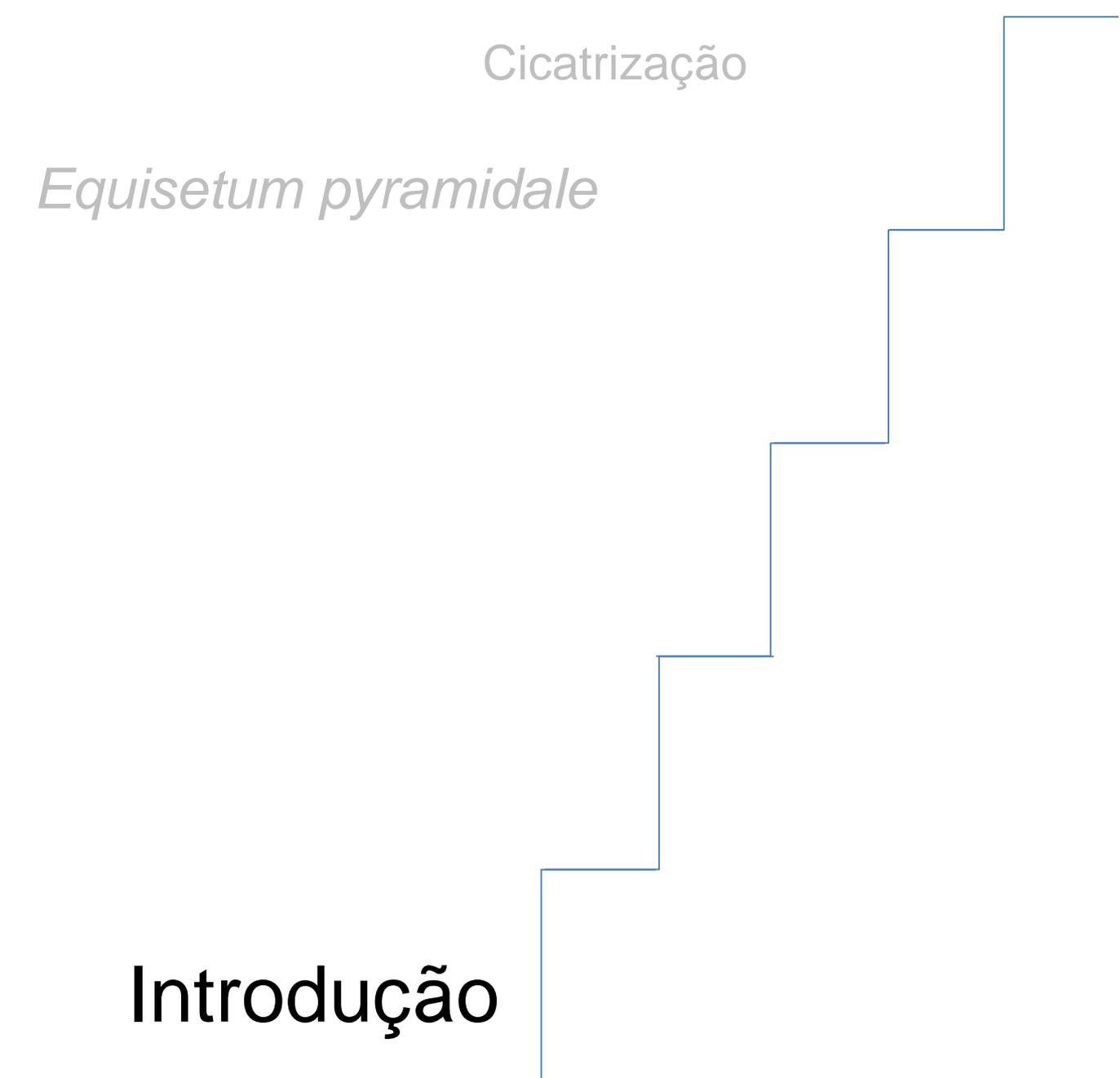
Plantas medicinais

Hidrogel

Cicatrização

Equisetum pyramidale

Introdução



INTRODUÇÃO

A cicatrização é um fenômeno natural de reorganização dos tecidos orgânicos que se inicia a partir da perda tecidual e no qual o tecido lesado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado. É um processo que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos para promover a restauração tissular, que pode ser dividido em fases que incluem inflamação, proliferação e remodelação tecidual (OLIVEIRA et al., 2010).

Esforços significativos vêm sendo realizados para evitar a cura tardia e melhorar o processo de cicatrização, principalmente, nas feridas crônicas, pois os tratamentos são limitados (PEREIRA, BARTOLO, 2013). Entretanto, muito ainda precisa ser descoberto, em especial para ser utilizado em países subdesenvolvidos, onde a incidência e a prevalência de lesões crônicas são muito elevadas, principalmente em portadores de diabetes (TRESVENZOL et al., 2013).

A reepitelização ocorre mais rapidamente em feridas ocluídas do que naquelas expostas ao ar, devido ao ambiente úmido e quente que o curativo proporciona, estimulando células viáveis a liberarem fatores de crescimento e angiogênese. Dentre os produtos que mantêm a ferida úmida, destaca-se o hidrogel (FILHO et al., 2014), aplicado topicamente, constituídos somente com o hidrogel ou podendo ser adicionados ativos, como por exemplo, plantas medicinais.

Plantas medicinais tornam-se alternativas de grande relevância para o processo de cicatrização de feridas, que começam a fazer parte da atenção à saúde brasileira, considerando que seu uso seja validado por estudos que afirmem seu potencial cicatrizante, o que sugere estudos de comprovação clínica, custos e benefícios (GAINZA et al., 2015).

A utilização de plantas medicinais vem crescendo e o mercado mundial de fitofármacos gira em torno de vários bilhões de dólares. Este fato é de extrema importância, considerando-se que o Brasil se encontra, atualmente, nas primeiras posições no mercado mundial de fármacos. A instalação de indústrias envolvendo a síntese de fármacos a partir de produtos naturais poderia, assim, ser um considerável polo de crescimento e desenvolvimento para os Estados brasileiros, principalmente o Estado de Mato Grosso do Sul, que compreende dois biomas, o Cerrado e o Pantanal, rico em diversidades vegetais (MELO et al., 2010).

Dentre as plantas medicinais, destaca-se as cavalinhas que habitam quase todos os países tropicais do mundo, particularmente no Brasil é encontrada na Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, adaptam-se perfeitamente em terrenos arenosos e úmidos (POTT, POTT, 1994, 2000). Pertencem a família Equisetaceae e ao gênero *Equisetum*, tendo estudos que comentam que a composição dos constituintes químicos depende principalmente do estágio de desenvolvimento da planta, tendo como marcadores quimiotaxômicos os ésteres do ácido cafeico, flavonoides e estilpirilona (VEIT et al., 1995).

Entre as espécies do gênero, a *Equisetum arvense* tem maior informação científica, demonstrando a presença de triterpenos e flavonoides na sua constituição química (FRANCESCATO et al., 2003). Entretanto, a *Equisetum pyramidale*, utilizada na medicina popular e comercializada como remineralizante, diurética e anti-inflamatória (POTT, POTT, 2000), principalmente no Cerrado e Pantanal sul mato-grossense, não possui muitos estudos quanto sua composição química e uso quanto sua ação anti-inflamatória.

Os extratos de plantas devem ser adicionados em veículos dermatológicos para serem aplicados topicamente no local afetado. Um bom veículo dermatológico deve promover de forma perceptível a capacidade de recuperação da pele (AULTON, 2016). Entre os veículos aquosos, destaca-se o hidrogel, apresentando fácil espalhamento (CORREA et al., 2005) e permitem a entrega sustentada dos ativos (GAINZA et al., 2015) sendo utilizado em alguns estudos como de ALMEIDA et al. (2012), KHAN et al. (2013) e FLORES et al. (2015).

Neste sentido, este trabalho foi realizado para determinar o perfil fitoquímico do extrato de *Equisetum pyramidale* e avaliar seu potencial para cicatrização em feridas de segunda intenção através de modelo animal, incorporado em hidrogel, por meio de análises morfométricas, histológicas e estatísticas.

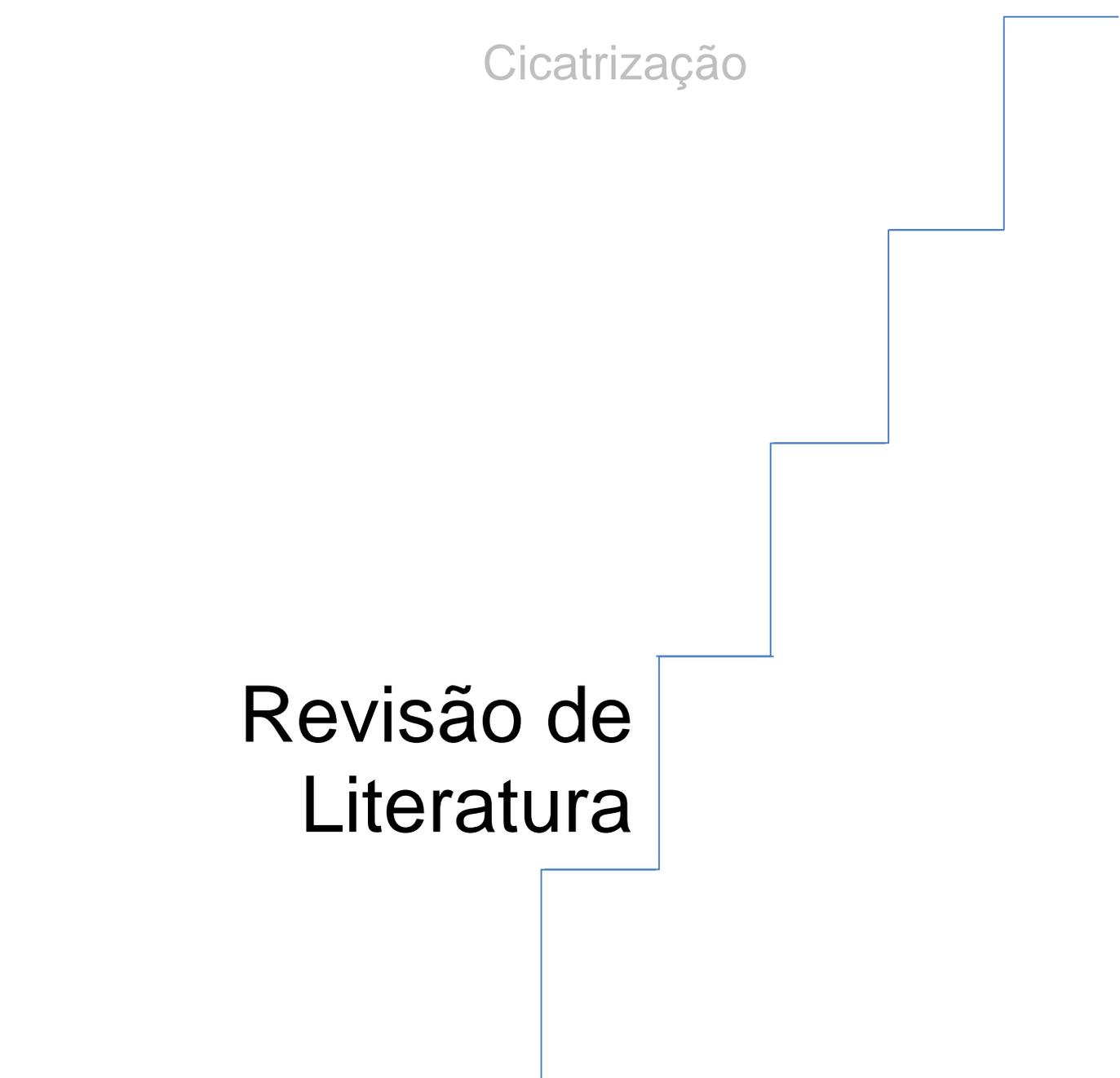
Equisetum pyramidale

Plantas medicinais

Hidrogel

Cicatrização

Revisão de
Literatura



1 REVISÃO DE LITERATURA

Cicatrização de feridas

A pele, considerada um dos maiores órgãos do corpo humano, tem funções de barreira contra o ambiente externo incluindo a proteção contra agentes danosos e infecciosos, manutenção da temperatura corporal, controle dos processos de desidratação e função neuro-sensorial. A pele é composta por duas camadas, a epiderme e a derme. Atualmente, a hipoderme não faz parte da pele, mas está em contato com ela e contribui para a sua força tênsil (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013). Como a pele recobre a superfície corpórea e fica exposta a alterações ambientais, ela é suscetível a danos, denominado lesões ou feridas cutâneas.

As feridas são o rompimento da continuidade da pele. Podem ser classificadas como de primeira, segunda e terceira intenção sendo o processo de cicatrização a principal diferença entre elas. A cicatrização por primeira intenção ou união primária são feridas com bordas opostas, decorrente de uma incisão cirúrgica limpa não-infectada, aproximada por suturas, havendo perda mínima de tecido. Por segunda intenção ou união secundária, ocorre perda mais extensa de células e tecido, conforme observado no infarto, ulceração inflamatória, formação de abscessos e feridas superficiais com grandes defeitos, comprometendo a reparação, que se torna mais complicada e lenta (Figura 1). A cicatrização por terceira intenção ou união terciária é resultante de uma ferida não suturada no tempo previsto ou quando a sutura se rompe e a ferida necessita ser suturada novamente, comprometendo o processo de cicatrização (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2016).

As etiologias mais comuns de feridas incluem úlceras por pressão, pé diabético e úlceras vasculares (úlceras venosas e arteriais) e são consideradas de segunda intenção. A úlcera por pressão é um dano localizado sobre a pele e/ou subjacente do tecido onde ocorreu como resultado da pressão ou de cisalhamento e/ou uma combinação deles. Por outro lado, a úlcera do pé diabético é uma das complicações da diabetes mais temida. A úlcera do pé diabético aparece como uma consequência de vários fatores, tais como mudanças mecânicas em conformação da arquitetura óssea do pé, neuropatia periférica (nervos danificados) e doença vascular periférica (bloco artérias), os quais ocorrem com

maior frequência e intensidade. Assim, a úlcera do pé diabético, úlceras vasculares são causadas por um transtorno de circulação que conduz a uma redução do fluxo de sangue arterial ou retorno do sangue venoso prejudicado (GAINZA et al., 2015).

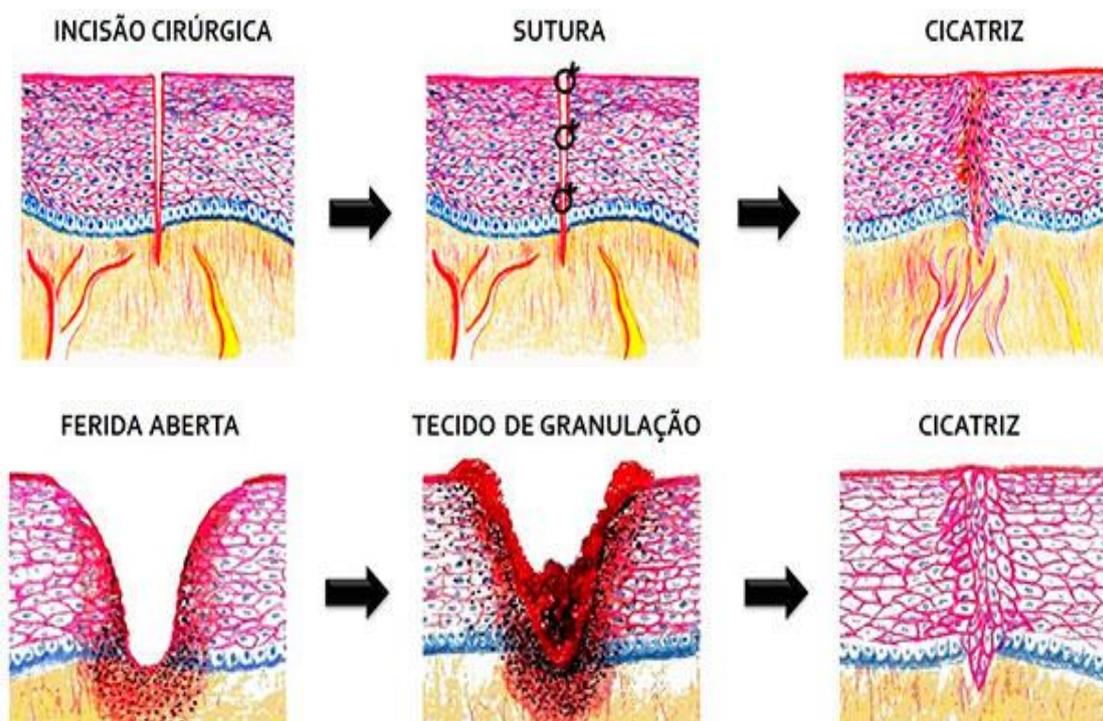


Figura 1. Esquema de cicatrização de primeira intenção e segunda intenção. **Fonte:** COTRAN; KUMAR; ROBBINS (2016).

Estima-se que nos Estados Unidos da América cerca de seis milhões de pessoas apresentem feridas crônicas em membros inferiores e que na população idosa a prevalência seja de 15%. Além disso, com o aumento dos casos de obesidade, há um crescente número de casos de úlceras de pé por diabetes mellitus cuja incidência vem aumentando em cerca de 14% ao ano (ABBADÉ et al., 2005).

No Brasil não existem estudos epidemiológicos que permitam estabelecer esse percentual, porém, pode-se esperar que cerca de 570 mil brasileiros apresentem novas feridas crônicas a cada ano. Na população acima de 80 anos, essa prevalência pode ser de 20 para cada 1000 indivíduos (OKAMOTO, 2009).

Cicatrização de feridas cutâneas é um acontecimento fisiológico complexo concebido não só para restaurar a função de barreira da pele e homeostase, mas também para reduzir o risco de infecção e ainda mais complicações (GAINZA et al., 2015). No processo ocorre o reparo de tecidos que pode se dar de duas formas: (1) pela regeneração

com a recomposição da atividade funcional do tecido e/ou (2) pela cicatrização com restabelecimento da homeostasia do tecido com perda da sua atividade funcional pela formação de cicatriz fibrótica (BALBINO, PEREIRA, CURI, 2005). Ambos processos envolvem a migração, proliferação e diferenciação celulares, além da interação das células com as matrizes (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2016).

O processo de cicatrização envolve sobreposição de três fases bem definidas: inflamatória, proliferativa ou reparação e remodelação ou maturação (Figura 2). Vários processos proliferativos ocorrem durante a fase proliferativa, incluindo angiogênese, fibroplasia, epitelização e contração da ferida. É importante entender que esses eventos microscópicos são iniciados, mediados e sustentados por mediadores bioquímicos conhecidos como citocinas e fatores de crescimento, inicialmente estimulado pelas plaquetas e subsequentemente, por macrófagos, células endoteliais e fibroblastos (HOSGOOD, 2006; COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2016).

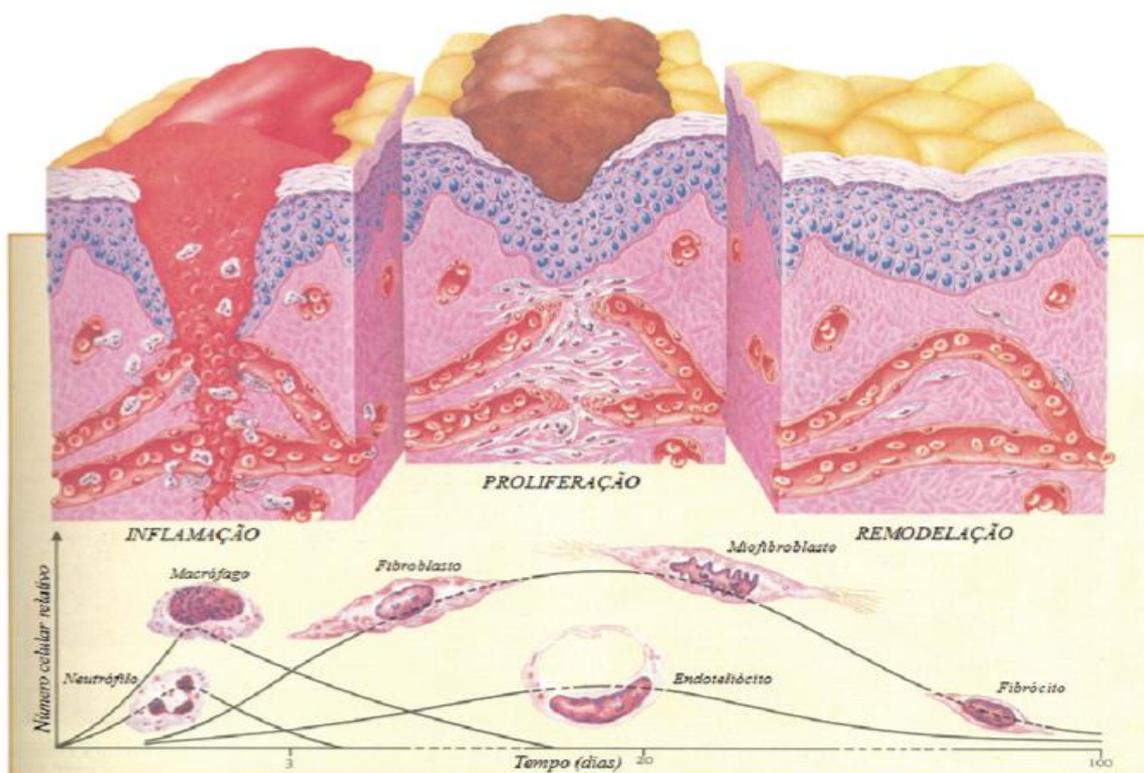


Figura 2. Representação esquemática das fases da cicatrização correlacionando número de células por período de tempo após a lesão. **Fonte:** COTRAN; KUMAR; ROBBINS (2016).

Após a ocorrência do ferimento, a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea formam um tampão com fibrina cuja função é o restabelecimento da hemostasia e barreira contra a invasão de microrganismos, além de formação de uma matriz extracelular

provisória à migração celular. As plaquetas, induzidas pela trombina, liberam vários fatores de crescimento, entre eles, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformante- β (TGF- β), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento transformante- α (TGF- α) e o fator de crescimento de células endoteliais (VEGF). As glicoproteínas adesivas, fibronectina e trombospondina, constituintes da matriz extracelular provisória, também são estimuladas. Além disso, ativação de células parenquimatosas pela lesão, produz numerosos mediadores vasoativos e fatores quimiotáticos que auxiliam o recrutamento das células inflamatórias no local da ferida (CLARK, 1996).

Posteriormente, neutrófilos migram em direção a ferida, que podem ser estimulados por produtos bacterianos, tecido danificado e agentes quimiotáticos, como a histamina e a prostaglandina, que aumentando a permeabilidade vascular, favorecendo a exsudação plasmática, chegada dos elementos celulares na ferida e então uma resposta inflamatória com duração de aproximadamente três dias (HOSGOOD, 2006).

Seguindo o processo, os neutrófilos diminuem e os monócitos circulantes irão se diferenciar em macrófagos, passam a exercer a função de degradação e remoção do tecido danificado, além de serem as principais células envolvidas no controle do processo de reparo pois produzem vários fatores de crescimento, tais como o PDGF, o TGF- β , o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o VEGF, que se destacam como as principais citocinas necessárias para estimular a formação do tecido de granulação (CLARK, 1996; HOSGOOD, 2006; COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2016).

O reparo tissular é um processo complexo, que envolve a interação entre células estromais e circulatórias que são ativadas por uma plêiade de mediadores de natureza química diversificada, fragmentos de células e matriz extracelular, microrganismos e por alterações físico-químicas no microambiente da lesão e das áreas a ela circunjacentes. A ativação dessas células as leva a profundas alterações na sua expressão gênica e modificam drasticamente as suas características fenotípicas. A produção e presença de mediadores proteicos e lipídicos são críticos para o processo, uma vez que a migração celular, a indução mitótica de células lábeis locais e a produção de matriz extracelular são eventos centrais. Na sua evolução, alternam-se harmoniosamente momentos de predomínio de reações catabólicas sobre anabólicas e vice-versa (BALBINO, PEREIRA, CURI, 2005).

A transição da fase inflamatória para a fase proliferativa é marcada pela invasão de fibroblastos e um aumento do acúmulo de colágeno na ferida. Além disso, há migração

e formação de novo endotélio dentro da ferida. A combinação de novos capilares, fibroblastos e tecido conjuntivo fibroso forma o característico tecido de granulação que preenche o ferimento por baixo da crosta ou sob a bandagem. O tecido de granulação protege a ferida, fornece uma barreira à infecção e uma superfície para epitelização. O tecido de granulação também contém fibroblastos de ferida chamados miofibroblastos que são importantes na contração da ferida (HOSGOOD, 2006).

Já no processo de remodelagem, a maioria dos vasos, fibroblastos e células inflamatórias desaparecem do local da ferida ocorrendo a formação de cicatriz. O teor de fibras de colágeno do tecido de granulação é alterado. A fibra de colágeno se tornam mais espessas, mostram uma maior ligação cruzada e assumem uma orientação ao longo das linhas de tensão. A reorganização do tecido conjuntivo e rearranjo de feixes de colágeno pode levar meses ou mesmo anos para ocorrer. O aumento da resistência mecânica é extremamente lento (HOSGOOD, 2006; MENDONÇA, COUTINHO-NETO, 2009).

Nas últimas décadas, estudos tem sido realizado no sentido de identificar substâncias capazes de favorecer o processo de cicatrização por seu grande potencial de aplicação clínica. Agentes enzimáticos, como DNase e a collagenase, atuam promovendo o desbridamento da ferida e auxiliam na restauração tecidual de maneira discreta e indireta. Entretanto, outras substâncias, entre elas, plantas medicinais, cuja composição são diferentes constituintes, devem ser pesquisadas para potencializar os reparos das feridas (MENDONÇA, COUTINHO-NETO, 2009).

Tratamento das feridas cutâneas

No tratamento das feridas, as condições clínicas do paciente, o cuidado com o curativo e o desbridamento do tecido inviável devem ser avaliados. Além disso, existem fatores sistêmicos, como a idade, a imobilidade, o estado nutricional, as doenças associadas e o uso de medicamentos contínuos e, fatores locais, como a localização anatômica da ferida, a presença de infecção e de tecido desvitalizado, que podem comprometer o processo de reparação (SANTOS et al., 2011).

O curativo ideal deve propiciar um ambiente fisiológico para a ferida, que é alcançado quando ocorrer a manutenção do leito da ferida úmida; a absorção do excesso de exsudato; o aumento da temperatura local para facilitar a distribuição de oxigênio no

leito da ferida; redução do espaço morto; proteção física; não ocorrer dor durante as trocas; minimizar a formação de tecido cicatricial exuberante; possuir mínima toxicidade; favorecer o desbridamento de tecido desvitalizado e permitir trocas gasosas (FILHO et al., 2014).

Sabe-se, atualmente, que a reepitelização ocorre mais rapidamente em feridas ocluídas devido ao ambiente úmido e quente, podendo ser proporcionado pelo curativo, estimulando células viáveis a liberarem fatores de crescimento e angiogênese (SANTOS et al., 2011; PEREIRA, BARTOLO, 2013; FILHO et al., 2014). Avanços na compreensão do processo de cicatrização de feridas, bem como no desenvolvimento de novos recursos e tecnologias no tratamento são almejados, entretanto, ainda não existe um curativo único que possa ser utilizado em todos os estágios do processo cicatricial (PEREIRA, BARTOLO, 2013; FILHO et al., 2014).

Os curativos que proporcionam a ferida úmida podem ser os curativos que absorvem o excesso de exsudato da ferida como os produtos de alginato de cálcio e a hidrofibra, aqueles que mantêm o nível de umidade do tecido como o hidrocoloide e o poliuretano e, por último, os que doam umidade ao tecido lesado, como o hidrogel. Para tanto, há diversas maneiras e produtos disponíveis tais como, agentes tópicos, soluções, enxertos, curativos interativos e bioativos, comercialmente disponíveis ou sob investigação, estimulando o processo de regeneração da pele (PEREIRA, BARTOLO, 2013).

Terapias alternativas também vem sendo pesquisadas com sucesso, como por exemplo, a pele de rã e suas secreções estão sendo exploradas como pomada ou curativo de cobertura da ferida, impedindo a penetração de agentes patogênicos e a desidratação (MASHREGHI et al., 2013). A terapia de desbridamento de larvas *Lucilia sericata* é um método eficaz e seguro na qual as secreções da larva inibem as respostas pró-inflamatórias de monócitos humanos através de um mecanismo cíclico dependente de AMP, regulando os processos inflamatórios (VAN DER PLAS et al., 2009; ABELA, 2017). Já, a hirudoterapia é a aplicação de sanguessugas que a partir das suas glândulas salivares secretam uma mistura complexa de compostos (por exemplo, vasodilatadores, anticoagulantes, anestésicos e analgésicos) com características biológicas e farmacológicas relevantes, estimulando localmente o processo de cicatrização (SINGH, 2010).

Além dessas terapias alternativas, pesquisas relatam que, apesar do desenvolvimento de fármacos sintéticos, as plantas medicinais continuam sendo uma

alternativa no tratamento de diversas doenças (BADKE, 2012), pois têm importância medicinal, econômica e antropológica/cultural, o que reflete no conhecimento de sua diversidade e uso. Sua aplicação para cicatrização de feridas é tópica sob a forma de infusões, decocções, tinturas, xaropes, óleos, hidrogéis, pomadas e bálsamos, ou direto na pele (BONIFACIO et al., 2014; JARIC et al., 2018).

Existe uma estimativa de existência de 250.000 espécies de plantas globalmente, porém são conhecidas entre 50.000 a 70.000 por serem usadas na medicina moderna em todo o mundo, dessas 15% já foram avaliadas fitoquimicamente e apenas 6% foram selecionados para atividade biológica (JARIC et al., 2018).

Os avanços das ciências fitoquímica e fitofarmacológica permitiram elucidar as composições e as atividades biológicas de vários produtos de plantas medicinais (BONIFACIO *et al.*, 2014), com destaque para as atividades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e estimuladora de células (PEREIRA, BARTOLO, 2013). Uma grande variedade de diferentes constituintes como Alcaloides, óleos essenciais, flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas, ácidos graxos e compostos fenólicos são potencialmente capazes de melhorar a cicatrização. Baixo custo, disponibilidade e menos efeitos colaterais são outras vantagens das plantas medicinais (BAHRAMSOLTANI et al., 2014).

É importante lembrar que o Ministério da Saúde busca estimular a inserção das práticas complementares de cuidado no sistema oficial de saúde. Destaca-se a implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006a) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006b), ambas no ano de 2006, e que visam estimular o acesso às práticas complementares e às plantas medicinais, para o cuidado em saúde, de forma eficaz e segura (PIRIZ et al., 2014).

As plantas medicinais amplamente utilizadas no tratamento tópico de feridas, em diferentes regiões do mundo, incluem *Aloe vera* (L.) Burm. f. (KHAN et al., 2013; NEGAHDARI et al., 2017; MERCES et al., 2017), *Arnica montana* L. (CASTRO et al., 2012), *Calêndula officinalis* L. (NICOLAUS et al., 2017; OKUMA et al., 2015; JARIC et al., 2018), óleo *tea tree* (*Melaleuca alternifolia* Cheel) (FLORES et al., 2015), entre outras. Dessa forma, as plantas medicinais podem abrir novos caminhos para intervenção terapêutica em feridas cutâneas (REUTER, 2010; PEREIRA, BARTOLO, 2013; JARIC et al., 2018).

Tratamento de feridas com plantas medicinais do Cerrado e Pantanal

O Mato Grosso do Sul possui um mosaico vegetacional compostos dos biomas Cerrado e Pantanal que se intercalam por formações savânicas, lenhosas e campestres, formações florestais e vegetação aquática (EITEN, 1978). Em ambos os biomas se encontram fragmentos naturais de florestas estacionais semidecíduais e decíduais incluindo até cactáceas em sua flora, oferecendo uma ampla gama de habitats, paisagens e produtos madeireiros e não madeireiros (POTT, 2003).

Especificamente o Pantanal, é conhecido como o maior complexo de áreas úmidas do mundo e em relação a América do Sul é a maior planície inundável (ADAMOLI, 1981) com aproximadamente 138.200 Km² em território brasileiro (SILVA, 1997) e o Mato Grosso do Sul é contemplado com a maior área, com 65% desta planície e o Mato Grosso com 35%.

Grande parte do Pantanal é coberta por vegetação savânicas de cerrado, contemplado por comunidades vegetais hidrófilas (POTT, 2003). Os diversos tipos fisionômicos é resultado da interação entre fatores edáficos, hidrológicos e biogeográficos (LOURIVAL et al. 2000), como os capões, que são grandes montes de terra, cobertos por vegetação com formato circular ou elíptico e esparsamente distribuídos em campos sujeitos à inundação sazonal (PONCE, CUNHA 1993). Já as bordas do Pantanal são constituídas de espécies vegetais típicas de mata ciliar e savanas inundáveis, enquanto a parte central, quase nunca inundável, possui espécies características de mata semidecíduais (DAMASCENO et al., 1996)

Por sua vez, o Cerrado brasileiro é o segundo maior bioma da América do Sul em área e é considerado uma das savanas com maior biodiversidade botânica, sendo muitas plantas usadas na medicina tradicional brasileira (BEUCHLE et al., 2015), onde há influências de comunidades tradicionais (pantanal, quilombolas, pescadores, indígenas, agricultores familiares, raizeiros), que possuem um grande conhecimento sobre as mesmas e seu meio ambiente (DE ALBUQUERQUE et al., 2008).

Neste dois Biomas encontram-se inúmeras espécies de uso na medicina popular relacionados a plantas, como por exemplo, no artigo do JESUS et al. (2009), procedeu um levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como antiúlceras gástricas e anti-inflamatórias no Distrito de Pirizal – Mato Grosso, no Pantanal. MACEDO; FERREIRA (2004) estudou sobre plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso. SILVA et al., (2010)

verificou a utilização de plantas medicinais para hiperlipidemias e obesidade encontradas no Cerrado mato-grossense. POTT et al., (2011) estudou sobre a diversidade da flora e principais tipos vegetacionais do Pantanal. BORTOLOTO et al. (2015) estudou as plantas do Pantanal utilizadas como alimento da comunidade. RODRIGUES (2006) observou a toxicidade e restrição de uso das plantas da região quilombola.

Das espécies vegetais frequentemente usados na forma de banhos e chás na região de Mato Grosso utilizadas no tratamento de doenças como afecções, feridas e úlceras, erisipelas, herpes labial e verrugas estão 36 exemplares, entre os quais destacam-se as espécies: *Astronium fraxinifolium*; *Bixa orellana*; *Brosimum gaudichaudii*; *Cassia grandis*; *Heliotropium indicum*; *Jacaranda brasiliana*; *Macrosiphonia velame*; *Pistia stratiotes* e *Senna alata* (MACEDO; FERREIRA, 2004).

Na região de Cerrado de Mato Grosso do Sul, especificamente em Ponta Porã, fronteira com o Paraguai, PEREIRA et al. (2009), entrevistaram 200 pessoas sobre o uso de plantas medicinais e deste estudo foram registrados 17 famílias, 28 gêneros e 30 espécies e entre as espécies nativas e exóticas empregadas para tratamento de doenças de pele e cicatrização estão *Maytenus ilicifolia*; *Cassia hirsuta*; *Bowdichia virgilioides*; *Aloe vera*; *Malva sylvestris*; *Citrus limonum*; *Sambucus nigra*; *Rosmarinus officinalis* e *Mentha piperita*.

Já na região na borda do Pantanal e Pantanal sul mato-grossense, junto às comunidades rurais, da sub-região do Rio Negro e raizeiros das cidades de Aquidauana e Miranda, Mato Grosso do Sul, OLIVEIRA et al. (2011) em um estudo etnobotânico e etnofarmacológico sobre o uso de plantas medicinais descreveu o uso de 25 famílias, 45 gêneros e 48 espécies de plantas medicinais. As espécies são empregadas para diversos tratamentos entre eles, plantas com ação cicatrizante como as: *Alternanthera brasiliana* (L.), (Família: Amaranthaceae) conhecida como chapéu de couro; Arnica - *Lychnophora ericoides* (Família Asteraceae); Erva de Luceira - *Pluchea sagittalis* (Família Asteraceae); Melão-de-São-Caetano – *Momordica charantia* L. (Família Cucurbitaceae); Gervão – *Stachytarpheta cayennensis* (Família Verbenaceae); Erva-de-bicho – *Polygonum hydropiperoides* (Família Polygonaceae); Capim amargoso – *Setaria poiretiana* (Família Poaceae).

BIESKI et al., (2011) realizou o levantamento etnobotânico de plantas medicinais no distrito de Nossa Senhora Aparecida do Chumbo, localizado em Poconé, Mato Grosso. Foram citadas 376 espécies de plantas medicinais pertencentes a 285 gêneros e 102

famílias. Os resultados abrangeram 18 categorias de doenças, com predominância para doenças relacionadas a lesões, envenenamento, transtornos mentais e comportamentais. Das 55 espécies citadas como cicatrizante destacam-se: *Allium cepa* L., conhecida como cebola (Família Amaryllidaceae); as plantas da Família Amaranthaceae descritas foram *Alternanthera brasiliana* L., conhecida como Terramicina; *Alternanthera dentata*, conhecida como Ampicilina; *Amaranthus* aff. *viridis* L., conhecida como caruru de porco; *Chenopodium ambrosioides* L., conhecida como Erva-de-santa maria, entre outras.

Dessa forma, nesta tese de doutorado foi observada a necessidade de um levantamento bibliográfico sobre as espécies apontadas como cicatrizantes na região do Cerrado e Pantanal sul mato-grossense. Para tanto, a coleta de dados ocorreu através de uma análise de dados secundários, por meio de uma revisão sistemática da literatura (GALVAO et al, 2004), que objetivou responder à seguinte questão: “Quais plantas medicinais são consideradas e utilizadas para o processo de cicatrização de feridas no Cerrado e Pantanal mato-grossense, Brasil?”. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas de dados Scielo e PubMed, utilizando os descritores previamente consultados no DECs (Descritores em Ciências da Saúde) “Medicinal plants” AND “Pantanal” AND “healing” e seus correspondentes em português, “Plantas medicinais” e “Pantanal” e “Cicatrização”. Após nova análise para atualização, realizou-se novamente a busca, incluindo somente a palavra “Plants” e “Planta”.

Além disso, foram incluídas, as plantas medicinais do livro Plantas do Pantanal de autoria POTT e POTT (1994), publicado pela Empresa Brasileira de Pesquisa e Agropecuária (EMPRAPA), pois é referência no Estado e contempla informações de 500 espécies principais de plantas colhidas no Pantanal, sendo algumas cicatrizantes.

Como critérios de exclusão, adotaram-se artigos que não apresentassem nenhum aspecto do tema proposto ou que estivessem redigidos em outras línguas que não as acima citadas ou trouxessem resultados de teses e dissertações, devido ao grande tamanho destas publicações

Este levantamento teve como resultado as informações apresentadas na Tabela 1. A tabela apresenta a família, nome científico, nome vernacular, órgão vegetal, aplicação tópica e substâncias químicas das plantas, além da referência bibliográfica. Dessa forma, foram encontradas 75 espécies, distribuídas em 49 gêneros e 37 famílias botânicas.

Tabela 1. A família, nome científico, nome vernacular, órgão vegetal, aplicação tópica e substâncias químicas das plantas medicinais para cicatrização da região do Cerrado e Pantanal sul mato-grossense.

Família	Nome Científico	Nome Vernacular	Órgão Vegetal	Aplicações tópicas	Substâncias químicas	Bibliografias
Fabaceae	<i>Acosmium subelegans</i> Mohl.	Quina-genciana, perobinha-do-campo	Casca	Lavar feridas	Taninos, Flavonoides, Alcaloides .	1, 2
Liliaceae	<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Babosa	folhas	Feridas	Antraquinonas	160, 177
Anacardiaceae	<i>Anacardium humile</i> A. St.-Hil.	Cajuzinho-do-cerrado	Folhas	Cicatrizante	Taninos, Flavonoides, Esteróides, Triterpenos, Saponinas.	3, 4, 5, 6
Amaranthaceae	<i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze	Terramicina	Folhas	Feridas	Flavonoides	160, 161, 162
Amaranthaceae	<i>Alternanthera dentata</i> (Moench) Stuchlik ex R.E. Fr	Ampicilina	Folhas	Feridas	Compostos fenólicos, Flavonoides	160, 161, 162
Amaranthaceae	<i>Anadenanthera colubrina</i> Vell.	Morcego	Casca	Cicatrizante	Compostos fenólicos, Taninos, Flavonoides, Alcaloides .	1, 7, 8, 9,10
Fabaceae	<i>Andira inermis</i> H.B.K	Guiso-de-cascavel	Folhas	Contra erisipela	Alcalóide, Flavonoides.	6, 11, 12,
Annonaceae	<i>Annona dioica</i> St. Hill.	Ceraticum; arixicum; arixicum	Folhas, frutos	Amolecer feridas	Alcaloides .	13, 14
Bignoniaceae	<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) B. Verl	Crajiró		Feridas	Flavonoides, antocianinas	160, 168
Euphorbiaceae	<i>Aporosella chacoensis</i> Sepg.	Jacarepito	Casca	Cicatrizante	Taninos.	1
Asteraceae	<i>Bidens pilosa</i> L.	Picão-preto	Folhas	Feridas	Compostos fenólicos, flavonoides, taninos	160, 166
Bromeliaceae	<i>Bromelia balansae</i> Mez.	Caraguatá, gravatá e bananinha do mato	Folhas, frutos	Amacia feridas	Taninos, Flavonoides.	14, 15, 16, 17, 18, 19
Zygophyllaceae	<i>Bulnesia sarmientoi</i> Lor. ex Griseb.	Pau-santo	Resina	Cicatrizante	Catequinas.	20

Tabela 1. (continuação)

Família	Nome Científico	Nome Vulgar	Órgão Vegetal	Aplicações tópicas	Substâncias químicas	Bibliografias
Flacourtiaceae	<i>Casearia decandra Jacq.</i>	Pururuca	Casca em pó	Em pó contra feridas	Polifenóis.	21
Flacourtiaceae	<i>Casearia sylvestris Sw.</i>	Chá-de-frade	Folhas	Doenças de pele	Ácido gálico, Saponinas, Diterpenos.	1, 21, 22, 23,24
Cecropiaceae	<i>Cecropia pachystachya Trec.</i>	Embaúba	Folhas, frutos, brotos		Taninos, ácido gálico, Alcaloides , resinas.	1, 25, 26
Cactaceae	<i>Cereus peruvianus (L.) J. S. Muell.</i>	Tuna ou cacto	Fruto	Limpar feridas	Monoterpenos, Éter e ácidos monoinsaturados, Arabinose, Galactose, Ácido galacturônico.	27, 28, 29,
Capparidaceae	<i>Cleome spinosa Jacq</i>	Mussambe	Planta toda	Feridas	Ácido gálico, Flavonoides, GlicoFlavonoides, Antocianinas, Alcaloides .	1, 30, 31, 32
Commelinaceae	<i>Commelina nudiflora L.</i>	Erva-de-santaluzia	Folhas	Feridas	Alcaloides, saponinas	160, 173
Fabaceae	<i>Copaifera langsdorfii Desf.</i>	Fava-de-anta	Casca	Cicatrizante	Óleo de copaíba.	1, 23
Fabaceae	<i>Copaifera martii Hayne</i>	Copaíba	Óleo de copaíba	Cicatrizante	Óleo de copaíba.	1, 23, 33
Fabaceae	<i>Crotalaria micans Link</i>	Guaranazinho	Folhas	Cicatrizante	Alcaloides .	18, 34, 35
Euphorbiaceae	<i>Croton urucurama Baill.</i>	Sangra D' Água	Casca, folhas, látex	Cicatrizante	Taninos, Flavonoides, Esteróides.	24, 40, 41
Dilleniaceae	<i>Curatella americana L.</i>	Lixeira	Casca, folhas	Lavar feridas	Taninos, Flavonoides, Terpenos, Esteróides, Saponinas.	1, 23, 36, 37, 38, 39
Orchidaceae	<i>Cyrtopodium virescens Rchb. f. &Warm.</i>	*	Pseudobulbo	Cicatrizante	Polissacarídeos.	42, 43
Fabaceae	<i>Dimorphandra mollis Bth.</i>	Amendoim-do-campo, amendoim-bravo	Casca	Ferimentos	Taninos, Flavonoides.	1, 23, 13, 36, 44
Equisetaceae	<i>Equisetum giganteum L.</i>	Cavalinha	Parte aérea	Cicatrizante	Compostos fenólicos, Flavonoides, Esteróides, Alcaloides , Saponinas, Hidrocarbonetos.	45, 46

Tabela 1. (continuação)

Família	Nome Científico	Nome Vulgar	Órgão Vegetal	Aplicações tópicas	Substâncias químicas	Bibliografias
Equisetaceae	<i>Equisetum pyramidale</i> Goldm.	Rabo de cavalo	Parte aérea	Cicatrizante	Compostos fenólicos, Esteróides, Triterpenos.	47, 48.
Amaranthaceae	<i>Gomphrena elegans</i> Mart.	Perpétua-elegante	Folhas e caule	Cicatrizante	Taninos, Flavonoides, Cumarinas, Esteróides, Saponinas.	1, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55
Apocynaceae	<i>Hancornia speciosa</i> var. <i>gardneri</i> (A. DC.) Mull. Arg	Mangava-mansa	Frutos e folhas	Feridas e dermatite	Compostos fenólicos, Taninos, Flavonoides, Cumarinas, Esteróides, Saponinas.	160, 165
Boraginaceae	<i>Heliotropium indicum</i>	Crista-de-galo, fedegoso-domato	Folhas, flores, raízes	Feridas	Alcaloides .	38,56, 57, 58
Boraginaceae	<i>Heliotropium filiforme</i> Lehm	Sete-sangria	folhas	Feridas	Alcaloides .	160, 172
Hippocrateaceae	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Fava-de-arara; cipó-preto	Folhas	Cicatrizante	Triterpenos, Ácidos graxos.	1, 59, 60, 61, 62
Fabaceae	<i>Inga urugüensis</i> Hook.	Ingá	Casca	Cicatrizante	Flavonoides, Esteróides, Saponinas.	1, 13, 63, 64, 65
Bignoniaceae	<i>Jacaranda caroba</i> (Vell.) A. DC	Caroba	folhas, cascas	Feridas	Taninos, Flavonoides, Esteróides, Saponinas.	160, 169, 170
Bignoniaceae	<i>Jacaranda decurrens</i> Cham	Carobinha	folhas, cascas	Feridas	Taninos, Flavonoides, Esteróides, Triterpenos, Saponinas.	160, 170, 171
Euphorbiaceae	<i>Jatropha</i> aff. <i>Gossypifolia</i> L.	Pinhão-roxo	Folhas	Feridas	Triterpenos, taninos	160, 174
Clusiaceae	<i>Kielmeyera coriacea</i> Mart.	Gordiana	Folhas	Lavar feridas	Resina	1, 66
Lythraceae	<i>Lafoensia pacari</i> St. Hil.	Mangava-brava	Casca em pó	Lavar feridas	Taninos, Flavonoides, Esteróides, Saponinas.	1, 23, 15, 67, 16, 17, 68, 69, 18, 70, 71
Moraceae	<i>Maclura tinctoria</i> L.	Taiúva	Seiva	Cicatrizante	Flavonoides.	1, 76, 77
Amaranthaceae	<i>Mangifera indica</i> L.	Mangueira	folhas e caules	Ferida	alcaloides, fenóis e taninos, saponinas, esteroides	160, 163
Areaceae	<i>Mauritia flexuosa</i> Linn.f.	Buriti	Folhas, frutos	Queimaduras de pele, ajudando na cicatrização	Triterpenos.	23, 72, 73, 74, 75

Tabela 1. (continuação)

Família	Nome Científico	Nome Vulgar	Órgão Vegetal	Aplicações tópicas	Substâncias químicas	Bibliografias
Celastraceae	<i>Maytenus ilicifolia</i> Planch.	Espinheira Santa	Folhas, caule, raízes	Cicatrizante	Taninos, Flavonoides, Terpenos.	77, 78, 79, 80, 81, 82
Celastraceae	<i>Maytenus macrodonta</i> Reissek	Cançorosa	Folhas, caule, raízes	Cicatrizante	Taninos, Flavonoides, Terpenos.	78, 83, 84.
Lamiaceae	<i>Mentha spicata</i> L.	Hortelã-vicki	Folhas	Feridas	Oleos essenciais	160, 176
Asteraceae	<i>Mikania capricorni</i> B.L. Rob.	Jasmim-do-mato	Folhas	Cicatrizante	Cumarinas, Diterpenos (Ácido caurenóico), Sesquiterpenos, Óleo essencial.	39, 85, 86, 87, 88
Asteraceae	<i>Mikania glomerata</i> Spreng	Guaco	Folhas	Cicatrizante	Taninos, Cumarinas, Saponinas, Óleo essencial, Resinas.	1, 87
Moraceae	<i>Morus nigra</i> L.	Amora	Folhas, frutos	Cicatrizante; Feridas	Taninos, Ácido gálico, Ácido elágico, Flavonoides, Antocianinas.	1, 23, 13, 15, 89, 90, 91, 92, 93.
Anacardiaceae	<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allem	Aroeira, aroeirado-do-sertão	Casca do caule	Cicatrizante	Polifenóis, Flavonoides.	39, 94, 95
Ochnaceae	<i>Ouratea hexasperma</i> A. St.-Hil.	Curte-seco	Casca	Feridas	Tanino, Flavonoides, BiFlavonoides.	1, 96, 97, 98, 99
Araceae	<i>Philodendron imbe</i> Schott.	Cipó-capá-homem	Folhas	Contra Erisipela	Ácido tânico, Esteróides, Terpenos.	1, 18, 100, 101
Piperaceae	<i>Piper aduncum</i> L.	Erva-de-jaboti	Folhas, frutos	Lesões cutâneas (Leishmania amazonensis)	Ácido benzóico e derivados, Chromanas, Flavonoides.	102, 106, 107, 108, 109, 110, 111
Piperaceae	<i>Piper amalago</i> var. <i>medium</i> L.	Falso-jaborandi	Folhas, frutos	Lavar feridas e queimaduras.	Amidas piperidínicas e pirrolidínicas.	112, 113, 114, 115, 116, 117
Piperaceae	<i>Piper angustifolium</i> Lam.	Pimenta-do-mato	Folhas, frutos	Limpar Feridas, Cicatrizante	Ácido clorogênico, Ácidos Hidroxicinâmicos.	1, 102, 103, 104, 105
Polygalaceae	<i>Polygala longicaulis</i> Kunth	Brilhantina	Folhas	Feridas	Flavonoides livres e glicosilados, Isoflavonas, Xantonas, Triterpenos, Saponinas, Oligossacarídeos.	1, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125

Tabela 1. (continuação)

Família	Nome Científico	Nome Vulgar	Órgão Vegetal	Aplicações tópicas	Substâncias químicas	Bibliografias
Asteraceae	<i>Porophyllum ruderale (Jacq.) Cass.</i>	Picão-branco	Folhas, flores, caules	Feridas	Tanino, Compostos fenólicos, Flavonoides, Aldeídos, Esteróides, Terpenos, Cumarinas	160, 167
Burseraceae	<i>Protium heptaphyllum March</i>	Pau-de-breu, incenso	Folhas, frutos, caule	Cicatrizante	Esteróides, Alcaloides, Saponinas.	13, 16, 126
Myrtaceae	<i>Psidium guineense Sw</i>	Araça	Brotos	Cicatrizante	Tanino, Compostos fenólicos, Flavonoides, Aldeídos, Esteróides, Terpenos, Glicosídeos.	1, 127, 128
Fabaceae	<i>Pterogyne nitens Tul.</i>	Amendoim-bravo	Folhas, cascas	Cicatrizante	Tanino, Flavonas, Alcaloides	1, 129, 130,
Clusiaceae	<i>Rheedia brasiliensis Mart.</i>	Cupari	Sementes	Feridas	Compostos fenólicos, Flavonoides, Xantonas, Benzofenonas.	1, 131, 132, 133
Euphorbiaceae	<i>Ricinus communis L.</i>	Mamona	Frutos e folhas	Feridas	Alcaloides, terpenoides	160, 175
Phytolaccaceae	<i>Rivina humilis L.</i>	*	Folhas	Feridas	Alcaloides .	1, 134, 135
Connaraceae	<i>Rourea induta Planch.</i>	Campeira, boticainteira	Folhas	Ferida	Ligninas, neoligninas, Flavonoides.	1, 136, 137, 138
	<i>Sapium haematospermum Hub.</i>	Leiteira	Látex	Feridas	Lignanas, Flavonoides, Terpenos, Esteróides.	1, 139, 140, 141
Sapotaceae	<i>Sideroxylon obtusifolium Penn.</i>	Laranjinha	Casca	Cicatrizante	Triterpenos, Saponinas.	1, 142, 143
Solanaceae	<i>Solanum paniculatum L.</i>	Jurubeba	Caule, casca	Cicatrizante	Alcaloides, Esteróides, Saponinas.	1, 13, 144, 145, 146
Solanaceae	<i>Solanum viarum Dun</i>	juá, juá-bravo	sementes	Ferida	Alcaloides .	8, 146
Amaranthaceae	<i>Spondias purpurea L.</i>	Seriguela	folhas, frutos, cascas	Ferida	saponinas e terpenoides	160, 164
Loganiaceae	<i>Strychnos pseudoquina A.St.-Hil.</i>	Quina	Casca	Cicatrizante	Flavonoides, Alcaloides	1, 14, 15, 18, 16, 28, 37, 147
Fabaceae	<i>Stryphnodendron obovatum Benth.</i>	Barbatimão	Casca	Cicatrizante	Taninos, Flavonoides, Triterpenos, Esteróides, Saponinas.	1, 148, 149, 150, 151

Tabela 1. (continuação)

Família	Nome Científico	Nome Vulgar	Órgão Vegetal	Aplicações tópicas	Substâncias químicas	Bibliografias
Ulmaceae	<i>Trema micrantha</i> L.	Candiúba, periquiteira	Folhas, cascas	Feridas	Taninos, Flavonoides, Triterpenos, Saponinas, Esteróides, Alcaloides, glicosídeos	1, 152, 153
Sterculiaceae	<i>Waltheria communis</i> A. St.-Hil.	Malva, malva-branca	Folhas, flores	Feridas, Cicatrizante	Alcaloides peptídeos	1, 15, 154, 155, 156
Olacaceae	<i>Ximenia americana</i> L.	Limão-bravo	Casca	Lavar feridas, Cicatrizante	Taninos, Resinas	1, 15, 157, 158, 159

1-POTT; POTT (1994); 2-VIOLANTE et al. (2008); 3-PEREIRA et al. (2000); 4-LORENZI; MATOS (2002); 5-ALVES et al. (2010); 6-BARROSO (1999); 7-OLIVEIRA et al. (2007); 8-MONTEIRO et al. (2005); 9-ARAUJO et al. (2008); 10-DELGOBO et al. (1999); 11-KRAFT et al. (2000); 12-KRAFT et al. (2001); 13-SANTOS et al. (2003); 14-VEJA et al. (2007); 15-GUARIM NETO (1987); 16-GUARIM NETO (1996); 17-PASA; GUARIM NETO (2005); 18-GUARIM NETO; MORAIS (2003); 19-ANHOLETO et al. (2010); 20-KAMRUZZAMAN et al. (2010); 21-SILVA et al. (2009); 22-SILVA et al. (2008); 23-SOUZA; FELFILI (2006); 24-SCAVONE et al. (1979). 25-CONSOLINI; MIGLIORI (2005); 26-STANGE et al. (2009); 27-SITRITA et al. (2004); 28-ŘEZANKA et al. (1998); 29-TANAKA et al. (2010); 30-NOZZOLILLO et al. (2010); 31-JORDHEIM et al. (2009); 32-SHARAF et al. (1997); 33-EURIDES et al. (1998); 34-FLORES et al. (2009A); 35-TOKARNIA et al. (2000); 36-SIQUEIRA (1981); 37-GUARIM NETO et al. (2008); 38-USTULIN et al. (2009); 39-ALEXANDRE-MOREIRA et al. (1999); 40-GURGEL et al. (2005); 41-MARASCHIN-SILVA; AQUÍLA (2006); 42-BARRETO; PARENTE (2006); 43-ROMERO-GONZÁLEZ et al. (2008); 44-MATTEUCCI et al. (1995); 45-POTT; POTT (2000); 46-DANIELSKI et al. (2007); 47-OLISKOVICZ et al. (2006); 48-MILANEZI et al. (2010); 49-MUSSURY et al. (2006); 50-SAITO et al. (2004); 51-MUSSURY et al. (2007); 52-SOUZA et al. (2008); 53-SARKER et al. (1995); 54-YOUNG et al. (1997); 55-SAVCHENKO et al. (1998); 56-REDDY et al. (2002); 57-FRÖLICH et al. (2007); 58-SOUZA et al. (2005); 59-PINHO et al. (2009); 60-ALVARENGA; FERRO (2000); 61-MARIOT; BARBIERI (2007); 62-VELLOSA et al. (2007); 63-REYS et al. (2005); 64-VIVOT et al. (2001); 65-GROSSMAN et al. (2005). 66-GARCIA CORTEZ et al. (1998); 67-BERG; DEN (1980); 68-FACHIM; GUARIM (1995); 69-SOLON et al. (2000); 70-LIMA et al. (2006_B); 71-ROGERIO et al. (2008); 72-MACEDO; FERREIRA (2004); 73-COSTA et al. (2010); 74-SANTOS et al. (2010); 75-ZANATTA et al. (2010); 76-EL-SOHLA et al. (1999); 77-BUENO et al. (2005); 78-NUNES et al. (2003); 79-RATTMANN et al. (2006); 80-BAGGIO et al. (2007); 81-BAGGIO et al. (2009); 82-SOUZA et al. (1999); 83-ORABIA et al. (2001); 84-PULLENA et al. (2003); 85-VENEZIANI; OLIVEIRA (1999); 86-MAIORANO et al. (2005); 87-YATSUDA et al. (2005); 88-COSTA et al. (2008); 89-GOES et al. (2005); 90-QUEIROZ et al. (2002); 91-VIANA et al. (2003); 92-BOTELHO et al. (2007); 93-ARAÚJO SÁ et al. (2009); 94-NADERI et al. (2004); 96-WANG et al. (2009); 97-SCHLEDER et al. (2007); 98-MOREIRA et al. (1999); 99-MBING et al. (2003); 100-MBING et al. (2006); 101-FENNER et al. (2006); 102-FEITOSA et al. (2007); 103-TENORIO (2008); 104-ARROYO et al. (1999); 105-RANILLA et al. (2010); 106-TIRILLINI et al. (1996); 107-GUIMARÃES; GIORDANO (2004); 108-BALDOQUI et al. (1999); 109-TORRES-SANTOS et al. (1999); 110-RALI et al. (2007); 111-FLORES et al. (2009B). 112-LAGO et al. (2009); 113-ACHENBACH et al. (1984); 114-ACHENBACH et al. (1986); 115-DOMÍNGUEZ; 115-ALCORN (1985); 116-DOMÍNGUEZ et al. (1986); 117-JI; SIDNEY (2004); 118-LEONTI et al. (2002); 119-ALVES et al. (2008); 120-SOSA et al. (2002); 121-JUNG et al. (1993); 122-ZHANG et al. (1997); 123-ZHANG et al. (1998); 124-LI et al. (1999); 125-PIZZOLATTI et al. (2000); 126-BANDEIRA et al. (2002); 127-NEIRA GONZALEZ et al. (2005); 128-BEGUM et al. (2002); 129-FERREIRA et al. (2009); 130-REGASINI et al. (2008); 131-MARTINS et al. (2007); 132-ALMEIDA et al. (2008); 133-PEREIRA et al. (2010); 134-STRACK et al. (1987); 135-STINTZING et al. (2004); 136-ABDON et al. (1998); 137-HE et al. (2006); 138-KUWABARA et al. (2003); 139-FATOPE et al. (1996); 140-SALIS et al. (2006); 141-FORERO et al. (2008); 142-SALIS et al. (2004); 143-SANCHEZ-MEDINA et al. (2009); 144-FRANCO; BARROS (2006); 145-MESIA-VELA et al. (2002); 146-COELHO et al. (1998); 147-ARANTES et al. (2005); 148-LOPES et al. (2008); 149-LOPES et al. (2009); 150-SANCHES et al. (2005); 151-EURIDES et al. (1995/1996). 152-FRIMMEL et al. (2000); 153-SCHOENFELDER et al. (2006); 154-MOREL et al. (1999); 155-MOREL et al. (1999B); 156-GRESSLER et al. (2008); 157-EROMOSELE et al. (2002); 158-MEVY et al. (2006); 159-SORO et al. (2009); 160-BIESKI et al., 2011; 161-PINTO et al., 2017; 163- MENESES GARCIA (2014); 164- MARISCO; PUNGARTNIK (2015); 165- ASSUMPÇÃO ET AL. (2014); 166- ARROYO ET AL. (2007); 167- CONDE-HERNÁNDEZ ET AL. (2014); 168- BARBOSA ET AL. (2008). 169- BRAGA ET AL. (2003); 170- GACHE ET AL. (2009); 171- SANTOS ET AL (2012); 172- EMIL ET AL (2016); 173 – UJOWUNDU ET AL. (2008); 174- RUCHI; RENU (2010); 175- LEITE ET AL. (2005); 176- SOUZA ET AL. (2006); 177- FREITAS; GASPI (2014).

Da classe de metabólitos secundários presentes nas 75 espécies predominam os flavonoides seguido dos taninos. Os flavonoides já são conhecidos como potentes antioxidantes naturais que atuam no combate de radicais livres, por estas características este grupo de substâncias possui descrito inúmeras atividades biológicas comprovadas entre elas a ação anti-inflamatória, analgésica, regenerativa de cartilagens, ossos e produzem vasodilatação (COOK; SAMMAN, 1996) e no tratamento de feridas (HOUGHTON *et al.*, 2005).

As espécies vegetais com as propriedades anti-inflamatórias têm frequentemente um nível elevado de flavonoides e aquelas utilizadas para firmar e tonificar a pele são ricas em taninos que têm um efeito adstringente e para tratamento de infecções em lesões cutâneas é importante as plantas que atuam como antimicrobianas e antifúngicas (ABURJAI; NATSHEH, 2003).

Do levantamento realizado nesta Tabela 1 poucas espécies apresentadas foram investigadas quanto a atividade cicatrizante em modelos experimentais e algumas delas como a *Equisetum pyramidale* já é conhecido o potencial cicatrizante de seus extratos, porém faz-se necessário conduzir experimentos com o uso de formulações que sejam mais eficazes no tratamento de feridas de segunda intenção.

Gênero *Equisetum*

No Cerrado Brasileiro e Pantanal, encontram-se inúmeras espécies de uso na medicina popular entre as quais tem-se as cavalinhas, da família Equisetaceae, dentro das Pteridófitas pertence a ordem Equisetales. A classe Equisetopsida, possui um único gênero, o *Equisetum*, que pertence ao filo Sphenophyta, originário do fim da era paleozoica, cerca de 300 milhões de anos atrás (KISSMANN, GROTH, 2000), consideradas verdadeiros fósseis vivos (STANICH *et al.*, 2009). É o único gênero não extinto da classe Equisetopsida, descrito por Lineu em 1753 (WEBERLING; SCHWANTES, 1986).

O nome latim é derivado de *equi*, cavalo, e *setum*, cauda, devido ao fato de que seus caules germários parecerem encavalados. Assim, esta espécie é conhecida popularmente como cavalinha e/ou rabo de cavalo, planta com o caule aéreo principal ramificado com verticilos, conforme Figura 3 (WEBERLING; SCHWANTES, 1986).

São conhecidas aproximadamente 30 espécies descritas e seus híbridos. As plantas possuem características primitivas, de grande interesse filogenético, evolutivo e ecológico (SOTA et al., 2009). São plantas vasculares (SILVA-PINEDA et al., 2009), e a maior parte dos representantes podem atingir até 6 m de altura, caule aéreo, nitidamente dividido em nós e entrenós, pela bainha de folhas vestigiais ao redor dos nós e pelos estróbilos terminais (Figura 3) (KISSMANN, GROTH, 2000; LARGE et al., 2006).

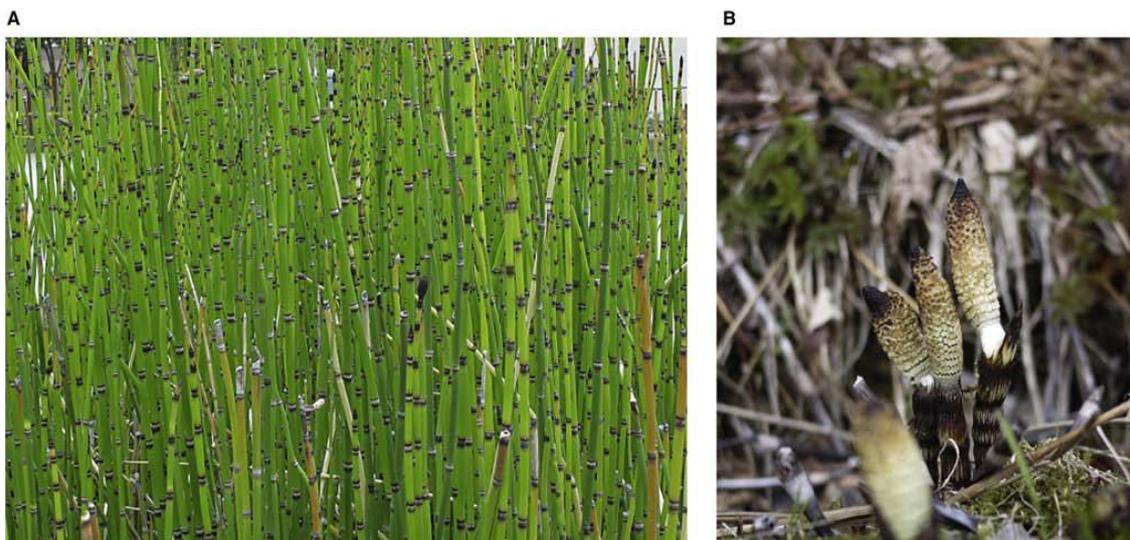


Figura 3. *Equisetum* (A) caule aéreo principal ramificado com verticilos. (B) *Equisetum* fértil brota do chão em primavera, contendo esporos dentro do estróbulo no topo dos brotos. **Fonte:** KNOWLTON (2012).

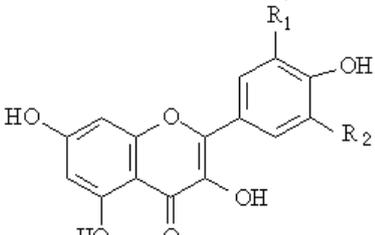
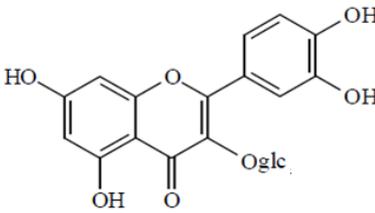
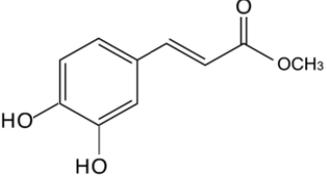
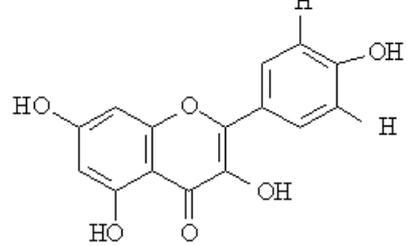
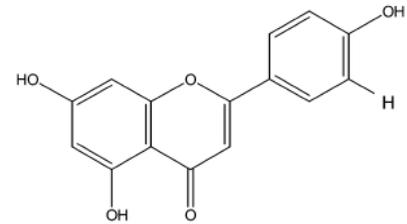
As espécies do gênero, distribuída em diferentes regiões do mundo, como Europa, Ásia, Américas do Norte, Central e do Sul (LARGE et al., 2006), são consideradas cosmopolitas, com exceção da Austrália, Nova Zelândia e continente antártico (BENNERT et al., 2005; LARGE et al., 2006).

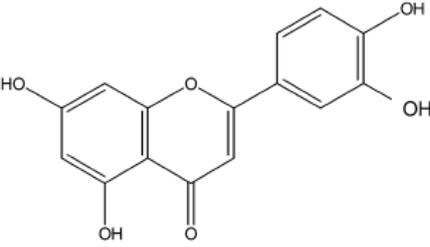
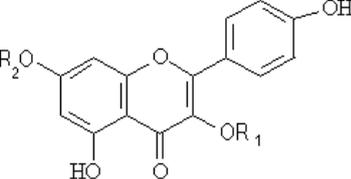
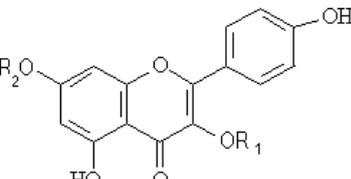
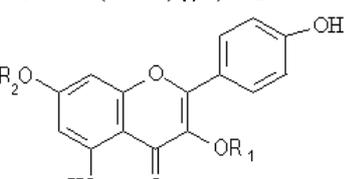
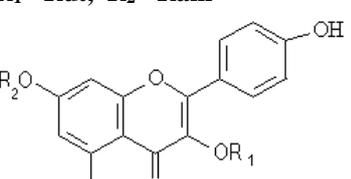
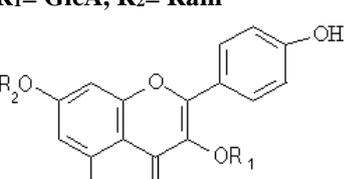
No Brasil, as espécies deste gênero estão distribuídas na Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Goiás, e no cerrado de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, adaptando-se perfeitamente em terrenos arenosos e úmidos (POTT; POTT, 1994, 2000).

De maneira geral, as espécies de *Equisetum* são utilizadas popularmente como diurético, digestivo, antianêmico e anti-inflamatório (REUTER, 2010) e a parte da planta empregada como medicinal são as hastes estéreis (AL-SNAFI, 2017). As espécies do gênero *Equisetum* predominantemente são a *Equisetum palustre* L., *Equisetum bogotense*, *Equisetum hyemale* L., *Equisetum arvense* L., *Equisetum telmateia* Ehrh., *Equisetum ramosissimum* Desf., *Equisetum pratense*, *Equisetum sylvaticum* L. e *Equisetum fluviatile* L (MELLO; BUDEL, 2014).

No entanto, entre as espécies do gênero *Equisetum*, *E. arvense* tem a maior informação científica pautada em estudos químicos, fisiológicos e ensaios biológicos do seu uso na medicina popular dos países do hemisfério norte, onde é frequente (FRANCESCATO et al., 2013). E, inúmeras substâncias foram descritas, e os primeiros trabalhos com a planta foram publicados em 1940 com a identificação dos flavonoides quercetina-3-glicosídeo, canferol-7-glicosídeo e luteolina-5-glicosídeo (SALEH et al., 1972). Na Tabela 2 estão representados alguns grupos químicos relacionados com a atividade de *E. arvense*.

Tabela 2. Grupos químicos (nome químico/estrutura molecular) de *E. arvense*

Nome químico	Estrutura molecular	Ref.
Quercetina	 <p>$R_1 = H, R_2 = OH,$</p>	1, 2
Quercetina-3-glicosídeo		3
Ácido cafeico		2, 4, 5
Canferol		6
Apigenina		6, 8

Luteolina		6
Canferol-3-O-soforoside		7
Canferol 3-O-rutinoside-7-O-glicosídeo		7
Canferol 3-O-(6"-O-malonilglucoside)-7-O-ramnosídeo		2
canferol 3-O-rutinoside-7-O-raminopiranosídeo		3, 2
canferol 3-O-(6"-O-acetil-glicosil)-7-O-ramnosídeo		3, 2

R₁= GlcA, R₂= Glc

(1) VEIT et al. (1995_a), (2) VEIT et al. (1995_b), (3) SALEH et al. (1972), (4) VEIT et al. (1995_c), (5) BECKERT et al. (1997), (6) OH et al. (2004), (7) ONISZCZUK et al. (2014), (8) MIMICA-DUKIC et al. (2008).

A. E. arvense L., faz parte da Farmacopeia Europeia apresentando funções diuréticas e antioxidantes, porém, são relatadas a espécie outras propriedades, como: vasorelaxante, antinociceptiva, anti-inflamatória, hemostática, anti-séptico, antimicrobiano, hipoglicemiante, cicatrizante, tratamento de distúrbios ósseos,

cicatrização óssea após cirurgia ou fratura óssea (AL-SNAFI, 2017). Inclusive, no Brasil, *E. arvense* é utilizada em programas do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da hipertensão arterial (REUTER, 2010).

Estas propriedades estão relacionadas com a presença de minerais como ácidos silícicos e silicatos, potássio, enxofre, manganês, magnésio importantes como diuréticos, vasorelaxantes e cicatrizantes. Aos ácidos fenólicos, por exemplo, o ácido ferulico e ácido cafeico, os Flavonoides, glicoflavonoides, taninos, Alcaloides e os esteroides estão relacionados aos demais usos terapêuticos (VEIT et al., 1995_{ab}; AL-SNAFI, 2017).

Já como anti-inflamatória, antioxidante e cicatrizante estudos recentes foram desenvolvidos *in vitro*, com modelos experimentais e em seres humanos, utilizando extratos hidroalcoólicos, glicólicos assim como formulações a base da planta e os resultados são promissores (MIMICA-DUKIC et al., 2008; ŠTAJNER et al., 2009; AZAY et al., 2010; HAYAT et al., 2011; SPARAVIGNA et al., 2013; ASGHARIKHATOONI et al., 2015; AL-SNAFI, 2017).

A composição química de *E. arvense* depende dos efeitos da localização geográfica, dos fatores ambientais, da sazonalidade, da genética e de seus híbridos (VEIT et al., 1995_a; HOHLFELD et al., 1996; BECKERT et al., 1997; NAGAI et al., 2005; BRUNE et al., 2008). Dos fitoconstituintes nas espécies do Gênero e seus híbridos os compostos fenólicos e os flavonoides são considerados como marcadores quimiotaxonômicos (WIEDENFELD et al., 2000).

O interesse pelas propriedades farmacológicas e bioquímicas da atividade anti-inflamatória e antimicrobiana vem crescendo, como observado no estudo de ALAVARCE et al. (2015). A respeito de candidíase oral e estomatite dentária, a composição química do extrato etanólico de *E. giganteum* mostrou compostos fenólicos, derivados de ácidos cafeico e ferúlico, heterosídeos flavonoides derivados de quercetina e canferol, além de estilipironas. Nas concentrações mais altas, apresentaram atividades antimicrobianas contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Também demonstrou atividade antiaderente de *Candida albicans* em modelo experimental semelhante às dentaduras, e o extrato não mostrou citotoxicidade em contato com células humanas.

No estudo de ASGHARIKHATOONI et al. (2015), observaram a eficácia satisfatória da aplicação de pomada de *E. arvense* a 3% na cicatrização de feridas, redução da inflamação e alívio da dor durante o período de 10 dias após episiotomia em nulíparas. Foi um ensaio clínico duplo-cego realizado em 108 mães pós-parto (54 mulheres no grupo

experimental usaram a pomada de cavalinha e 54 mulheres no grupo do placebo) no Centro educacional-médico de Alzahra, na cidade de Tabriz, Irã.

Já, no estudo europeu de GRÜNDEMANN et al. (2014), foi investigada a capacidade imunomoduladora do extrato de *E. arvense* comercialmente disponível sobre a função de linfócitos primários humanos *in vitro*. A proliferação de células T foi inibida de forma dependente da dose pelo extrato sem indução de apoptose ou necrose. Este efeito foi mediado pela inibição da ativação dos linfócitos, especificamente pela diminuição da expressão do receptor de superfície CD69 e IL-2 e da produção intracelular de IL-2. Além disso, o tratamento inibiu as funções efetoras, como indicado pela produção reduzida de IFN- γ e TNF- α , indicando que o extrato usado de *E. arvense* interfere com a polifuncionalidade de células imunocompetentes, proporcionando assim uma ação anti-inflamatória.

Diferentes espécies de *Equisetum* têm sido utilizadas amplamente no Brasil em diferentes produtos cosméticos, medicina tradicional e, inclusive em programas do SUS como anti-hipertensiva, entretanto, existem poucos estudos fitoquímicos e biológicos para garantir a segurança de uso. Desta forma, observa-se a necessidade de mais estudos com espécies deste grupamento vegetal. Assim, estudaremos neste trabalho a *E. pyramidale* por ser abundante na região do Estado de Mato Grosso do Sul e não possuir muitas informações na literatura.

***Equisetum pyramidale*: aspecto botânico, químico e farmacológico**

A *Equisetum pyramidale* Goldn é apontada como uma planta daninha de solos úmidos e pantanosos, infestando principalmente pastagens, lavouras perenes, terrenos baldios e beira de estradas. É uma planta tóxica para equinos e outros animais domésticos, cuja ação é devido a substâncias antitiamínicas (LORENZI; MATOS, 2002).

Com características muito agressivas em terrenos úmidos e pantanosos da região de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, é muito persistente e de difícil erradicação (LORENZI; MATOS, 2002).

Segundo KISSMANN e GROTH (2000), ela é conhecida popularmente por cavalinha, pinheirinho, erva-canudo, cauda-de-raposa, árvore-de-natal.

Dos caules aéreos e verdes (de 0,7 a 1,5 cm de diâmetro) nascem ramos que se dispõem em verticilos. Os caules aéreos são ocos, sulcados no sentido longitudinal e apresentam nós e entrenós. As folhas são pequenas e verticiladas em torno do caule verde. Têm forma de pequenas escamas escuras. Cada nó possui um verticilo de folhas soldadas entre si, pelas bases (**Figura 4**) (RIOS, 2015).

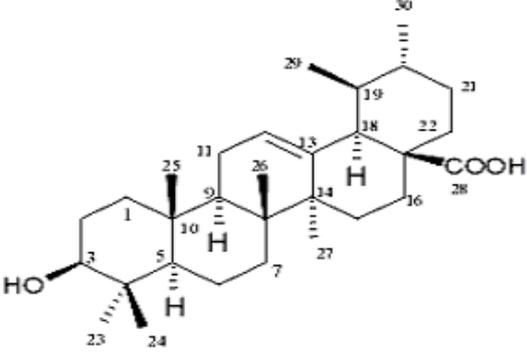
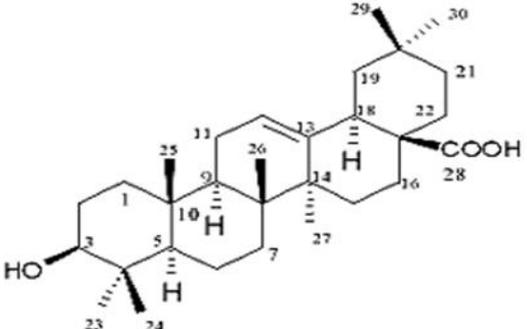
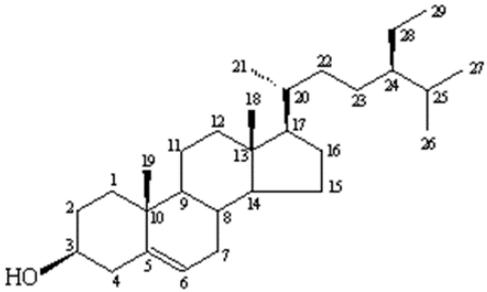
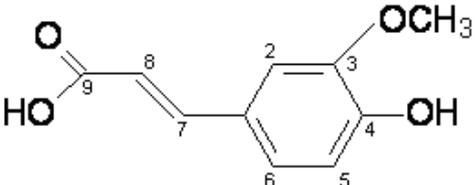


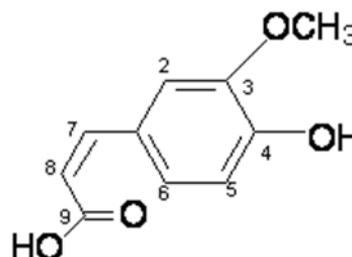
Figura 4: Partes aéreas de *E. pyramidale* cultivada (Horta de plantas medicinais, Campo Grande – MS).

MARCHESE et al. (2009) levantaram e documentaram as plantas usadas pela população da comunidade rural de “Passo a Dinamarca Ilha” em Pato Branco, Estado do Paraná, e entre as 114 espécies identificadas está a *E. pyramidale*.

E. pyramidale cultivada, em Campinas – SP, é rica em sais minerais como cálcio, magnésio, manganês e zinco (NASCENTES *et al.*, 2001) e em relação a composição química MATIAS (2010) isolou e identificou as estruturas das substâncias por espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C e técnicas de COSY, DEPT, HMQC, HMBC, NOESY. Das partes aéreas da planta, cultivada em Campo Grande – MS, foi sugerida a presença de dois triterpenos (ácido ursólico e olenólico), um esteroide (24 α -etil-colestan-5-eno-3 β -ol), uma mistura de açúcares da fração hidrometanólica e como constituinte majoritário o ácido ferúlico *cis* e *trans*, conforme Tabela 3.

Tabela 3. Principais estruturas químicas identificadas por RMN da *E. pyramidale*. **Fonte:** Adaptado de MATIAS (2010).

Nome químico	Estrutura molecular
Ácido oleanóico	
Ácido ursólico	
Sitosterol	
Ácido ferúlico <i>trans</i>	

Ácido ferúlico *cis*

O uso do extrato etanólico de *E. pyramidale* em pomada já foi descrito por MATIAS (2010), o ensaio de atividade cicatrizante foi realizado em ratos Wistar e demonstrou após 30 dias de tratamento que o extrato etanólico (2,0%) em pomada de vaselina/lanolina foi eficiente na reparação tecidual. Também, foi avaliada a atividade antibacteriana frente as cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, utilizando-se o teste de susceptibilidade para a determinação da concentração mínima inibitória, concentração bactericida e a atividade antibacteriana (teste de difusão em ágar). O extrato etanólico e as frações hexano, acetato de etila e hidrometanólica mostraram valores de concentração mínima inibitória (MIC) maiores que 0,1 mg/mL.

Em outro estudo com *E. pyramidale*, CORREA et al. (2013) avaliaram o extrato a 20% em pomada nas lesões cutâneas em modelo de ratos com diabetes. Os resultados foram promissores e mostraram que o uso do extrato etanólico em pomada, diminuía as células inflamatórias no local da inflamação, resultando em cura mais rápida, com menos crosta e menor quantidade de secreção em comparação com o grupo controle, sendo eficaz no processo inflamatório do reparo tecidual, contribuindo para um processo mais rápido e reepitelização de tecido mais organizada.

Hidrogel

Os ativos utilizados para tratamento de feridas, entre eles fármacos e plantas medicinais, devem ser adicionados em veículos dermatológicos para serem aplicados topicamente no local afetado. Um bom veículo dermatológico deve promover de forma perceptível a capacidade de recuperação da pele. Como regra geral, para lesões úmidas, deve-se empregar um veículo aquoso, enquanto para pele seca, um lipofílico (AULTON, 2016).

Entre os veículos aquosos, destaca-se o hidrogel, apresentando fácil espalhamento, não é gorduroso, confortável para o paciente e pode veicular princípios ativos hidrossolúveis e lipossomas (CORREA et al., 2005). Neste sentido, são usados em inúmeras aplicações cosméticas e/ou farmacêuticas, incluindo dispositivos oftalmológicos, biossensores, biomembranas e transportadores para a liberação controlada de fármacos ou proteínas. Assim, os hidrogéis são considerados sistemas semi-sólidos formados por redes poliméricas tridimensionais por meio de líquido hidrofílico, o que confere rigidez à estrutura (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013; AULTON, 2016).

Polímeros são substâncias de alto peso molecular, podem ser naturais (pectina, ágar, adraganta, quitosana, fibrina, ácido hialurônico, colágeno, gelatina), semi-sintéticos (derivados de celulose como metilcelulose e hidroxicelulose) ou sintéticos (ácidos carboxivinílicos ou carbômero - Carbopol®). De acordo com as características dos polímeros, podem ser iônicos ou não-iônicos. Os de natureza não-iônica possuem estabilidade em ampla faixa de pH, tornando-se possível a veiculação de substâncias de caráter ácido, como os alfa-hidroxiácidos. Já os de caráter aniônico são pH dependentes, sendo estáveis em pH neutro ou próximo do neutro (ALEMDAROGLU et al., 2006; AULTON, 2016).

Os carbômeros (Carbopol®) são constituídos de polímeros de ácido acrílico de alto peso molecular com ligação cruzada. A viscosidade é dependente da concentração do agente gelificante e com os carbômeros é adquirida, também, pela adição de uma base orgânica ou inorgânica, como por exemplo trietanolamina ou hidróxido de sódio, à dispersão aquosa. O Carbopol Ultrez® se dispersa facilmente na água enquanto que o Carbopol 940® necessita de um contato maior com o veículo para se dispersar (CORREA et al., 2005; KHAN et al., 2013).

Os hidrogéis são muito interessantes porque são fáceis de preparar e permitem a entrega sustentada dos ativos. A velocidade de liberação de compostos ativos depende diretamente do tamanho de poro localizado dentro da rede tridimensional, influenciado pelo tipo de polímero escolhido. Assim, o perfil de liberação pode ser modulado aumentando ou reduzindo a extensão da reticulação do polímero ou o grau de entumescimento (GAINZA et al., 2015).

Além disso, o hidrogel pode ser projetado para manter a umidade na superfície da ferida, proporcionando um ambiente ideal para a cura, a manutenção da hidratação da pele e permitindo que o corpo se livre do tecido necrosado (ALEMDAROGLU et al., 2006). Após evidências, observou-se à semelhança do hidrogel com o tecido dérmico e a capacidade de induzir a regeneração parcial da pele. A inovação no cuidado avançado da ferida é ainda orientada para o desenvolvimento dos chamados curativos ativos, nos quais os hidrogéis são combinados com componentes que melhoram o propósito principal de proporcionar um ambiente benéfico para a cicatrização de feridas (FRANCESKO, PETKOVA, TZANOV, 2017).

No estudo de ALMEIDA et al. (2012), desenvolveram hidrogel de Carbopol Ultrez[®] a 0,025% (p/p) com dispersão aquosa de rutina no polissorbato 80. A eficácia da formulação foi avaliada através da regressão de lesões cutâneas em ratos e pela análise do estresse oxidativo. Após 5 dias de tratamento nas feridas, o hidrogel contendo rutina apresentou diminuição na área da ferida, na análise do estresse oxidativo mostrou diminuição da peroxidação lipídica e aumento da atividade da catalase em comparação com o hidrogel controle. Dessa forma, observou-se a viabilidade do hidrogel contendo rutina para melhorar a cicatrização de feridas na pele.

KHAN et al. (2013) formulou e otimizou um extrato de *Aloe vera* contendo Carbopol 934[®] como agente gelificante e investigou os efeitos da aplicação tópica na cicatrização de feridas cutâneas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. Como resultado, obtiveram menor hiperplasia do tecido no grupo controle em comparação com os outros grupos tratados. Em animais tratados com gel, observou-se a cura de 80,14% até 14 dias. Enquanto nos animais do grupo controle não tratados apresentaram 52,68% de cicatrização de feridas no 14º dia. Por outro lado, os animais do grupo de controle também apresentaram inflamação e formação de pus até 5º dia de estudo, enquanto os animais tratados não apresentaram inflamação observável e formação de pus. Dessa forma, observou-se que o gel preparado tem efeito promissor no processo de cicatrização de feridas.

FLORES et al. (2015) prepararam hidrogel de Carbopol Ultrez[®] contendo nanocápsulas e nanoemulsão de óleo de *tea tree* e avaliaram sua eficácia na proteção da pele por UVB e cicatrização de feridas cutâneas através da regressão da lesão cutânea em ratos. As nanocápsulas contendo hidrogel apresentaram maior redução da área da ferida em comparação com o nanoemulsão contendo hidrogel. Este estudo mostra a viabilidade da obtenção de formulações dermatológicas contendo o óleo de *tea tree* associado em sistemas nanoestruturados em hidrogel, representando uma abordagem promissora para o tratamento tópico de distúrbios inflamatórios e cicatrização de feridas.

Diante do exposto, neste trabalho foi desenvolvido um hidrogel de Carbopol 940[®] contendo extrato de *E. pyramidale*, uma planta do Cerrado sul mato-grossense, para aplicação tópica com objetivo de cicatrização de feridas. A formulação desenvolvida foi avaliada quanto a eficácia nas feridas sob ponto de vista clínico, morfométrico e histopatológico em modelo de ratos. Assim, neste trabalho, foi levado em consideração para o desenvolvimento da formulação, o seu custo, sendo escolhidos métodos e matérias-primas para ser disponibilizado um produto final com eficiência e acessível à população.

Equisetum pyramidale

Plantas medicinais

Hidrogel

Cicatrização

Objetivos



2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o potencial do hidrogel com extrato de *Equisetum pyramidale* para aplicação tópica na cicatrização de feridas de segunda intenção em modelo animal.

2.2 Objetivos Específicos

- Obter extrato de *Equisetum pyramidale* e desenvolver formulação de hidrogel com extrato de *Equisetum pyramidale*;
- Analisar o (s) constituinte (s) do extrato de *Equisetum pyramidale* por prospecção fitoquímica, Cromatografia de Camada Delgada (CCD), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), InfraVermelho (IV) e Espectrometria de massas (EM);
- Avaliar histologicamente o processo cicatricial nos grupos experimentais em modelo de cicatrização em ratos;
- Determinar por meio de análise morfométrica a regressão da ferida cutânea induzida nos grupos experimentais;
- Quantificar a presença de fibras colágenas nos grupos experimentais;

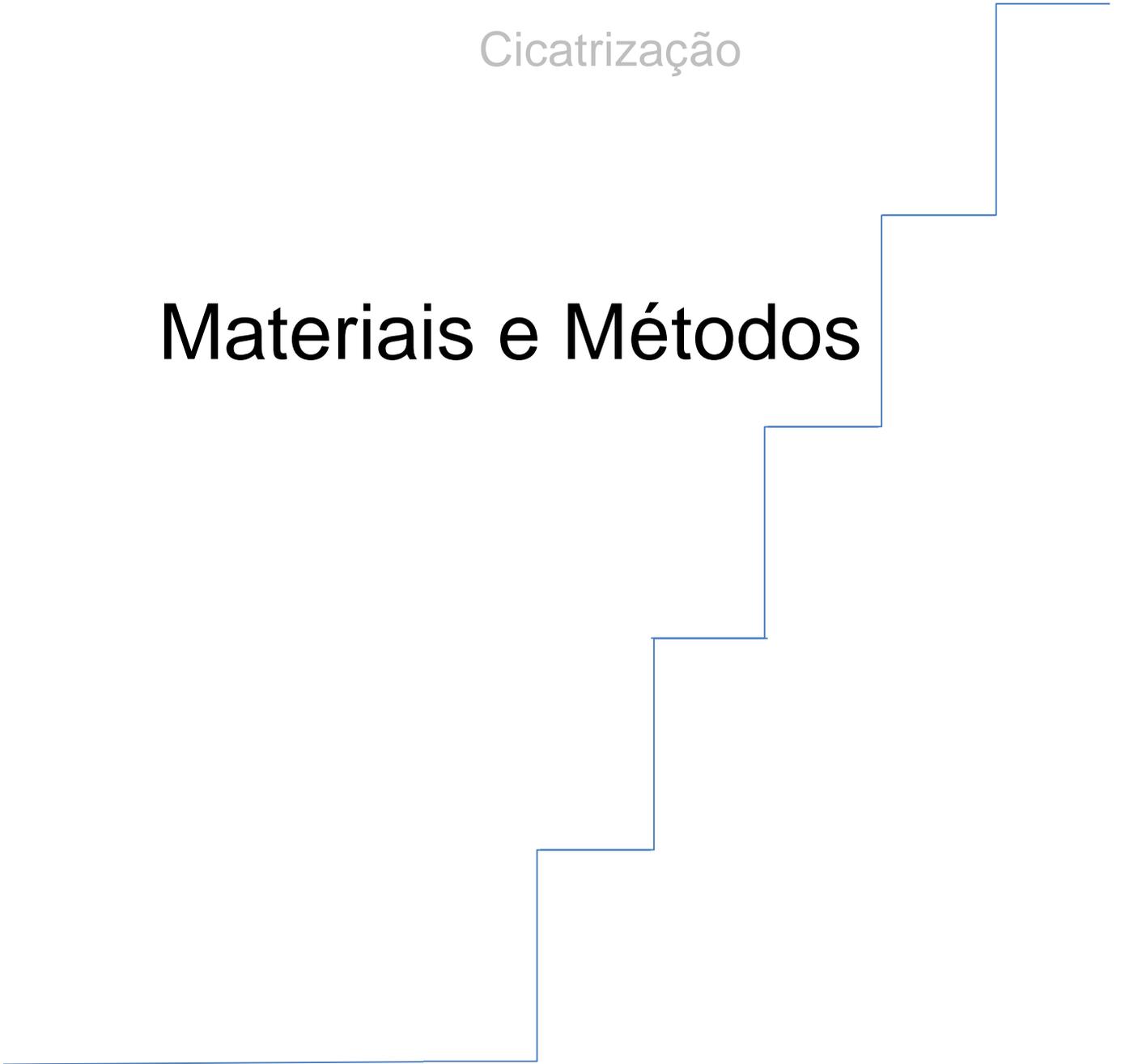
Equisetum pyramidale

Plantas medicinais

Hidrogel

Cicatrização

Materiais e Métodos



3 MATERIAS E MÉTODOS

4.1. ANÁLISE FITOQUÍMICA DA *Equisetum pyramidale*

4.1.1. Coleta e identificação. As partes aéreas da *E. pyramidale* foram coletadas em março de 2016, na horta de plantas medicinais da Universidade Anhanguera Uniderp (Latitude 20° 26'16,6 "S e Longitude 54° 32'14,5 " O), na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Após a identificação, um exemplar foi catalogado e incorporado na coleção da Universidade sob o número 02214.

4.1.2. Obtenção do extrato etanólico. O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar a 40 °C ± 5 °C (Marconi, MA35) durante 72 h, triturados com um moinho de facas (Skymssen, LS-04) proporcionando tamanho de partícula 0,250 mm (mesh 60). O pó foi submetido a extração com etanol (álcool etílico absoluto 99,5%) em banho de ultrassom (Unidque, 1450) durante 60 minutos, na proporção de 20:100 (planta: etanol p/v). O extrato foi extraído por maceração estática até à exaustão com mudança de solvente após 48 h. Em seguida, os filtrados (com algodão) foram concentrados sob pressão reduzida a 60 °C ± 5 °C em evaporador rotativo (Tecnal, MA120) produzindo o extrato etanólico bruto seco, com rendimento de 15 %.

4.1.3. Prospecção fitoquímica. O extrato etanólico a 20% foi submetido à análise fitoquímica clássica (MATOS, 2009), realizada em triplicata e comparada com a amostra controle (extratos a 20%) e as leituras dos resultados foram obtidas observando a alteração de cor e a precipitação do filtrado. A leitura foi representada por: negativa (±), baixa (+), parcialmente moderada (++) moderada (± ++) e alta intensidade (+++), com frequência de 0, 10, 25, 50, 75 e 100%, respectivamente (FONTOURA et al., 2015).

4.1.4. Determinação de compostos fenólicos e flavonoides. Para quantificar fenóis totais foi utilizado o método Folin-Ciocalteu com ácido gálico (Vetec[®]) (10 a 350 mg/mL) como padrão, e os flavonoides foram quantificados pelo método do cloreto de alumínio e, como padrão, quercetina (Sigma[®]) nas concentrações de 0,05 a 0,3 µg/mL para construção da curva de calibração (DO et al., 2014).

4.1.5. Cromatografia de camada delgada (CCD). O extrato etanólico (10 µL) foi adicionado em cromatoplasmas de alumínio (Merck GF₂₅₄), além dos padrões quercetina (Sigma[®]), pinocembrina (Sigma[®]) e rutina (Sigma[®]) para flavonoides e ácido gálico (Vetec[®]) para os fenóis, todos dissolvidos em solução etanólica a 1%. O sistema de eluente foi hexano:diclorometano:metanol:acetato de etila:ácido fórmico (4,0:1,0:0,5:1,0:1,0). A visualização das bandas por irradiação com luz ultravioleta no comprimento de onda de 254 e 365 nm (Vilber Lourma[®], VOO-6168) e como revelador NP-PEG, seguindo a metodologia descrita em WAGNER E BLADT (2009).

4.1.6. Espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV). As composições químicas do extrato etanólico foram obtidas a partir de espectros infravermelhos com grânulos de brometo de potássio (KBr) em um modelo de espectrômetro FT-IR ABB BOMEM (Série MB) na gama 400-4000 cm⁻¹.

4.1.7. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE): Diluiu-se o extrato etanólico bruto com metanol a uma concentração de 10 mg/mL e depois submeteu-se a uma análise no equipamento Shimadzu SCL-10AVP equipado com uma bomba binária DGU-14A, LC-10AD, forno CTO-10AS, auto-injetor SIL-10AF e detector de matrizes de diodos SPD-M10A. As análises foram realizadas numa coluna de LiChrospher-100 RP-18 Merck de fase inversa (250 mm × 4,6 mm id e tamanho de partícula de 5 µm, Darmstadt, Alemanha) equipada com uma pré-coluna Merck (10 mm x 4,0 mm id). Utilizou-se um gradiente de água ultrapura acidificada com ácido acético glacial (pH = 3,0) (A) e acetonitrila (B) como se segue: 10% (0 min), 90% (80 min) e 10% (90 min). Para composto não polar: água - 90% (0 min), 10% (80 min) e 90% (90 min) com uma taxa de 1,0 mL/min, 40 ° C (λ 290 nm), temperatura do forno foi ajustada a 50 ° C e a detecção foi realizada a 220 nm e 340 nm. Os cromatogramas foram visualizados e manipulados no software da Classe-VP.

4.1.5. Espectrometria de massas (EM). Diluiu-se o extrato etanólico com metanol até uma concentração final de 10 mg/mL e submeteu-se a análise no Cromatógrafo UFLC Shimadzu LC-20AD acoplado a detectores DAD e IES-Q-QTOF microTOFIII (Bruker Daltonics), monitorado entre 240-800 nm e operado em modo de ionização positivo (m/z 120-1300). Foi utilizado como fase móvel água (A) e acetonitrila (B) (grau HPLC, Vetec, Rio de Janeiro, Brasil), ambos com 0,1% de ácido fórmico. Este método iniciou com 3%

de B por 2 minutos, 25% de B por 25 minutos e aumentando até 80% de B ao longo de 40 minutos com mais O fluxo foi de 0,3 mL/min, temperatura coluna: 50 °C, coluna Kinetex 2.6µC-18.

4.2. OBTENÇÃO DO HIDROGEL COM EXTRATO DE *Equisetum pyramidale*

Para a preparação do hidrogel, foi adicionado 1% de Carbopol 940[®] como agente gelificante, 0,1% de metilparabeno como conservante e água destilada como veículo sob agitação constante, posteriormente foi adicionado 0,2% de trietanolamina como agente basificante, obtendo um gel com consistência média. Após obtido o hidrogel, foi incorporado 2% do extrato etanólico da *E. pyramidale*.

4.2.1 Análise macroscópica. Foi realizada após 24 horas do preparo das amostras, durante e após todas as avaliações, onde foram observadas as características organolépticas e a homogeneidade do gel. As características organolépticas foram relacionadas à cor, odor, homogeneidade e separação de fases (ANVISA, 2004).

4.2.2 Análise do pH. Foi realizada diluindo a amostra em água destilada conforme a técnica de Fieldler (PRISTA et al.,1995).

4.2.3 Centrifugação. Colocou-se em tubo de centrífuga 5,0 g da formulação e centrifugou-se a 3500 rpm por 15min. Observou-se ou não a ocorrência de separação de fase ou de se liquefazer ou não (ANVISA, 2004).

4.3. AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO *IN VIVO*

4.3.1. Animais. O experimento foi realizado com 60 ratos Wistar adultos (*Rattus norvegicus albinus*), machos, com peso de 300 ± 15 g, com cerca de 8 a 10 semanas, mantidos no biotério da Universidade Anhanguera Uniderp. Os ratos foram levados para a sala de teste pelo menos 1 hora antes do experimento e foram observados durante 21 dias. Todos os animais tiveram acesso livre a ração comercial Nuvital[®] e água ao longo do estudo. Os procedimentos de cuidado e manuseio dos animais estavam de acordo com as diretrizes da Associação Internacional para o Estudo de Dor com uso de animais e

foram aprovados (número 3001) pelo Comitê de Ética Animal da Anhanguera Educacional Ltda.- CEUA/AESA.

4.3.2. Procedimento cirúrgico.

4.3.2.1. Período pré-operatório. Os animais foram pesados em balança semi-analítica e foram anestesiados com cloridrato de ketamina (75 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), com 0,2 mL/100 g de peso animal, por via intraperitoneal (FLECKNELL, 2009).

4.3.2.2. Indução da ferida. Os ratos foram posicionados no decúbito ventral e imobilizados sobre uma tábua de madeira, utilizando tensores elásticos nos membros, assim eles foram delimitados na região dorsolateral direita um espaço de 2 cm por 2 cm, sendo 0,5 cm da coluna vertebral e 1 cm acima da crista ilíaca. Um punção de metal com um diâmetro de 8 mm foi utilizado para a indução da ferida. Um fragmento cutâneo circular foi removido no centro das áreas delimitadas, já tricotomizadas até a exposição da fáscia muscular superficial ou externa (Figura 5).



Figura 5. Indução da ferida nos animais no experimento.

4.3.3. Grupos experimentais. Os animais receberam identificações individuais e foram separados aleatoriamente, alojados em caixas com 2 animais cada, em quatro grupos de quinze animais, com três tempos de coleta, 3, 7 e 21 dias (n=5). Os grupos experimentais foram: Grupo 1 (G1) – soro fisiológico, Grupo 2 (G2) - hidrogel, Grupo 3 (G3) - colagenase, Grupo 4 (G4) - extrato etanólico de *E. pyramidale* a 2% incorporado em hidrogel. O tratamento foi iniciado imediatamente após a cirurgia, todos os grupos

experimentais foram tratados com 0,2 mL de produto uma vez ao dia, no mesmo período, diariamente. Foram tiradas imagens fotográficas dos grupos de animais para avaliar a evolução da cicatrização (Figura 6).

A pomada comercial Collagenase® (Colagenase 0,6 U/g) foi selecionada como grupo controle positivo, uma vez que utilizada para o tratamento de feridas cutâneas de segunda intenção atuando na cicatrização contribuindo com a formação do tecido de granulação, pois degrada o colágeno desnaturado, sem afetar o colágeno recém-formado.

No final do período experimental, os animais foram pesados para calcular a dose do anestésico para a eutanásia, que foi realizada, com a presença de médico veterinário, por administração intraperitoneal de dose letal de cloridrato de ketamina (75 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) com 0,4 mL/100 g de peso animal (MASSONE, 2003).



Figura 6. Fotos dos animais em tratamento do grupo experimental G1 nos tempos 3, 7 e 21 dias, para acompanhamento da evolução da cicatrização.

4.3.4. Análise de peso dos animais e análise de contração das feridas

Os animais foram pesados aos 3 dias, 7 dias e no final do experimento (21 dias) para avaliação. As feridas foram observadas diariamente e mensuradas nos tempos 3, 7 e 21 dias através de imagem fotográfica (Câmera Digital Sony Cyber-shot DSC-W510, 12,1 MP), com altura padronizada (16 cm), a partir do 1º dia de experimento, conforme Figura 6. As imagens fotográficas de cada animal foram analisadas no programa ImageJ 1.49, para o cálculo da regressão da ferida (ANDRADE, 2012), conforme Figura 7.

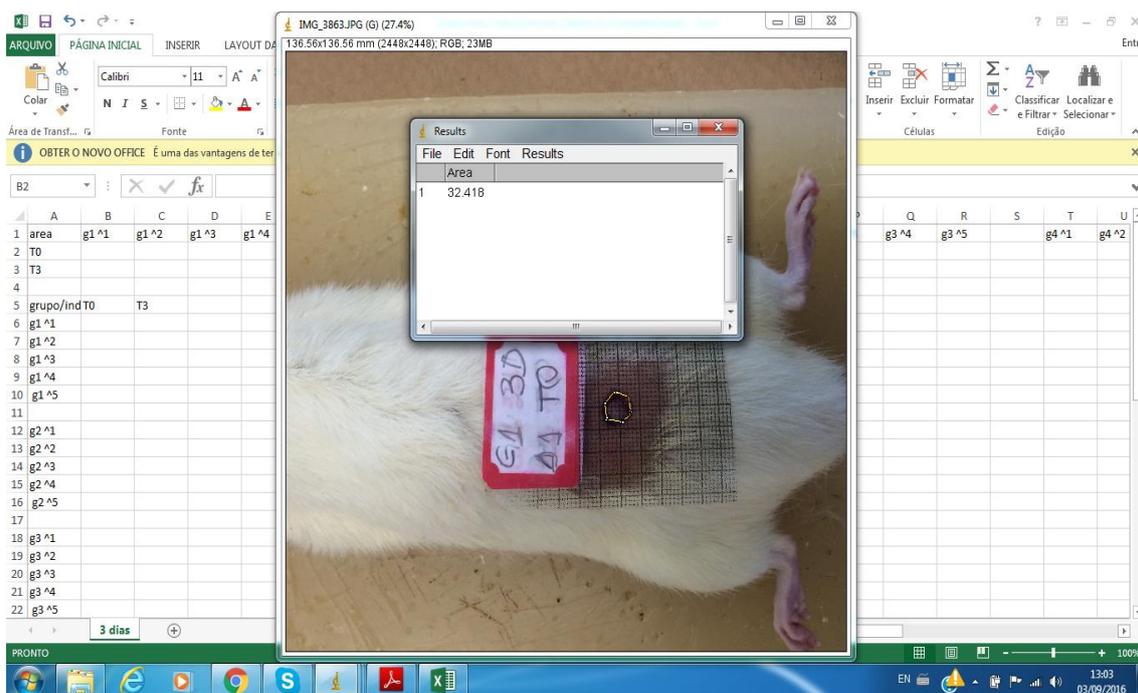


Figura 7. Processo de análise da regressão da ferida do experimento pelo Image J.

4.3.4. Análise histológica. Após eutanásia, as áreas dorsais dos ratos foram removidas cirurgicamente (Figura 8), fixada em formol tamponado a 10%. Em seguida, as amostras foram incorporadas em blocos de parafina e seccionadas em amostras de 5 μ m de espessura com um micrótomo rotativo (Microm HM320). As secções resultantes foram coradas com hematoxilina e eosina e vermelho de Picrosirius. As amostras coradas foram examinadas sob microscopia óptica (Carl Zeiss). As lâminas coradas com Picrosirius foram analisadas no software IMAGELAB para quantificar a porcentagem de fibras de colágeno presente na região de cicatrização.



Figura 8. Remoção cirúrgica da área dorsal do animal do experimento após eutanásia.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Os resultados são apresentados como médias \pm desvio padrão e são representativas de duas experiências separadas de cinco animais por tempo / grupo experimental. Utilizou-se a análise de variância bidirecional (ANOVA) para comparar os grupos e os tempos. Nos casos de distribuição não-normal de dados, o teste estatístico não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado nas comparações intergrupos. O teste de Friedman em comparações intragrupos. A normalidade foi avaliada utilizando o teste de Lilliefors. As diferenças estatísticas foram consideradas significativas em $p < 0,05$. A análise foi realizada através do programa GraphPad Prism 5.0.

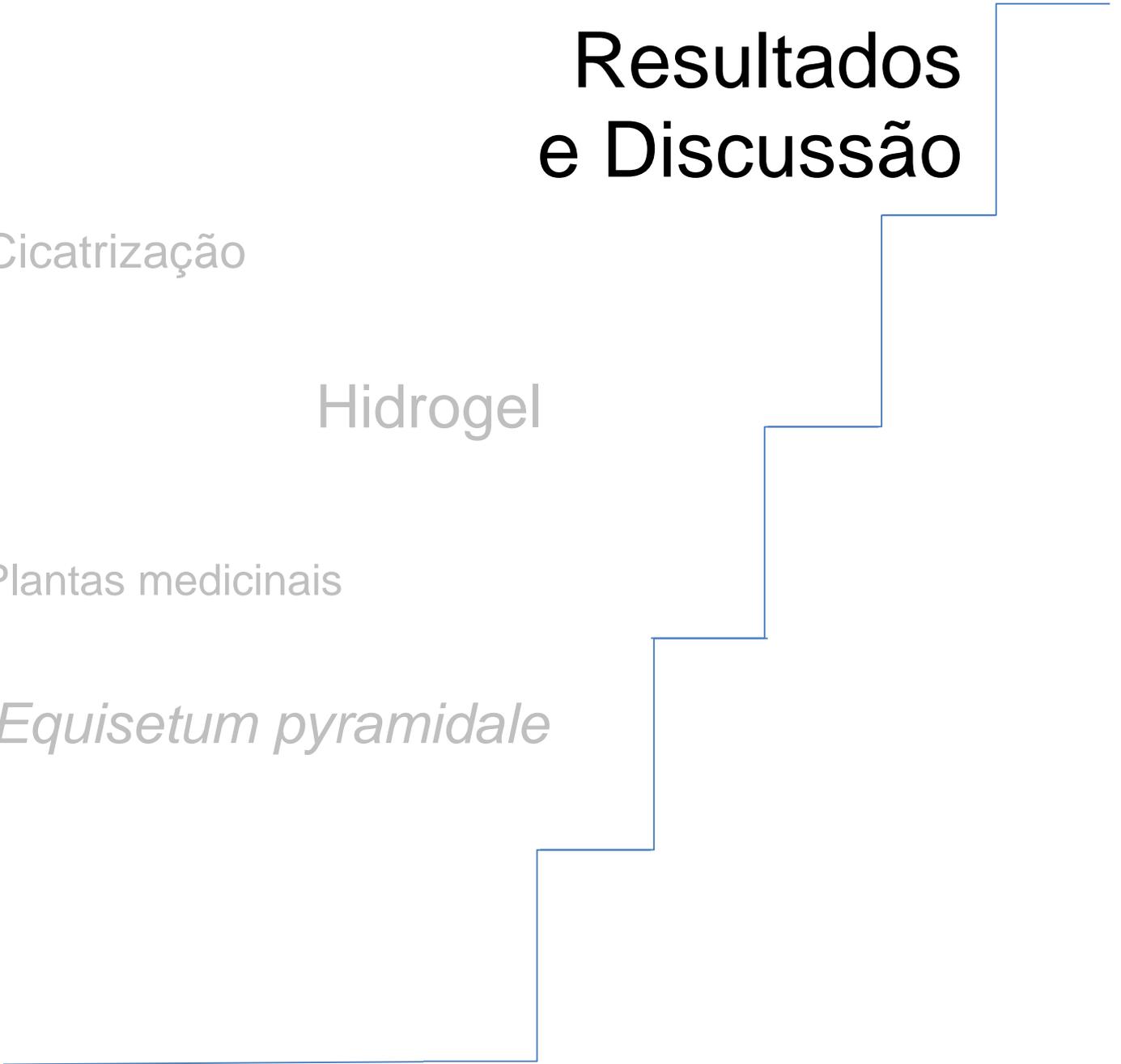
Resultados e Discussão

Cicatrização

Hidrogel

Plantas medicinais

Equisetum pyramidale



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. ANÁLISE FITOQUÍMICA DA *Equisetum pyramidale*

5.1.1 Prospecção fitoquímica

Existem várias metodologias descritas para a preparação de extratos vegetais, visando o isolamento de seus constituintes químicos, entre elas, a maceração estática se destaca. A eficiência da extração é afetada pela natureza química dos fitoquímicos, o método de extração utilizado, o tamanho de partícula da amostra, o solvente utilizado, bem como a presença de substâncias interferentes. O rendimento da extração depende do solvente tendo como variável a polaridade, o pH, a temperatura, o tempo de extração e a composição da amostra (SIMOES et al., 2017).

Neste estudo a **obtenção do extrato etanólico** da *E. pyramidale* foi satisfatória com rendimento de 15 %. Para obtenção deste extrato, o solvente escolhido foi o etanol, pautado em outros estudos que relataram que a maior concentração de compostos fenólicos, observado no gênero *Equisetum*, foi utilizando solventes de alta polaridade, que possui maior afinidade pelos constituintes químicos (ZHOU; YU, 2004; FRANCESCATO et al., 2013; QUEIROZ et al., 2015; ALAVARCE et al., 2015).

Neste estudo, foi realizada a **prospecção fitoquímica** com o objetivo de realizar o rastreamento das classes dos compostos orgânicos do extrato etanólico de *E. pyramidale*. Os resultados, na forma de porcentagem estão demonstrados na Figura 9.

A análise indicou uma diversidade nas classes de metabolitos secundários, especialmente no grupo de compostos fenólicos e flavonoides, seguidos de grupos químicos de alta polaridade, como taninos e saponinas e, com menor frequência, cumarinas, esteroides, triterpenos e açúcar redutores, conforme observado nas outras espécies do gênero *Equisetum* (FRANCESCATO et al., 2013; ALAVARCE et al., 2015; AL-SNAFI, 2017).

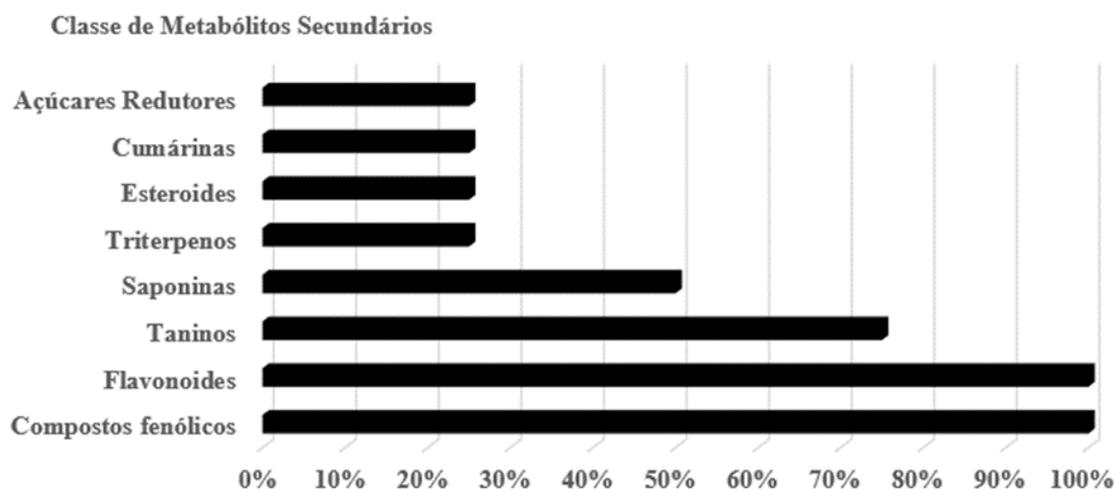


Figura 9. Frequência (%) das classes de metabólitos secundários de extrato etanólico de *E. pyramidale*. Negativo (-), 10% (Intensidade parcial = ±), 25% (baixa), 50% (Parcial moderado = ++) 75% (Moderado = ++ ±) e 100% (Alta intensidade = +++).

5.1.2. Determinação compostos fenólicos e flavonoides

Após resultado do rastreamento dos compostos orgânicos, **os compostos fenólicos totais e flavonoides foram quantificados**. Para quantificar fenóis totais foi utilizado o método Folin-Ciocalteu com ácido gálico (Vetec®) como padrão nas concentrações de 10 a 350 mg/mL para construção da curva de calibração, obtendo a seguinte equação da reta $Y = 1,067x - 0,004$ ($R^2 = 0,982$). O resultado da quantificação de fenóis foi $198,55 \pm 0,133$ mg/g.

Já, os flavonoides foram quantificados pelo método do cloreto de alumínio e, como padrão, utilizou-se a quercetina (Sigma®) nas concentrações de 0,05 a 0,3 µg/mL para construção da curva de calibração ($Y = 0,0061x - 0,0633$) com $R^2 = 0,999$, segundo DO et al. (2014). Como resultado foi obtido $134,49 \pm 0,166$ mg/g de flavonoides.

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo com a *E. telmateia* Ehrh, onde o conteúdo fenólico total foi expresso como equivalentes de ácido gálico e variou de 129,0 a 262,7 mg ácido gálico/g (RADOJEVIC et al. , 2012).

5.1.3. Cromatografia de camada delgada (CCD)

A CCD, considerada método qualitativo para identificação dos fitoconstituintes, foi realizado com o extrato etanólico da *E. pyramidale* utilizando como padrões

quercetina, pinocembrina e rutina para flavonoides e ácido gálico para os fenóis, conforme apresentada na Figura 10.

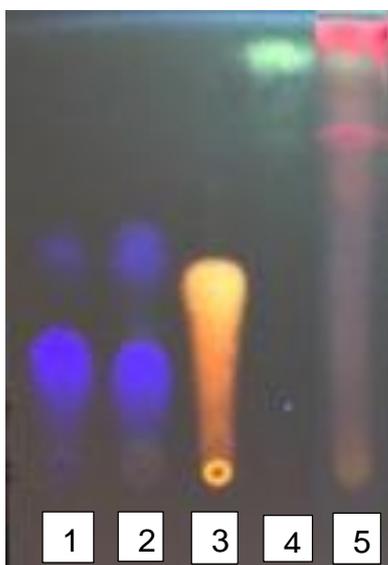


Figura 10. Cromatoplaça de alumínio (Merck GF₂₅₄). As substâncias aplicadas foram: (1) ácido gálico (Vetec[®]), (2) rutina (Sigma[®]), (3) quercetina (Sigma[®]), (4) pinocembrina (Sigma[®]), (5) extratos de *E. pyramidale*.

Na CCD empregando os diferentes padrões para fenólicos e de flavonoides, sugere-se a presença da pinocembrina (4'-deoxy flavanona), de coloração esverdeada, um flavonoide primário, onde no gênero *Equisetum* foi encontrado apenas para as partes aéreas de *E. myriochaetum* (CAMACHO et al., 1992).

5.1.4 Espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV)

O **espectro de IV** obtido a partir do extrato etanólico da *E. pyramidale* encontra-se demonstrado na Figura 11 A. A presença de flavonoides (Figura 11B) foi observada no espectro de IV com bandas de absorção a 3,380 cm⁻¹ na vibração de alongamento de OH e na banda 1602 e 1659 cm⁻¹ em relação à vibração de alongamento de C=C e C=O α,β insaturados, respectivamente. O sinal correspondente ao alongamento assimétrico da ligação C-O-C é observado a 1159 cm⁻¹, e o associado com o alongamento da ligação C-O ocorre a 1027 cm⁻¹. O sinal associado à flexão das ligações CH₂ ocorre a 1425 cm⁻¹.

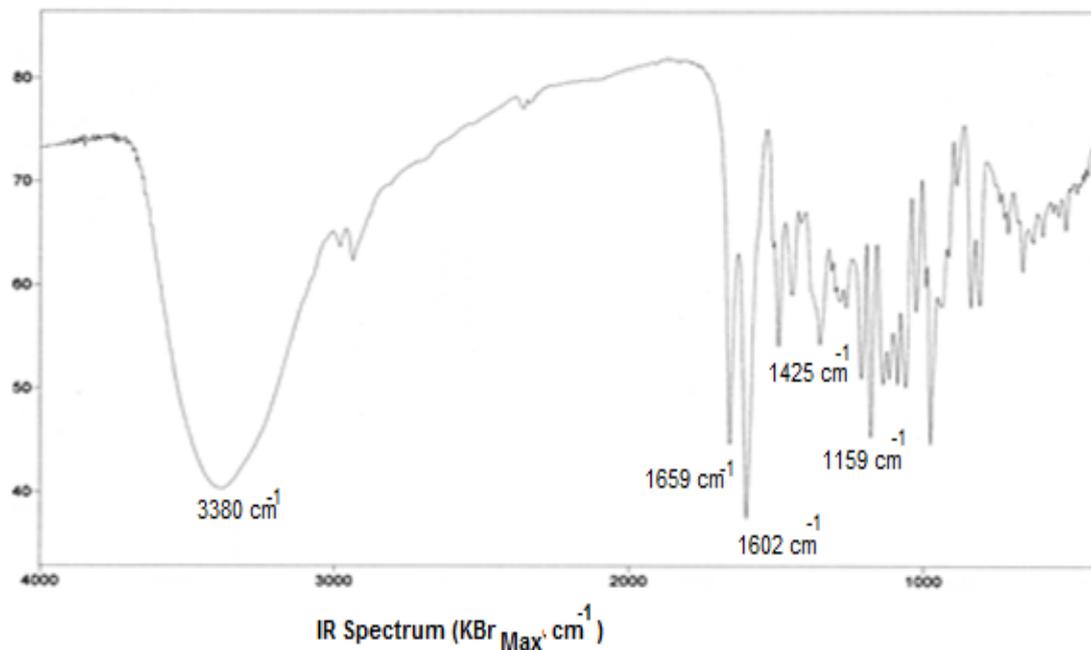


Figura 11. Espectro de IV (KBrMax cm^{-1}) do extrato etanólico das partes áreas de *E. pyramidale*, Campo Grande – MS.

5.1.5. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

O perfil cromatográfico obtido por CLAE a 340 nm confirmam os fitoquímicos encontrados neste estudo (Figura 12 A, B), mostrando uma região que é característica dos derivados de flavanona. De acordo com o levantamento de MERKEN; BEECHER (2000), as flavanonas e seus glicosídeos poder ser detectados a 290 nm (BOGDANOV, 1989). Flavonas, flavonóis e flavonol e os glicosídeos geralmente são detectados em comprimentos de onda de 270 nm (BROLIS et al., 1998), 365 nm (CROZIER et al., 1997).

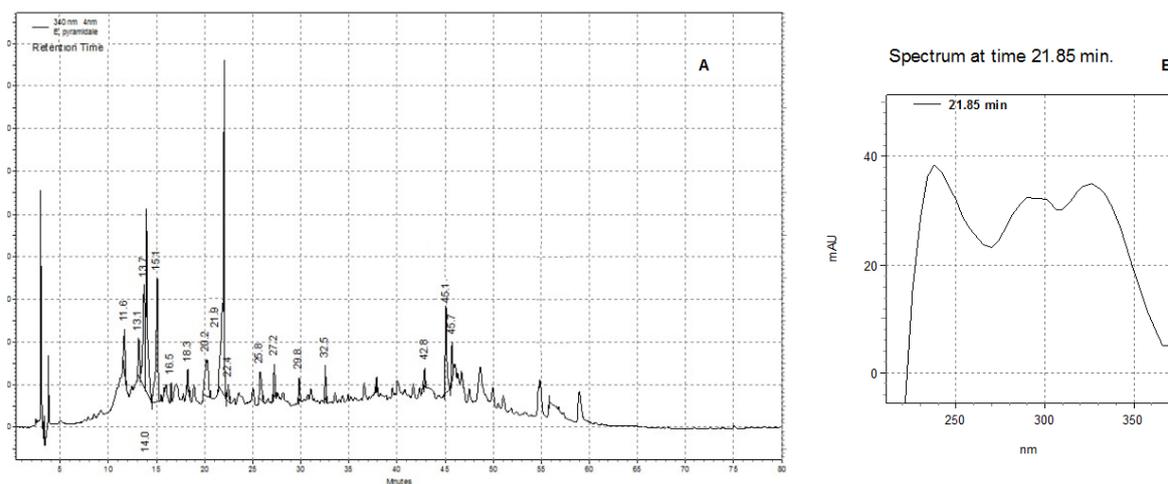


Figura 12. Imagem A: Cromatograma do extrato etanólico de *E. pyramidale*: $rt = 21,85$ min. **Imagem B:** λ 340 nm.

5.1.6. Espectrometria de massas

A espectrometria de massas foi utilizada para investigar os compostos químicos presentes no extrato etanólico de *E. pyramidale*. Na Figura 13 e Tabela 4, estão os cromatogramas e compostos sugeridos, respectivamente.

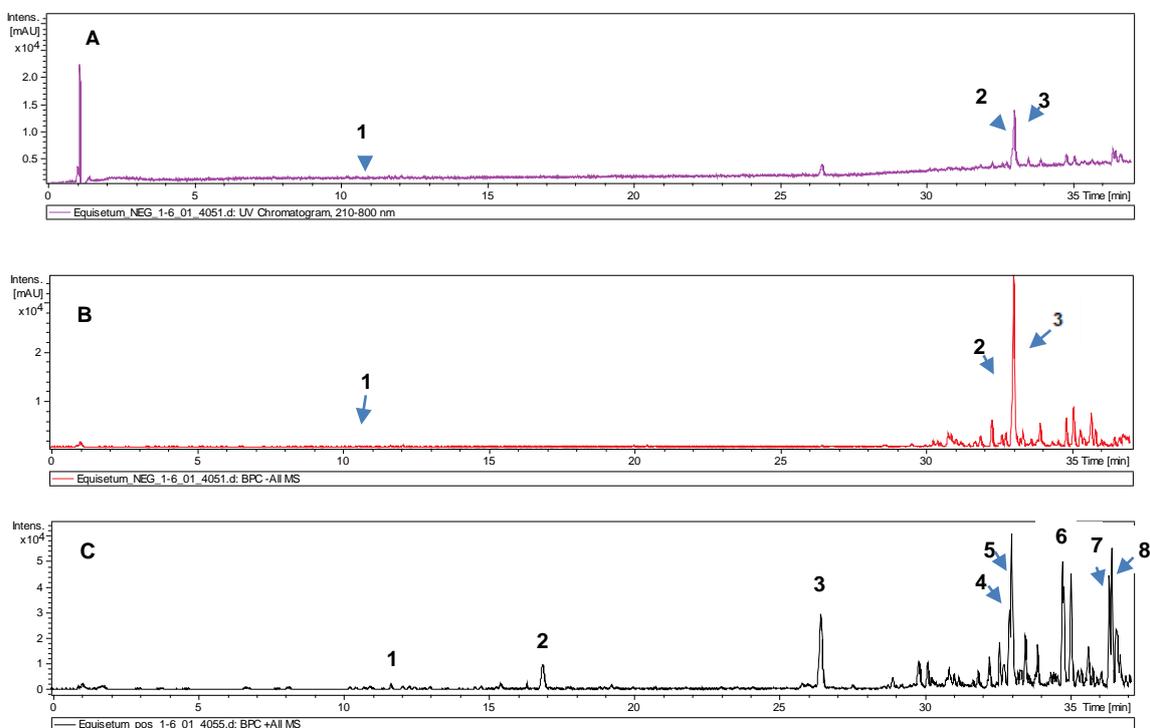


Figura 13. Cromatogramas de CLAE-DAD-IES-EM (TOF) do extrato etanólico de *E. pyramidale*. **Imagem A:** Cromatograma no UV de 210 a 800 nm. **Imagem B:** Cromatograma modo íon negativo. **Imagem C:** Cromatograma modo íon positivo. Os picos estão relacionados de acordo com os compostos listados na Tabela 4.

Tabela 4. Tempo de retenção (TR), modo íon negativo e positivo, absorção de UV (nm), fórmula molecular, principais fragmentos e elucidação do composto do extrato etanólico de *E. pyramidale*.

TR # [min]	m/z	UV (nm)	Formula molecular (M-H) ⁻	Principais fragmentos (MS ²)	Composto	Ref.
1	11,7	771,1985	260; 355	C ₃₃ H ₃₉ O ₂₁	478; 378; 197	Canferol 3-O-sophorosil-7-O-glucosídeo (1), (2)
2	32,9	285,0771	222; 287	C ₁₅ H ₉ O ₆	255; 171; 165	Luteolina (1)
3	33,0	255,0666	215; 287	C ₁₅ H ₁₁ O ₄	213; 185; 171	Pinocembrina (4)

TR # [min]	m/z	UV (nm)	Formula molecular (M+H) ⁺	Principais fragmentos (MS ²)	Composto	Ref.
1	11,7	773,2140	212; 355	C ₃₃ H ₄₁ O ₂₁	611; 449	Canferol 3-O-sophorosil-7-O-glucosídeo (1), (2)
2	16,9	197,1172	216	C ₁₁ H ₁₇ O ₃	179	Liolilideo (3)
3	26,5	221,0804	260; 325	C ₁₂ H ₁₃ O ₄	165	Flavonoide / Cromeno* (3)
4	32,9	287,0903	222; 287	C ₁₅ H ₁₁ O ₆	167	Luteolina (1)
5	33,0	257,0808	215; 287	C ₁₅ H ₁₃ O ₄	153	Pinocembrina (4)
6	33,5	317,1019	221; 288	C ₁₇ H ₁₇ O ₆	203; 167	Flavonoide* (3)
7	34,8	355,1901	227; 265	C ₂₂ H ₂₇ O ₄	205; 165	Flavonoide* (3)
8	36,3	301,1067	223; 288	C ₁₇ H ₁₇ O ₅	167	Flavonoide* (3)
9	36,4	339,1855	224	C ₂₂ H ₂₇ O ₃	241; 182	NI - (3)

Flavonoide*= flavonoide não identificado, NI: não caracterizado. Referências: (1) VEITT et al. (1995), (2) FRANCESCATO et al. (2013), (3) WANG; JIA (2005), (4) CHASSET et al., (2016).

A conformação dos constituintes químicos por CLAE-DAD-IES-EM (TOF), permitiu combinar o tempo de retenção das substâncias com os dados de absorção no UV. A técnica forneceu, também, informações sobre o íon molecular e fragmentos característicos que possibilitaram confirmar as estruturas das substâncias analisadas (Tabela 4). O extrato etanólico é constituído por um terpenoide (1), dois flavonoides (2 e 5) e contém ainda três flavonoides que não foram identificadas (6-8) e uma substância não caracterizada (9) (Tabela 4).

Diante dos resultados expostos acima, quanto a prospecção fitoquímica, a quantificação, os espectros de IV, CLAE e CLAE-DAD-IES-EM (TOF), pode-se sugerir que os compostos fenólicos e flavonoides, com destaque para a pinocembrina, são os constituintes principais do extrato etanólico de *E. pyramidale*.

Aos compostos fenólicos e derivados têm sido atribuídos à sua atividade antioxidante, pois possuem estruturas químicas que apresentam hidroxilas e anéis aromáticos, nas formas simples ou poliméricas, além disso podem estar livres ou complexados a açúcares (glicosídeos) e proteínas (ANGELO; JORGE, 2007).

Os compostos fenólicos em geral atuam interrompendo a cadeia da reação através da doação de elétrons ou hidrogênio aos radicais livres, convertendo-os em produtos termodinamicamente estáveis e/ou reagindo com os radicais livres, formando o complexo lipídico-antioxidante que pode reagir com outro radical livre. O outro mecanismo antioxidante está relacionado com o retardo da etapa de iniciação da autoxidação, por diferentes mecanismos que incluem complexação de metais, sequestro de oxigênio, decomposição de hidroperóxidos para formar espécie não radical, absorção da radiação ultravioleta (ADEGOKE et al., 1995; BAHRAMSOLTANI et al., 2014).

Dentre os compostos fenólicos, destacam-se os flavonoides, os ácidos fenólicos e os taninos, presentes no gênero *Equisetum* e na *E. pyramidale*, inclusive sendo confirmadas pelas análises realizadas e em acordo com o estudo químico de MATIAS (2010). Os flavonoides são compostos de baixo peso molecular, consistindo em 15 átomos de carbono, organizados na configuração C₆-C₃-C₆. Os flavonoides são caracterizados por possuírem dois anéis aromáticos, denominados anel A e B, unidos por três carbonos que formam um anel heterocíclico, denominado anel C (Figura 11B). O anel aromático A é derivado do ciclo acetato/malonato, enquanto o anel B é derivado da fenilalanina (ANGELO; JORGE, 2007; RODRIGUES DA SILVA et al., 2015).

Variações em substituição do anel C resultam em importantes classes de flavonoides, como flavonóis, flavonas, flavanonas, flavanois, isoflavonas e antocianidinas. Flavonois e flavonas ocorrem geralmente como glicosídeos. A principal diferença entre eles é a presença de um grupo hidroxil em C3 em flavonois, por modificação nos anéis e no grau de metilação e glicosilação. Estas modificações dependem do estágio em que a planta se encontra, se jovem ou adulta, e de quais compostos químicos estão prevalecendo naquele momento (MERKEN; BEECHER, 2000; ANGELO; JORGE, 2007; RODRIGUES DA SILVA et al., 2015).

Em especial, o resultado do CCD, em conjunto com o espectro de CLAE-DAD-IES-EM (TOF) sugere a presença da pinocembrina (C₁₅H₁₂O₄) no extrato etanólico de *E. pyramidale*, uma flavanona, considerada flavonoide primário, de baixo peso molecular. A presença de grupos fenólicos no anel A da molécula e a presença do grupo 4-ceto no anel C são caracterizados por possuir uma ampla variedade de atividades farmacológicas, incluindo antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena, apoptose (RASUL et al., 2013) e capacidade de remodelamento anti-inflamatório (RASUL et al., 2013; VARGAS-SÁNCHEZ et al., 2015, GIRI et al., 2016), podendo inibir a peroxidação lipídica (LI-LI et al., 2011), inibir a produção induzida de IL-6 e TNF- α através da atenuação da ativação

de fator nuclear kappa (NF- κ B) via de sinalização em células *in vitro* (SOROMOU et al., 2012).

A pinocembrina é um dos principais constituintes químicos da própolis e a atividade antioxidante deste produto da abelha é correlacionada a sua presença, entre outros constituintes (HERNANDEZ et al., 2007; VARGAS-SÁNCHEZ et al., 2015). No gênero *Equisetum* foi encontrado somente na *E. myriochaetum* (CAMACHO et al., 1992) e, agora, neste estudo, na *E. pyramidale*. Em uma revisão apontaram que este flavonoide foi isolado em uma variedade de grupos de plantas como nas espécies da família Piperaceae, Lauraceae, Asteraceae, Pinaceae, Myrtaceae, Euphorbia, Bignoniaceae (RASUL et al., 2013).

Já a luteolina é amplamente distribuída no reino vegetal e o seu potencial antioxidante é conhecido em vários modelos de estresse oxidativo, e reportado que o potencial antioxidante é duas vezes mais forte do que a vitamina E e tem fortes propriedades de eliminação de radicais de superóxido. A essa flavona é atribuída um amplo espectro de atividades biológicas, dentre elas está a inflamação e a cicatrização de feridas de segunda intenção em animais induzidos a diabetes (LODHI; SINGHAI, 2013).

Já o Canferol 3-*O*-sophorosil-7-*O*-glucosídeo é um glicoflavonoide comum em extratos de *E. arvense* (rabo-de-cavalo) que têm uma longa tradição no tratamento de distúrbios inflamatórios. Para entender as bases moleculares para o uso desta planta rica em flavonoides da classe do canferol (Canferol 3-*O*-sophorosil-7-*O*-glucosídeo, Canferol 3-*O*-rutinoside-7-*O*-glucosídeo, Camferol-3-*O*-soporosideo e Camferol-3-*O*-glucosídeo), GRÜNDEMANN et al. (2014) investigaram e constataram a capacidade imunomoduladora do extrato da planta e sua viabilidade sobre a atividade de linfócitos humanos ativados por mitógeno e constaram o efeito mediador através da inibição da ativação de linfócitos, especificamente pela diminuição do CD69 e Expressão de receptor de superfície de IL-2 e produção intracelular de IL-2. Com isto os autores sugerem que a *E. arvense* por inibir a produção reduzida de IFN- γ e TNF- α e interferir na polifuncionalidade de células imunocompetentes possui ação anti-inflamatória.

Portanto, os flavonoides, como anti-inflamatório (HERTOG; HOLLMAN; VENEMA, 1992) reduz a inflamação e encurta o período inflamatório. Com isto, plantas medicinais com um efeito anti-inflamatório tópico podem acelerar o processo de cicatrização; no entanto, a atividade antiflogística não é um pré-requisito do efeito

cicatrizante (CSUPOR et al., 2010). Seu potencial medicinal depende amplamente do sinergismo entre a estrutura química dos flavonoides e as estruturas químicas de outras classes de compostos (RODRIGUES DA SILVA et al., 2015).

Já, os terpenoides, no caso do loliolide, são especificamente interessantes pois exibem potencial anti-inflamatório, antimicrobiano, espasmódico e antitumoral (PROKOPENK et al., 2013). Neste estudo, observou-se, a partir do espectro de massas, a presença no extrato etanólico de *E. pyramidale*. Este composto consta no gênero *Equisetum*, relatado na *E. ramosissimum* (WANG; JIA, 2005).

Entre os ácidos fenólicos presentes no gênero *Equisetum*, o ácido cafeico e os seus derivados têm propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (MATIAS, 2014). Os ácidos fenólicos caracterizam-se por terem um anel benzênico, um grupamento carboxílico e um ou mais grupamentos de hidroxila e/ou metoxila na molécula. Podem ser derivados do ácido hidroxibenzóico (ácido gálico, p-hidroxibenzóico, protocatecuico, vanílico e siríngico) e derivados do ácido hidroxicinâmico (ácidos cafeico, ferúlico, p-cumárico e sináptico) caracterizados por serem compostos aromáticos com três carbonos que formam uma cadeia lateral (C6 –C3) (ANGELO, JORGE, 2007).

Os outros metabólitos secundários encontrados na *E. pyramidale*, são os taninos, polímeros fenólicos (ANGELO; JORGE, 2007), possui a capacidade de estimular a proliferação de queratinócitos em torno da área lesada, o que facilita a reepitelização da ferida e envolve a migração de queratinócitos nas bordas da lesão da ferida. Estas substâncias favorecem o aumento do número de ligações cruzadas entre as fibras de colágeno presentes na matriz extracelular e ajudam na orientação destas fibras em tecidos conjuntivos, tais como a pele e é essencial para a correta função dos tecidos (HERNANDES et al. 2010).

5.2. OBTENÇÃO DO HIDROGEL COM EXTRATO DA *Equisetum pyramidale*

Sabe-se que o aumento da umidade local nas lesões cutâneas melhora a taxa de reepitelização das feridas e pode liberar fator de crescimento (HOSGOOD, 2006). Para isso, o veículo hidrogel pode ser produzido para proporcionar um ambiente ideal para cicatrização, mantendo a hidratação da pele e permitindo que o corpo se liberte do tecido necrótico (ALEMDAROGLU et al., 2006), portanto a forma farmacêutica hidrogel foi escolhida para este estudo.

Um dos principais ingredientes da formulação do hidrogel é o agente gelificante. Neste estudo, o hidrogel foi elaborado com Carbopol 940[®] 1% como agente gelificante, metilparabeno 0,1% como conservante e água destilada como veículo sob agitação constante, posteriormente foi adicionado trietanolamina 0,2% como agente basificante, obtendo um gel com consistência média.

O Carbopol 940[®], definido como polímero acrílico hidrossolúvel, derivado de carbômero, é amplamente utilizado em formulações farmacêuticas tópicas, principalmente, por suas propriedades de aumento de viscosidade, por ser sintético e manter as características antimicrobianas (ROWE, 2009; AULTON, 2016). O carbômero foi dispersado em água, foi umectado e formou uma dispersão aquosa (resina e água) com valor de pH 2,8 – 3,2. Neste estado pré-dissolvido a molécula está em espiral e sua capacidade espessante é limitada. A neutralização se faz necessária com base inorgânica, como a trietanolamina utilizada neste estudo, ionizando a resina e gerando cargas negativas ao longo da cadeia do polímero. A repulsão entre estas cargas faz com que a molécula se estenda causando o espessamento (PRISTA et al., 2013; AULTON, 2016).

Após a obtenção do hidrogel, o extrato etanólico de *E. pyramidale* na concentração de 2% foi incorporado e, ocorreram as análises macroscópicas, pH e centrifugação para avaliação da estabilidade da formulação. As avaliações seguiram os parâmetros preconizados pelo Guia de Estabilidade da ANVISA (2004).

A **análise macroscópica** foi realizada após 24 horas do preparo das amostras, onde foram observadas as características organolépticas e a homogeneidade do gel. As características organolépticas foram relacionadas à cor, odor, homogeneidade e separação de fases (ANVISA, 2004). O resultado para o hidrogel foi de aspecto brilhoso, transparente, com odor característico, homogêneo e sem separação de fases. Já para o hidrogel com o extrato etanólico de *E. pyramidale* o resultado foi de aspecto opaco, verde, com odor característico e homogêneo, no início, durante e até o final do experimento.

Neste estudo, foi realizado **a análise do pH** do gel obtendo-se $6,0 \pm 0,5$. Após a adição do extrato etanólico de *E. pyramidale* o pH manteve-se semelhante. Isto indicou que o extrato selecionado não alterou o pH da formulação. O pH foi determinado de modo a garantir que a formulação possa ser utilizada sem o risco de irritação a pele. Este resultado está em acordo com outros estudos conforme observado em KHAN et al. (2013) que desenvolveram um gel com pH $6,6 \pm 0,5$, próximo do pH neutro, portanto, a formulação pode ser utilizada sem o risco de irritação na pele.

A **centrifugação** foi realizada a 3500 rpm por 15min. Observou-se a não ocorrência de separação de fase ou de liquefação do hidrogel e do hidrogel incorporado com extrato etanólico. Diante disso, não foram identificados sinais de instabilidade como alteração de cor, do odor, da aparência, da homogeneidade, do pH e separação de fases, conforme parâmetros para estabilidade preliminar do Guia de Estabilidade da ANVISA (2004).

Entretanto, em outros estudos como no de KHAN et al. (2013), os géis de *Aloe vera* contendo 1,0% de carbômero 934 formaram um gel muito fino que liquefez dentro seis horas da preparação. Com 2,0%, obteve-se um gel com melhor consistência, entretanto liquefez após 24h. Já, com 3,0% formou um gel uniforme e liso que não liquefez após a manutenção. Com 4,0%, o gel foi muito grosso e mais pegajoso, não podendo ser espalhado corretamente. Assim, foi selecionado 3,0% de carbômero 934 como a concentração do agente gelificante. Já, CSUPOR et al. (2010) desenvolveram gel Carbomer 934 a 0.9% com planta medicinal nativa da Hungria, *Centaurea sadleriana Janka*.

A viscosidade do gel é adquirida de acordo com a concentração do gelificante. Assim, concentração menor, levará a uma solução simples ou a uma consistência muito baixa, ocorrendo escoamento do gel e não aderência ao local a ser tratado, portanto não gerando o ambiente úmido desejado. Enquanto, uma alta concentração do agente gelificante poderá levar à formação de géis com alta viscosidade, levando a distribuição não uniforme de drogas e problemas com manuseio de gel (AULTON, 2016).

5.3. AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO *IN VIVO*

5.3.1 Análise do peso do animal

O peso dos animais foi avaliado no decorrer do experimento com o objetivo de avaliar se a indução da ferida e o tratamento afetaram os animais. As médias dos valores do peso dos animais dos diferentes grupos (G1, G2, G3, G4) e tempos de avaliação (3, 7 e 21 dias) do experimento estão descritas na Tabela 5. A análise estatística foi realizada e o teste de Kruskal-Wallis mostrou não haver diferença entre os pesos dos animais no tempo inicial em relação aos tempos de análise ($p = 0,1894$). A Figura 14 dispõe as diferenças observadas nas comparações intragrupos para a variação no peso dos animais.

É possível observar na Figura 13, que no experimento após 3 dias de tratamento, apenas o grupo tratado com hidrogel/extrato (G4) ganhou peso e os demais grupos perderam peso. Já no experimento de 7 dias, os animais do grupo tratado com soro fisiológico (G1) e o grupo tratado com hidrogel (G2) continuaram a perder peso, o grupo tratado com colagenase (G3) começou a restabelecer o peso e o grupo hidrogel/extrato teve uma leve perda de peso. Contudo, após 21 dias de tratamento todos os grupos obtiveram ganho de peso. Apesar das condições apresentadas nos 3, 7 e 21 dias do tratamento, não houve diferença estatística intergrupos.

Tabela 5. Valores de média de perda de peso dos animais de acordo com o grupo e o tempo de avaliação. Onde: Grupos experimentais tratados com (G1) = soro fisiológico, (G2) = hidrogel, (G3) = colagenase, (G4) = hidrogel/extrato.

	03 dias	07 dias	21 dias	p-valor ¹
G1	-1,2±0,8	-6,0±0,7	48,0±11,5	<0,0001
G2	-1,2±2,2	-6,2±3,7	45,0±11,2	<0,0001
G3	-0,4±1,1	1,6±9,2	44,0±9,6	<0,0001
G4	5,8±9,0	-0,4±5,0	36,0±17,1	0,0009
p-valor²	0,3460	0,0973	0,3311	-

1 = ANOVA, post hoc test de Tukey; 2 = teste de Kruskal-Wallis

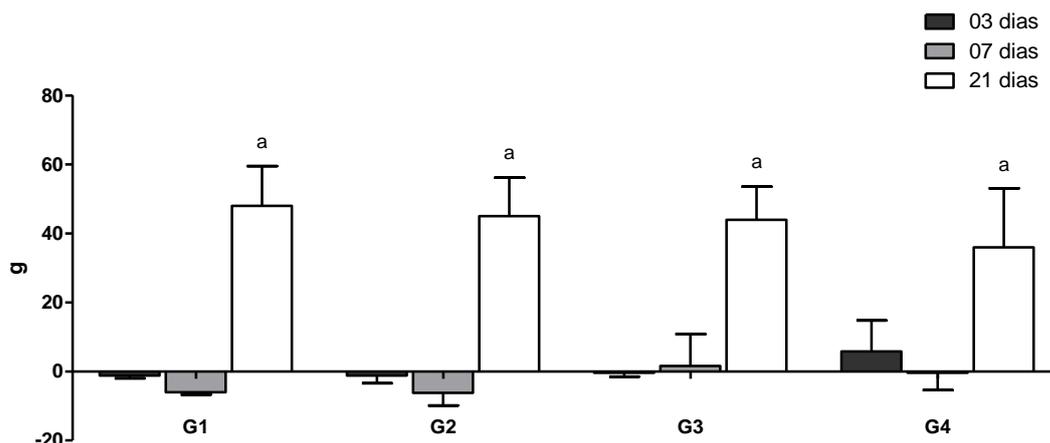


Figura 14. Comparações intragrupos das variações de peso dos animais (ANOVA, “a”: $p < 0,01$ em relação a 03 e 07 dias). Onde: Grupos experimentais tratados com (G1) = soro fisiológico, (G2) = hidrogel, (G3) = collagenase, (G4) = hidrogel/extrato.

Ressalta-se que, a perda de peso, provavelmente, está interligada ao pós-operatório (BATISTA et al., 2012), uma vez que o processo inflamatório produz citocinas inflamatórias e $\text{TNF-}\alpha$, que por sua vez estimula o aumento dos níveis séricos de leptina, proteína relacionada a sensação de saciedade e, portanto, perde peso (PASCHOALINI et al., 2005; NERY et al., 2006). Evento este, apesar de não haver diferença estatística, não ocorreu no grupo tratado com o hidrogel/extrato no terceiro dia de tratamento, podendo sugerir diminuição do processo inflamatório, induzido pelos flavonoides, constituintes fitoquímicos do extrato, em especial a pinocembrina.

O efeito terapêutico da pinocembrina foi evidenciado em alguns estudos, onde ocorre a regulação da produção de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 e IL-10 via inibição da fosforilação de $\text{NF-}\kappa\text{B}$. As concentrações de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 diminuíram significativamente enquanto a concentração de IL-10 aumentou significativamente após o pré-tratamento de pinocembrina, além de atenuar infiltração de neutrófilos, linfócitos e macrófagos. (SOMOMOU et al. 2012; GIRI et al., 2016).

Quando correlacionado a perda de peso entre 3, 7 e 21 dias dentro do mesmo grupo de tratamento pode-se observar diferença estatística significativa, conforme demonstrado na Tabela 4, uma vez que ocorreu ganho de peso, após 21 dias de tratamento, devido a reparação das feridas em todos os grupos.

5.3.2. Análise da contração das feridas

A ferida foi analisada, macroscopicamente e morfometricamente, com o objetivo de avaliar a contração da ferida e, portanto, a evolução do processo de cicatrização, uma vez que o tamanho da lesão está associado à reconstituição do tecido epitelial, ainda não apresentando epitélio completamente restaurado (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 2016). Dessa forma, foram realizados registros fotográficos e as feridas foram mensuradas.

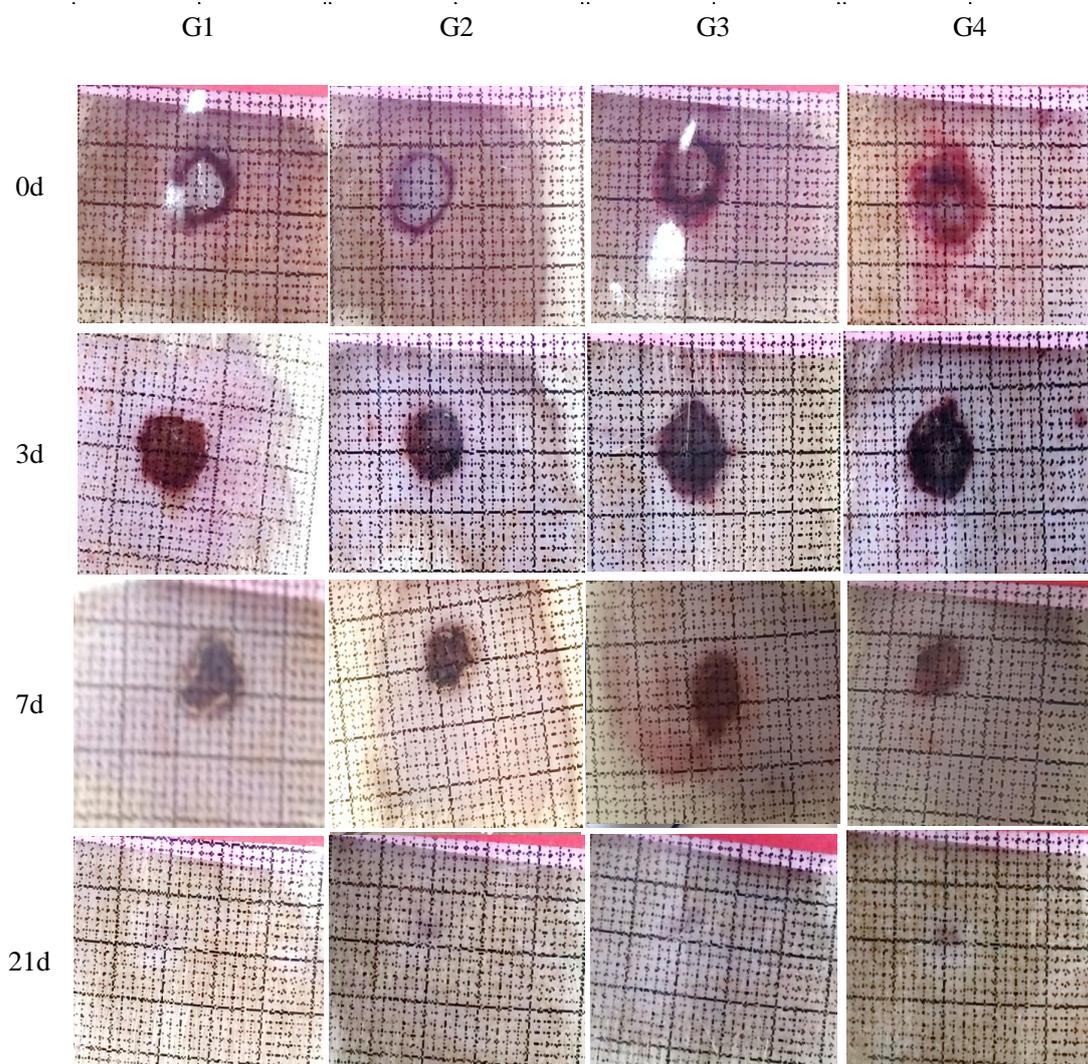


Figura 15. Fotos dos animais do experimento para avaliação da regressão das feridas, nos tempos 0, 3, 7 e 21 dias. Onde: Grupos experimentais tratados com (G1) = soro fisiológico, (G2) = hidrogel, (G3) = colagenase, (G4) = hidrogel/extrato.

Durante o experimento houve a formação de crostas entre o terceiro (3º) e o sétimo (7º) dia. A presença de tecido de granulação em todos os animais desde o terceiro dia foi observada. A diminuição das lesões iniciou das margens da lesão para o leito. No 3º dia, foi observado baixa regressão da ferida em todos os grupos. No 7º dia, todos os grupos apresentavam cicatrização parcial. No vigésimo primeiro (21º) dia, todos os grupos já apresentavam cicatrização quase total da lesão, conforme demonstrado na Figura 16.

Macroscopicamente, as lesões apresentaram semelhanças em todos os grupos. Os eventos relatados caracterizam as fases da cicatrização, ou seja, a fase inflamatória inicial no tratamento de 3 dias e com 21 dias a fase de maturação da ferida denominada remodelagem (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 2016; CHUNG-JU-YE et al, 2017).

Quanto a análise morfométrica, os valores referentes às médias das variações no tamanho das feridas estão dispostos na Tabela 6. A Figura 16 dispõe as diferenças observadas nas comparações intragrupos para a contração das feridas dos animais.

Quando correlacionado o tamanho da ferida entre 3, 7 e 21 dias dentro do mesmo grupo de tratamento pode-se observar redução significativa, conforme demonstrado na Figura 15 e 16, uma vez que ocorreu a contração da ferida após 21 dias de tratamento, devido ao processo de cicatrização.

Neste sentido, destaca-se o grupo tratado com hidrogel/extrato onde o tamanho da ferida de 3 para 7 dias apresentou redução significativa. Este evento pode estar relacionado com a presença de compostos fitoquímicos anti-inflamatórios no extrato etanólico de *E. pyramidale*. Situação semelhante ocorreu no estudo de LOPES-ROCHA et al. (2012) com administração tópica de própolis em feridas orais, induzindo a proliferação de queratinócitos, acelerando o processo de epitelização, começando a partir do dia 3 pós-operatório, e completado no dia 7 pós-operatório, o que foi significativamente mais rápido.

Além disso, os folículos pilosos sofrem regeneração limitada a partir da fase cicatricial denominada remodelagem, que se inicia em torno de 21 dias após a lesão (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 2016), entretanto os animais de todos os grupos possuíam folículos pilosos.

Tabela 6. Valores de média do tamanho das feridas (mm) de acordo com o grupo e o tempo de avaliação. Onde: Grupos experimentais tratados com (G1) = soro fisiológico, (G2) = hidrogel, (G3) = colagenase (G4) = hidrogel/extrato.

	03 dias	07 dias	21 dias	p-valor ¹
G1	37.378±3.185	32.043±5.845	2.452±0.727	<0,05
G2	36.828±7.924	35.824±1.506	6.867±2.098	<0,05
G3	39.371±3.808	37.194±2.342	5.033±2.099	<0,05
G4	39.228±3.216	33.138±3.870	3.741±1.159	<0,05

¹ = ANOVA, post hoc test de Tukey

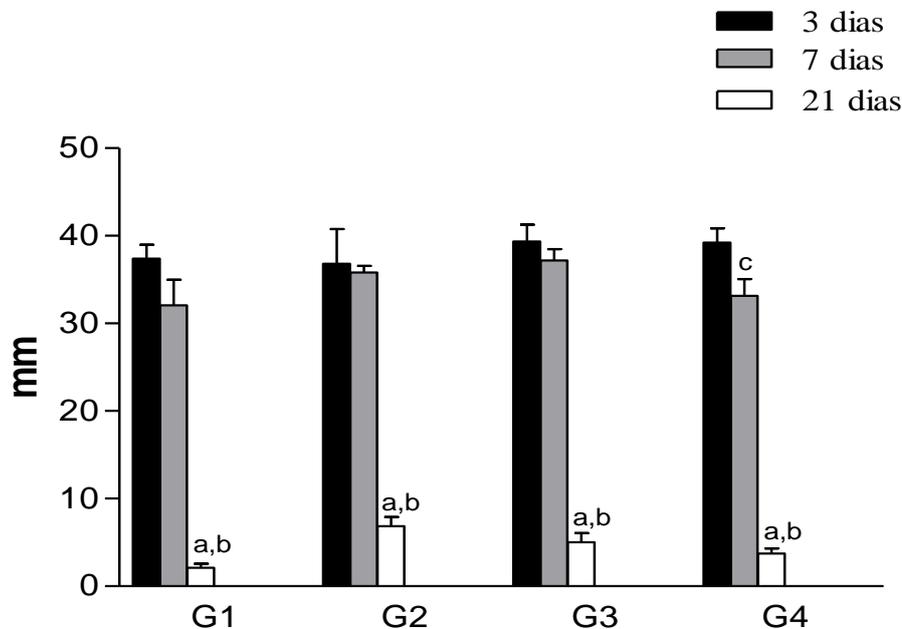


Figura 16. Comparações intragrupos das variações de tamanhos das feridas. (ANOVA, “a”: $p < 0,05$ em relação 21 e 3 dias; “b”: $p < 0,05$ em relação 21 e 7 dias; “c”: $p < 0,05$ em relação 7 e 3 dias). Onde: Grupos experimentais tratados com (G1) = soro fisiológico, (G2) = hidrogel, (G3) = colagenase, (G4) = hidrogel/extrato.

5.3.3 Análises Histopatológicas – HE

O processo de cicatrização tem como objetivo recuperar a integridade do tecido danificado e tem fases subsequentes e sobrepostas, entre elas: inflamatória, proliferativa e remodeladora (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 2016). Para análise histopatológica as

lamínas das amostras das lesões foram coradas com HE e analisadas de acordo com critérios previamente descritos na metodologia.

O recrutamento de células inflamatórias para a área da ferida é um evento importante na fase inflamatória da cicatrização (YEH et al., 2017). Os mediadores químicos liberados por plaquetas e mastócitos provocam vasodilatação, aumentam a permeabilidade dos vasos e favorecem a quimiotaxia dos leucócitos, principalmente neutrófilos e monócitos/ macrófagos que tem função de fagocitar agentes invasores (HATANAKA; CURI, 2007; COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 2016; YEH et al., 2017). Dessa forma, as células polimorfonucleares chegam no momento da lesão tecidual e permanecem por um período variando de três a cinco dias. Já, o número de neutrófilos na ferida pode ter um pico 12 h após o ferimento e depois declinar (YEH et al., 2017).

Neste estudo, no terceiro dia pós-operatório (Figura 17), todos os grupos apresentaram predominância de células inflamatórias infiltrantes por neutrófilos. Nos grupos soro fisiológico e colagenase, estas células polimorfonucleares foram mais evidentes.

Rapidamente após a lesão, também há a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 TNF- α , sendo parte essencial para a cicatrização, uma vez que promovem a migração de células endoteliais e expressão de moléculas de adesão, ocorrendo recrutamento e acúmulo de fagócitos na lesão, entretanto a produção em excesso está associada inflamação crônica e não regressão da ferida e cicatrização da pele (CORREA et al, 2017).

Neste estudo, em relação ao tecido de granulação com padrão fibrovascular, a colagenização e a proliferação dos vasos sanguíneos foram mais abundantes nos grupos colagenase e extrato/hidrogel, uma vez que as fibras estavam mais organizadas e os vasos sanguíneos evidentes.

Inicialmente, a migração e ativação de fibroblastos são intensificadas através de mediadores liberados, principalmente, por macrófagos, como os fatores de crescimento como o TGF- α e o VEGF (HATANAKA; CURI, 2007). Neste estudo, a presença de fibroblastos entre os grupos foi bastante diversa. Foi possível observar a presença dessas células no grupo soro fisiológico (controle) e no grupo tratado com extrato/hidrogel. Indicando que o processo de proliferação/ fibroplasia está acontecendo precocemente, podendo no caso do grupo tratado com hidrogel/extrato ser ação dos seus constituintes fitoquímicos.

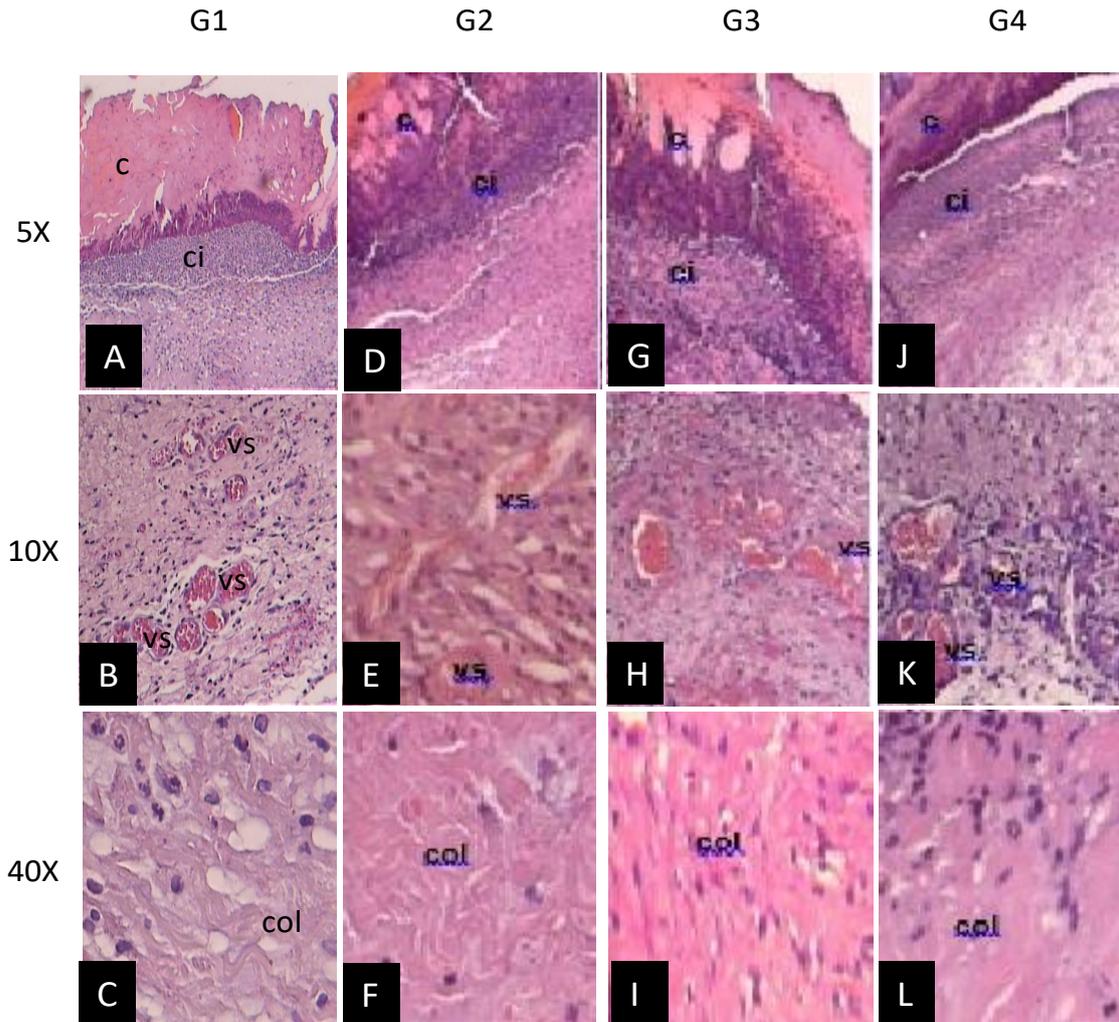


Figura 17. Imagem histológica de 3 dias. Avaliação microscópica dos grupos: G1 =soro fisiológico (A, B, C), G2 = hidrogel (D, E, F), G3 =colagenase (G, H, I), G4 = extrato/hidrogel (J, K, L) aos 3 dias em feridas cutâneas: Legenda: c = crosta; Vs = vaso sanguíneo; Ci = células inflamatórias; Col = colágeno.

A fase proliferativa da cicatrização de feridas inclui a substituição temporária da matriz no tecido de granulação e outros eventos tais como reepitelização, angiogênese, deposição de colágeno e diferenciação de miofibroblastos. Estas células sintetizam e depositam componentes da matriz extracelular e têm propriedades contráteis, desempenhando papéis na contração das bordas da lesão e maturação do tecido de granulação (DARBY, 2014).

Os animais do grupo soro fisiológico (A, B, C) e hidrogel (D, E, F) no 7º dia pós-operatório apresentaram os mesmos eventos: crosta, células inflamatórias, vasos sanguíneos e colágeno. Os animais do grupo colagenase apresentaram uma diminuição de células inflamatórias, crosta mais espessa e colágeno mais evidente do que os grupos soro fisiológico e hidrogel, porém com processo de hemorragia. No entanto, o

extrato/hidrogel induziu uma diminuição do infiltrado inflamatório, tecido de granulação, crosta mais espessa e causou um colágeno mais definido do que os outros grupos (Figura 18).

Vários extratos de plantas contendo compostos fenólicos e flavonoides são estudados e efetivos para fornecer suporte ao processo inicial de cicatrização pela moderação de ânions superóxido e mais tarde, aumentando a expressão do VEGF, aumentando a angiogênese e o fluxo de sangue como processo de reparo avançado (GHOSH; GABA, 2013). Eventos interessantes, uma vez que, a inflamação pode retardar o processo de cicatrização (PINTO et al., 1997, YEH et al, 2017).

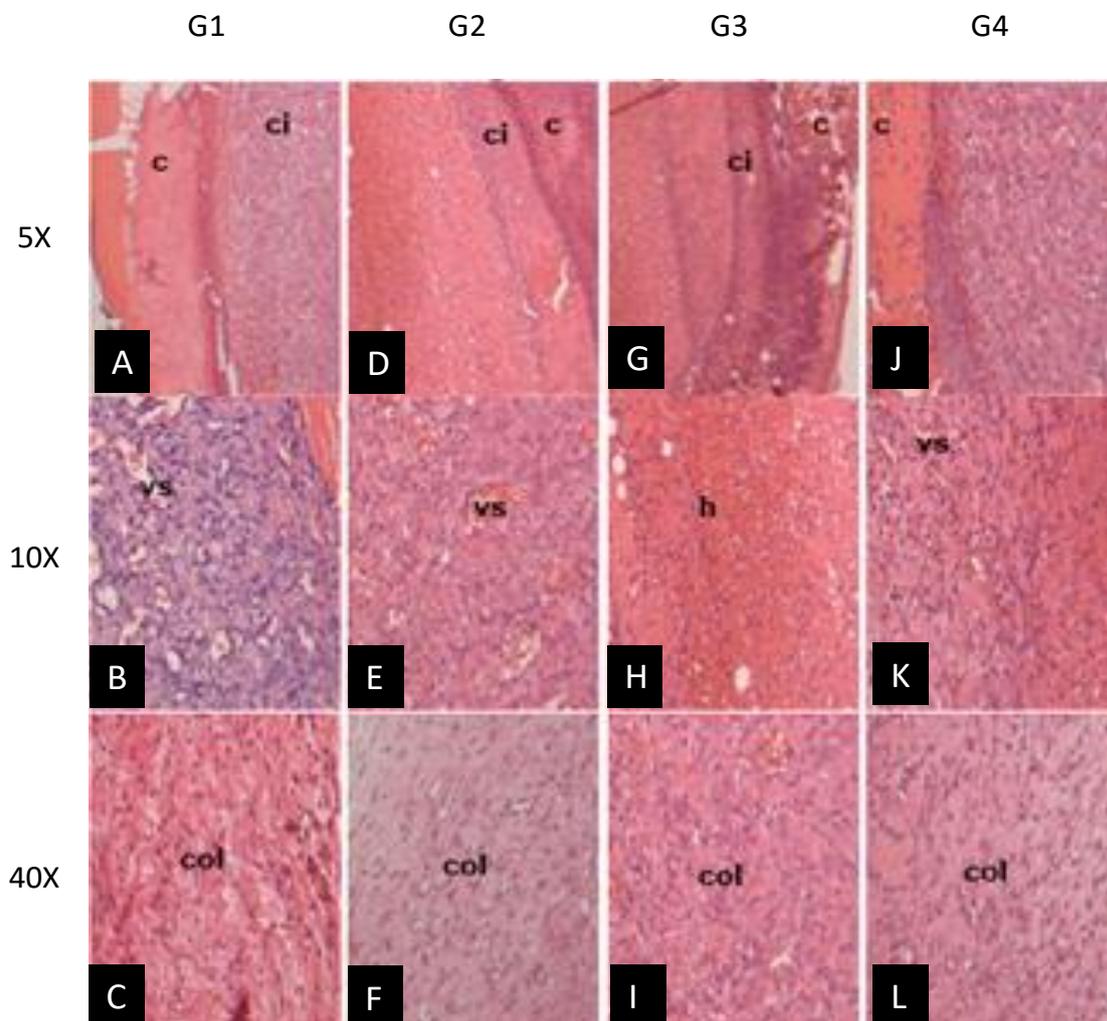


Figura 18. Imagem histológica de 7 dias: Avaliação microscópica dos grupos: soro fisiológico (A, B, C), hidrogel (D, E, F) colagenase (G, H, I) extrato/hidrogel (J, K, L) aos 7 dias em feridas cutâneas: Legenda: c = crosta; Vs = vaso sanguíneo; Ci = células inflamatórias; Coll = colágeno.

Aos 21 dias de pós-operatório, as feridas cutâneas dos animais de todos os grupos sob avaliação microscópica foram cicatrizadas, sem sinais de necrose ou hiperplasia na epiderme nos diferentes tratamentos. Na análise histológica, observou-se que o tecido de granulação estava mais organizado nos grupos colagenase e extrato/hidrogel em relação ao demais grupos. Observou-se menor resposta inflamatória, com alguns linfócitos do processo inflamatório crônico, predominando nos grupos colagenase e extrato/hidrogel.

Os achados na derme estavam de acordo com a fase final do processo de reparo da pele com diminuição da neovascularização e presença de células mononucleares. A predominância de fibroblastos e colágeno caracteriza o processo de remodelação da área lesada (DARBY, 2014) (Figura 19).

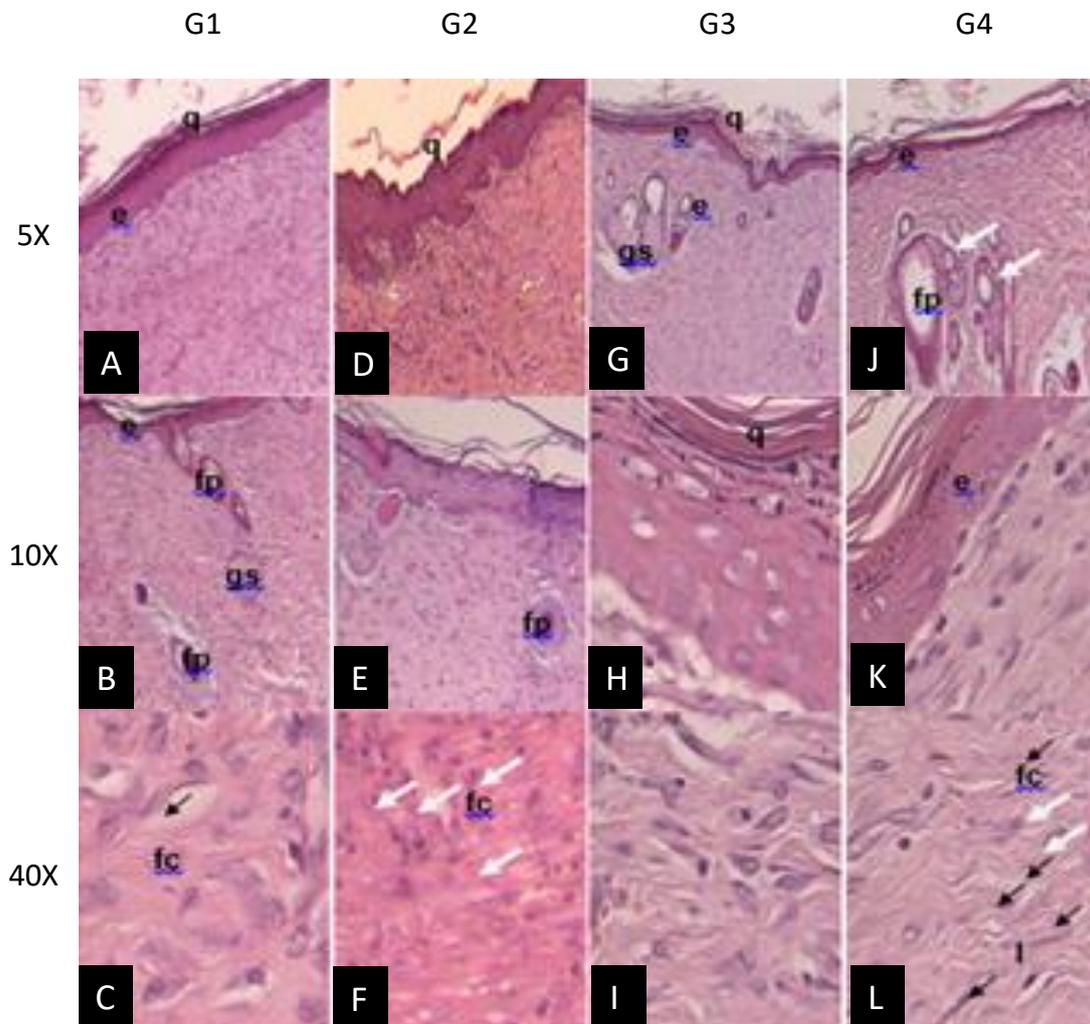


Figura 19. Imagens histológicas de 21 dias: Avaliação microscópica dos grupos: G1 = soro fisiológico (A, B, C), G2 = hidrogel (D, E, F), G3 = colagenase (G, H, I), G4 = extrato / hidrogel (J, K, L) aos 21 dias em feridas cutâneas: Legenda: fc = fibras colágenas; E = Epitélio organizado; Q = Queratina; Gs = glândula sebácea; Fp = folículo piloso. HE, 5, 10 e 40x.

Diante do exposto, realizou-se uma avaliação histopatológica do aspecto qualitativo do processo de cicatrização, conforme demonstrado na Tabela 7. Dessa forma, a avaliação dos grupos demonstrou a evolução normal do processo reparativo,

Tabela 7: Aspecto qualitativo da avaliação histológica do potencial de cicatrização.

GRUPOS	G1			G2			G3			G4		
PARAMETRO												
HISTOLOGICO/ DIAS	3 D	7D	21D	3D	7D	21D	3D	7D	21D	3D	7D	21D
Neutrófilos	+++	+	-	+++	+	-	+++	-	-	+++	-	-
Crosta	+++	++	-	+++	++	-	+++	++	-	+++	++	-
Congestão vasos	++	++	-	++	++	-	++	++	-	+	+	-
Hemácias	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-
Tecido granulação	++	++	-	++	++	-	+++	+++	-	+++	+++	-
Angiogênese	++	++	-	++	++	-	+++	++	-	+++	++	-
Fibras colágenas	++	++	++	++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
Epitélio organizado	-	+	+++	-	+	+++	-	++	+++	-	+++	+++
Reepitelização	-	+	+++	-	+	+++	-	++	+++	-	++	+++
Queratina	-	-	+++	-	-	+++	-	+	+++	-	+	+++
Glândula sebácea	-	-	+	-	-	+	-	-	++	-	-	+++
Folículo piloso	-	-	++	-	-	++	-	-	++	-	-	+++

Escores: ausente (-), discreto (+), moderado (++), intenso (+++). Onde: Grupos experimentais tratados com (G1) = soro fisiológico, (G2) = hidrogel, (G3) = colagenase, (G4) = hidrogel/extrato.

5.3.4 Análise histoquímica - vermelho de Picrosirius

O colágeno é crucial para formação e reparação da pele, desempenhando um papel importante na manutenção da tensão e elasticidade da pele. Na pele humana saudável, o colágeno maduro ou espesso (tipo I) e fino (tipo III) tem relativamente papéis substanciais durante a formação de colágeno, compreendendo de 80-85% e 10-15% em pele humana, respectivamente (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 2016). Foi relatado que o colágeno e os fragmentos de derivados de colágeno controlam muitas funções celulares, incluindo forma e diferenciação celular, migração e síntese de muitas proteínas (CHANG et al., 2017).

A coloração vermelha de Picrosirius foi realizada para observar a maturação do colágeno. Na coloração vermelha Picrosirius, colágeno maduro (tipo I) aparece em

amarelo a vermelho com intensa birrefringência sob um microscópio com luz polarizada, e o colágeno imaturo (tipo III) aparece esverdeado (YEH et al., 2017).

Nos achados, todos os grupos foram efetivos, entretanto, os grupos colagenase e extrato/hidrogel foram efetivos principalmente na organização das fibras colágenas quando comparados aos demais grupos (Figura 20). Evento semelhante ocorreu no estudo de ALMEIDA et al., (2013), onde a associação de um filme curativo a base de colágeno com extrato de própolis vermelho aumentou os níveis de miofibroblastos e induziu a substituição do colágeno fino para espesso, em lesões causadas por queimaduras.

Os valores de média da porcentagem de fibras espessas e finas de acordo com o grupo e o tempo de avaliação estão relacionados nas Tabelas 8 e 9.

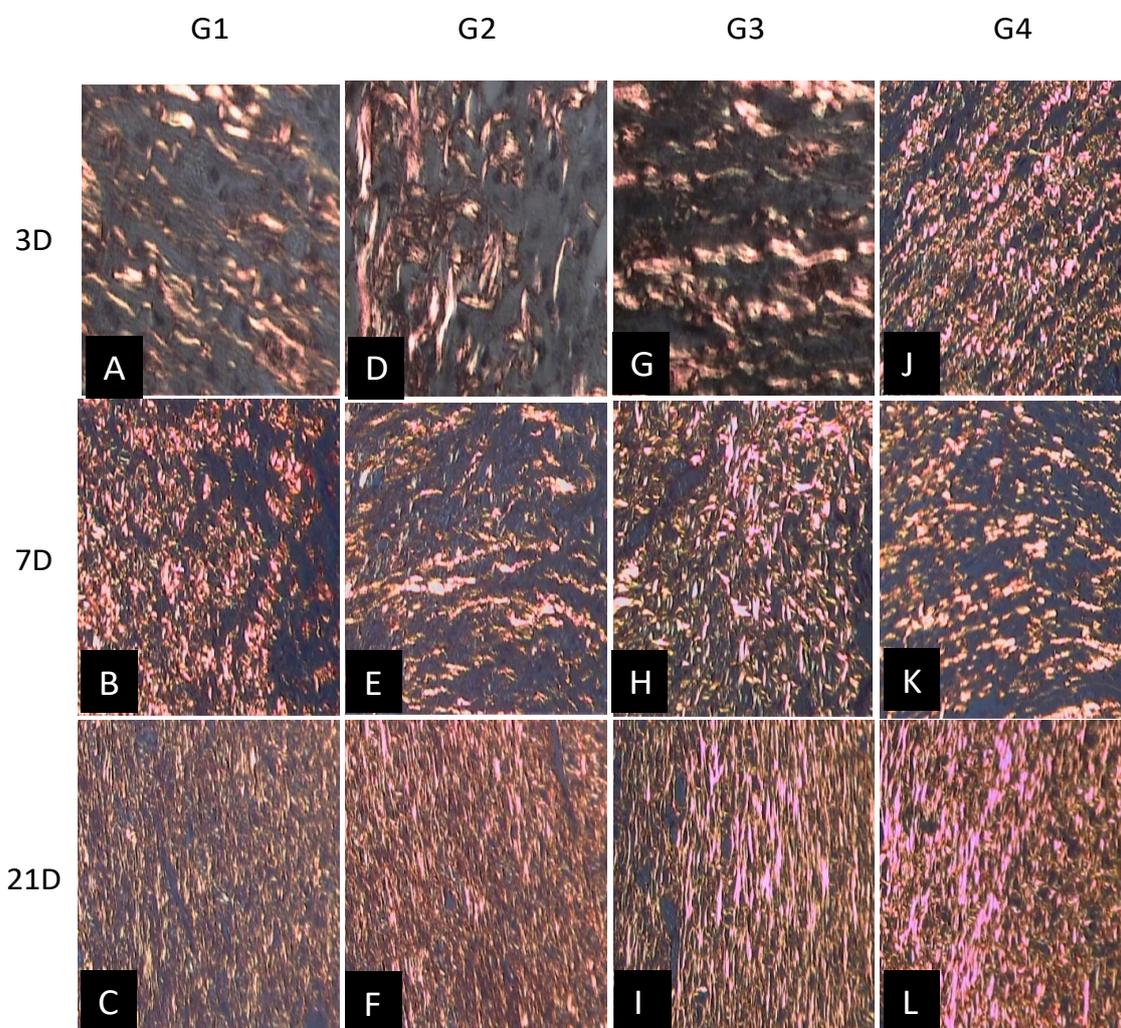


Figura 20. Imagem histoquímica com coloração vermelho de Picosirius. Avaliação microscópica dos grupos: G1 = soro fisiológico (A, B, C), G2 = hidrogel (D, E, F), G3 = colagenase (G, H, I), G4 = extrato / hidrogel (J, K, L) aos 3, 7 e 21 dias em feridas cutâneas quanto a presença de fibras finas e espessas.

Tabela 8. Valores de média da porcentagem de fibras espessas de acordo com o grupo e o tempo de avaliação.

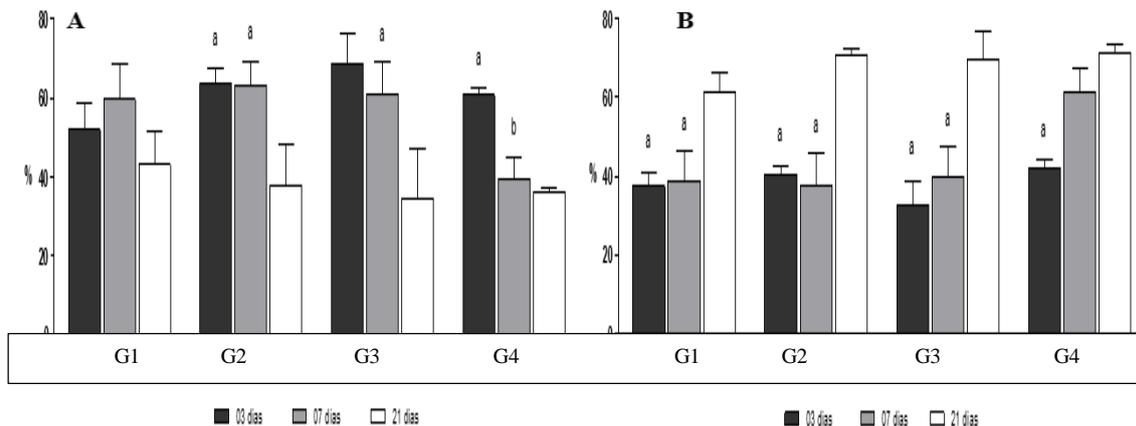
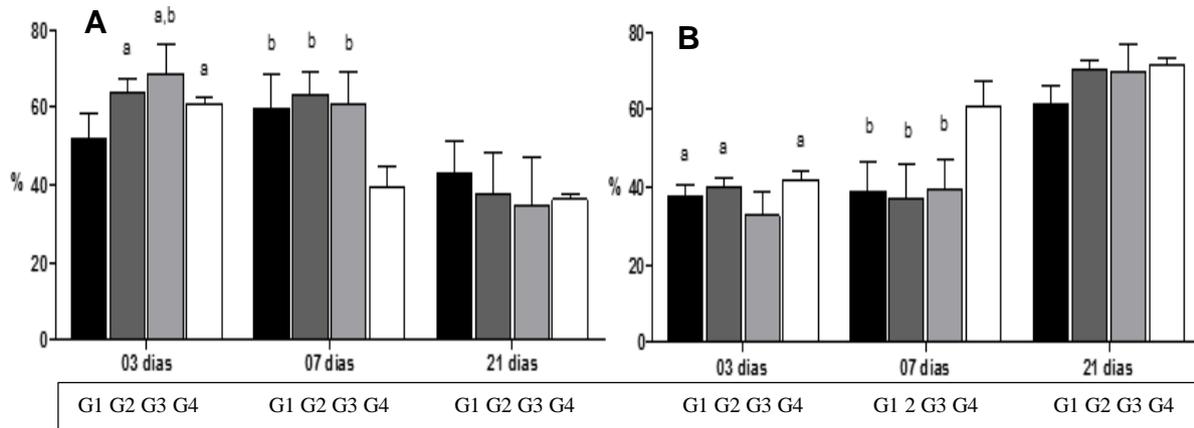
	03 dias	07 dias	21 dias	p-valor
G1	37,6±3,2	38,9±7,6	61,3±5,0	0,0005 ¹
G2	40,3±2,4	37,4±8,4	70,7±1,9	<0,0001 ¹
G3	32,7±6,0	39,6±7,9	69,9±6,8	0,0002 ¹
G4	42,1±2,4	61,1±6,6	71,6±2,0	0,0183 ²
p-valor	0,0176 ¹	0,0032 ¹	0,0534 ³	-

1 = ANOVA, *post hoc test* de *Bonferroni*; 2 = teste de *Friedman*; 3 = teste de *Kruskal-Wallis*

Tabela 9. Valores de média da porcentagem de fibras finas de acordo com o grupo e o tempo de avaliação.

	03 dias	07 dias	21 dias	p-valor
G1	52,±06,5	59,7±9,0	43,1±8,3	0,0525 ¹
G2	63,5±4,0	63,2±6,1	37,8±10,4	0,0014 ¹
G3	68,6±7,5	60,8±8,2	34,7±12,4	0,0025 ¹
G4	60,8±1,6	39,6±5,3	36,1±1,5	<0,0001 ¹
p-valor	0,0096 ¹	0,0027 ¹	0,6050 ¹	-

1 = ANOVA, *post hoc test* de *Bonferroni*



A análise dos grupos estudados mostra que aos 7 dias o grupo extrato/hidrogel teve uma percentagem mais baixa de fibras finas que os outros grupos e uma maior percentagem de fibras espessas. Este evento pode estar relacionado a presença, principalmente de pinocembrina. Em altas concentrações o $\text{TNF-}\alpha$ inibe a síntese de colágeno e estimula a síntese de colagenase em fibroblastos. Como o líquido de lesões

inflamatórias contém níveis significativos de TNF- α , as lesões exibem densas acumulações de colágeno desorganizado (LEE; MCCULLOCH, 1996). Esta situação pode ser uma hipótese sobre o colágeno mais organizado em 7 dias no grupo tratado com hidrogel/extrato e não apresentado nos demais grupos.

Aos 21 dias, observou-se uma evolução do processo de remodelação tecidual (Figura 20), com marcada presença de camadas de epitelização e fechamento da lesão. Os grupos colagenase e extrato/hidrogel não apresentaram diferenças estatísticas entre si e a porcentagem de fibras espessas foi superior aos demais grupos (Figuras 21 e 22). Durante a cicatrização, as fibras finas são substituídas por fibras longas e espessas. A maior quantidade de fibras espessas do que as finas presente em todos os grupos caracteriza a maturação da ferida (MARTINS, TAMASO, GUERRA, 2002).

Neste sentido, diante das evidências descritas, podemos sugerir que o grupo tratado com hidrogel de extrato etanólico de *E. pyramidale*, na fase inflamatória do processo de cicatrização, obteve ação anti-inflamatória, provavelmente a partir do sinergismo dos compostos fenólicos e flavonoides do extrato, em especial a pinocembrina, diminuindo o recrutamento dos elementos pró-inflamatórios, uma vez que foi observado diferença na quantidade de polimorfonucleares nas lâminas coradas com HE em comparação com o grupo controle. Além disso, observou-se ganho de peso dos animais nos três primeiros dias de tratamento e ocorreu o início da regressão da ferida.

Aos 7 dias de tratamento com hidrogel de extrato etanólico de *E. pyramidale*, ocorreu diminuição do infiltrado inflamatório, tecido de granulação, crosta mais espessa e proporcionou colágeno mais definido e espesso do que os outros grupos experimentais. E, aos 21 dias observou-se evolução do processo de remodelação tecidual, inclusive com a presença de anexos cutâneos.

O resultado do nosso estudo em relação ao potencial para cicatrização do extrato etanólico de *E. pyramidale* de intenção secundária em ratos Wistar está em acordo com a literatura, apesar dos outros estudos, com a mesma espécie, terem sido realizados com o extrato bruto, em pomada e com ratos diabéticos (OLISKOVICZ et al., 2006, MATIAS, 2010, CORRÊA et al., 2013).

Corroborando com esses resultados, temos que o efeito do veículo hidrogel foi satisfatório uma vez que pode ter ocorrido compressão plástica e permanência do extrato na lesão. A compressão plástica correlacionou-se ao material de consistência média, com espessura e quantidade de água. As características observadas são relevantes em termos de biocompatibilidade para se obter um comportamento cutâneo para manter a superfície

da ferida úmida, promover a reepitelização e re-hidratar as feridas secas (AULTON 2016, PENSALFINI et al., 2016).

Dessa forma, pode-se concluir que o conjunto dos resultados indicou que o hidrogel de *E. pyramidale* apresentou potencial para cicatrização nas feridas de segunda intenção de ratos Wistar, podendo ser atribuído à umidade proporcionada pelo hidrogel em sinergismo com a presença de compostos fenólicos e flavonoides, principalmente a pinocembrina, do extrato etanólico de *E. pyramidale*. Assim, acredita-se que esta planta possui potencial para tratamento de feridas e estudos adicionais são necessários para avaliar sua prática clínica.

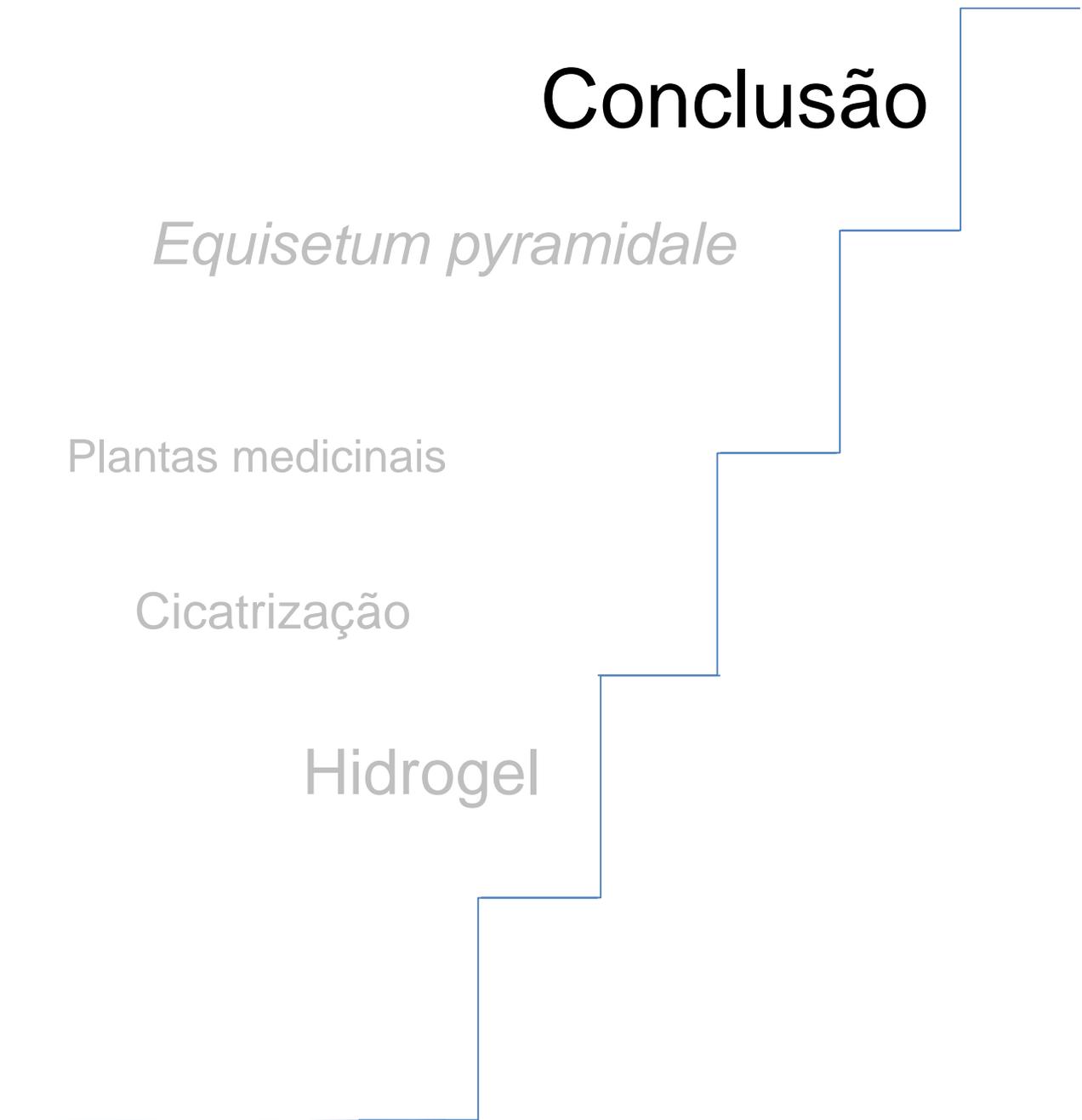
Conclusão

Equisetum pyramidale

Plantas medicinais

Cicatrização

Hidrogel



6 CONCLUSÃO

- A preparação do extrato etanólico de *Equisetum pyramidale* pelo método de maceração estática mostrou-se viável, tendo um rendimento de 15%.
- O rastreamento fitoquímico do extrato etanólico de *Equisetum pyramidale* indicou uma diversidade nas classes de metabólitos secundários, com destaque para os compostos fenólicos e flavonoides, obtendo-se $198,55 \pm 0,133$ mg/g e $134,49 \pm 0,166$ mg/g, respectivamente;
- A espectrometria de massa confirmou a presença de flavonoides no extrato etanólico de *E. pyramidale*. Os compostos elucidados foram: o Canferol 3-O-sophorosil-7-O-glucosídeo e a Luteolina, compostos identificados em outras espécies do gênero *Equisetum*. A pinocembrina, loliolideo e o Cromeno, compostos primeira vez identificados na *E. pyramidale*;
- A formulação de hidrogel e do hidrogel com 2% de extrato etanólico de *Equisetum pyramidale* mostraram-se estável frente as características organolépticas, centrifugação e pH;
- A contração da ferida cutânea foi observada nos grupos experimentais e, concluiu-se, macroscopicamente, que não houve diferença no tamanho da ferida entre os grupos.
- Na análise histológica, corada com hematoxilina-eosina, aos 3 dias, observou-se predominância do grupo de células polimorfonucleares. Aos 7 dias, no grupo colagenase observou-se diminuição de células inflamatórias, crosta mais espessa e colágeno mais evidente, porém com processo de hemorragia. Já no grupo extrato/hidrogel ocorreu diminuição do infiltrado inflamatório, tecido de granulação, crosta mais espessa e mostrou um colágeno mais definido do que os outros grupos. Aos 21 dias, observou-se tecido de granulação mais organizado nos grupos colagenase e extrato/hidrogel em relação aos outros grupos. Resposta inflamatória menor, com alguns linfócitos do processo inflamatório crônico nos grupos, predominando nos grupos colagenase e extrato/hidrogel. Os achados na derme estavam de acordo com a fase final do processo de reparo da pele com diminuição da neovascularização e presença de células mononucleares. A

predominância de fibroblastos e colágeno caracteriza o processo de remodelação da área lesada.

- A análise histoquímica, corada com vermelho de Picrosirius, mostrou que aos 7 dias o grupo tratado com extrato/hidrogel teve percentagem mais baixa de fibras finas que os outros grupos e maior percentagem de fibras espessas, sugerindo melhor maturação da ferida. Já, aos 21 dias, os grupos colagenase e extrato/hidrogel não apresentaram diferenças estatísticas entre si e a percentagem de fibras espessas foi superior aos demais grupos.
- O conjunto dos resultados indicou que o hidrogel de *Equisetum pyramidale* apresentou potencial para cicatrização nas feridas de segunda intenção de ratos Wistar, podendo ser atribuído à umidade proporcionada pelo hidrogel em sinergismo com a presença de compostos fenólicos e flavonoides do extrato etanólico de *Equisetum pyramidale*.

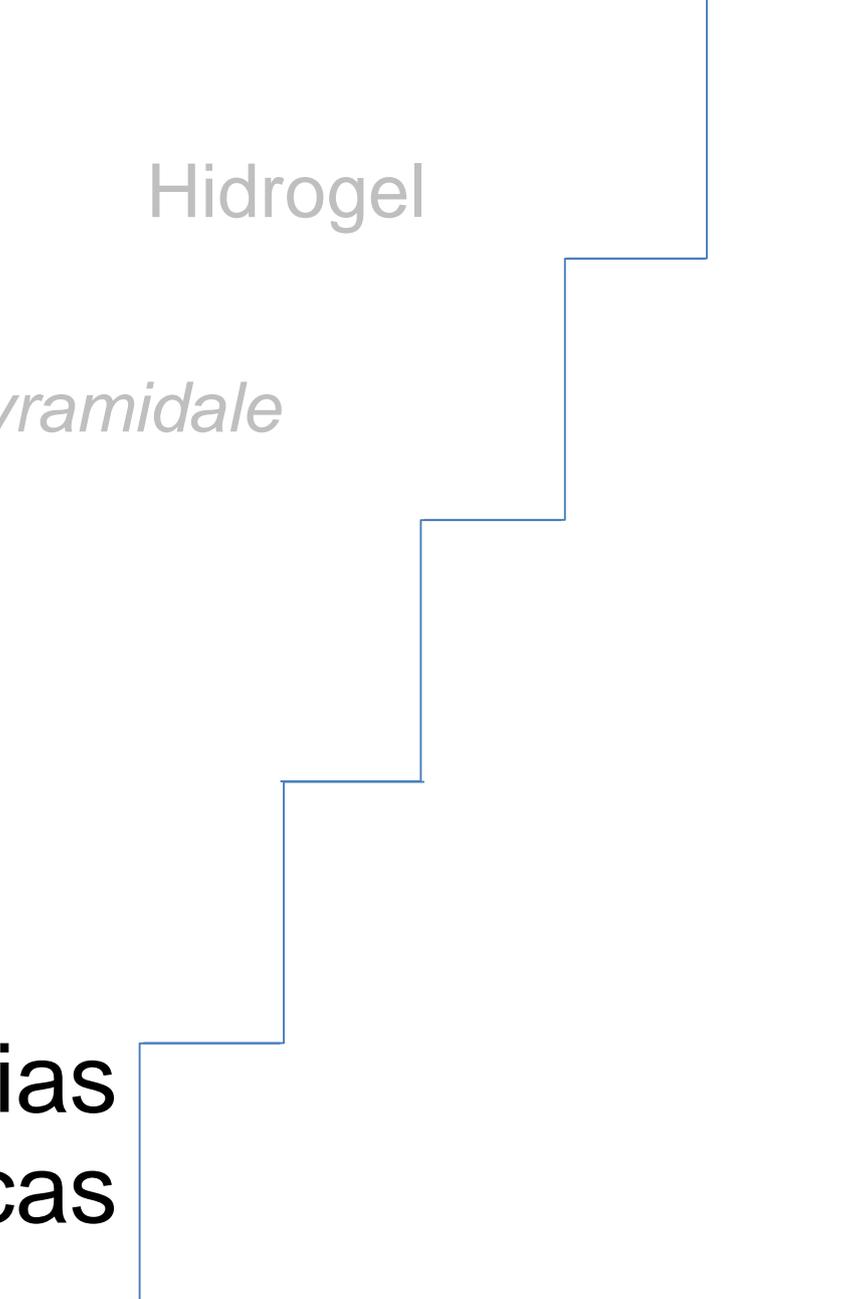
Cicatrização

Plantas medicinais

Hidrogel

Equisetum pyramidale

**Referências
Bibliográficas**



REFERENCIAS

ABBADE, L. P., LASTORIA, S., DE ALMEIDA R. H. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. **Int. J. Dermatol.**, v. 44, p. 989, 2005.

ABDON, M.M., SILVA, J.S.V., POTT, V.J., POTT, A., SILVA, M.P. Utilização de dados analógicos do Landsat-TM na discriminação da vegetação de parte da sub-região da Nhecolândia no Pantanal. **Pesq. agropec. bras.**, v. 33, p. 1799-1813, 1998.

ABELA G. Benefits of maggot debridement therapy on leg ulcers: a literature review. **Br J Community Nurs.** v. 2, n. 22, p. S14-S19, 2017.

ABURJAI, T., NATSHEH, F.M. Plants Used in Cosmetics. **Phytother. Res.**, v. 17, p. 987-1000, 2003.

ACHENBACH, H., GROB, J., PORTECOP, J. ISHWAROL, ACHENBACH, H., FIETZ, W., WÖRTH, J., WAIBEL, R., PORTECOP, J.. Constituents of tropical medicinal plants IXX. GC/MS-investigations of the constituents of *Piper amalago*/30 new amides of the piperine-type the main sesquiterpene in *Piper*. **Planta Med.**, v. 52, p. 12-18, 1986.

ADÁMOLI, J., **O Pantanal e suas relações fitogeográficas com os cerrados: discussão sobre o conceito de “Complexo do Pantanal”**. In: Anais do 32º Congresso Nacional de Botanica Teresina. Anais. Teresina: Universidade Federal do Piauí, p.109-119. 1981.

ADEGOKE GO, VIJAY KUMAR M, GOPALA KRISHNA AG, VARADARAJ MC, SAMBAIAH K, LOKESH BR. Antioxidants and lipid oxidation in food – a critical appraisal. **J Food Sci Technol.**, v. 35, n. 4, p. 283-398, 1998.

ALAVARCE R.A.S., SALDANHA L., ALMEIDA N.L.M., PORTO V.C., DOKKEDAL A.L., LARA V.S. The Beneficial Effect of *Equisetum giganteum* L. against *Candida*

Biofilm Formation: New Approaches to Denture Stomatitis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2015, p. 1-9, 2015.

ALEMDAROGLU C, DEGIM Z, ÇELEBI N, ZOR F, ÖZURK S, ERDOGAN D. N. Investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. **Burns**. v. 32, p. 319-27, 2006.

ALEXANDRE-MOREIRA, M.S.; PIUVEZAM, M.R.; ARAÚJO, C.C.; THOMAS, G. Studies on the anti-inflammatory and analgesic activity of *Curatella americana* L. **J Ethnopharmacol.**, v. 67, p. 171-177, 1999.

ALLEN L. V., POPOVICH N. G., ANSEL H. C. 2013. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª Edição. Porto Alegre: Artmed.

ALMEIDA E.B. DE, CORDEIRO CARDOSO J., KARLA DE LIMA A., OLIVEIRA N.L. DE, PONTES-FILHO N.T. DE, OLIVEIRA LIMA S., LEAL SOUZA I.C., DE ALBUQUERQUE-JÚNIOR R.L.C., The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing, **J. Ethnopharmacol.**, v. 147, p. 419–425, 2013.

ALMEIDA E. B.; CARDOSO J.C., LIMA A.K.; OLIVEIRA N.L.; SOUZA C.S.; CAVALCANTIDE R. C.; ALBUQUERQUE J. The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 147, n. 2, p. 419-425, 2013.

ALMEIDA J. S., BENVEGNÚ D. M.,BOUFLEUR N., RECKZIEGEL P., BARCELOS R. C. S., CORADINI K. Hydrogels containing rutin intended for cutaneous administration: efficacy in wound healing in rats. **Drug Dev Ind Pharm**. v. 38, n. 7, p. 792-799, 2012.

ALMEIDA L.S.B., MURATA R.M.; YATSUDA R., SANTOS M.H., NAGEM T.J., ALENCAR S.M., KOO H., ROSALEN P.L. Antimicrobial activity of *Rheedia*

brasiliensis and 7-epiclusianone against *Streptococcus mutans*. **Phytomedicine**, v. 15, p. 886-891, 2008.

AL-SNAFI A. E. The pharmacology of Equisetum arvense- A review. **IOSR Journal Of Pharmacy**, v. 7, n. 2, p. 31-42, 2017.

ALVARENGA N., FERRO E.A. A new lupane caffeoyl ester from *Hippocratea volubilis*. **Fitoterapia**, v. 71, p. 719-721, 2000.

ALVES D.S.A., SCHELEDER E.J.D., ROEL A.R., PORTO K.R., DOURADO D. M., MATIAS, R. Estudo morfoanatômico e fitoquímico das folhas de *Anacardium humile* St. Hill. In: GERVÁSIO M.S., RIOS R.A., ANDRADE L.P. DE, DOURADOS D.M., MATIAS R. (Org.). **Bioinformação**. Valinhos: Anhanguera Educacional. 2010.

ALVES E.O., MOTA J.H., SOARES T.S.; VIEIRA M.C., SILVA C.B. Levantamento etnobotânico e caracterização de plantas medicinais em fragmentos florestais de Dourados-MS. **Ciênc. agrotec.**, v. 32, n. 2, p. 651-658, 2008.

ANDRADE, T. A. M. **Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração F1 do látex da seringueira *Hevea brasiliensis* na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos**. Ribeirão Preto, Tese de Doutorado: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 185p., 2012.

ANGELO P. M.; JORGE N. Compostos fenólicos em alimentos - uma breve revisão. **Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.)**, v. 66, n. 1, 2007.

ANHOLETO I.C., DOURADO D.M., SCHLEDER E.J.D., MACEDO C.S., MATIAS, R. Prospecção fitoquímica e atividade antioxidante das folhas de *Bromelia balansae* Mez do pantanal e cerrado sul matogrossense. In: CARDOSO, C.; MATIAS, R.; DOURADOS, D.M. (Org.). **Bioinformação**. Valinhos: Anhanguera Educacional. 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. v. 1. ANVISA. Brasília, 2004.

ARANTES, V.P.; SATO, D.N.; VILEGAS, W.; SANTOS, L.C.; LEITE, C.Q.F. Plantas do cerrado brasileiro com atividade contra *Mycobacterium fortuitum*. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 26, n. 3, p. 195-198, 2005.

ARAÚJO SÁ, R.; SANTOS, N.D.L.; SILVA, C.S.B; NAPOLEÃO, T.H; GOMES, F.S.; CAVADA, B.S; COELHO, L.C.B.B.; NAVARRO, D.M.A.F.; BIEBER, L.W.; PAIVA, P.M.G. Larvicidal activity of lectins from *Myracrodruon urundeuva* on *Aedes aegypti*. **Comp. Biochem. Physiol. C.**, v. 149, p. 300-306, 2009.

ARAUJO, T.A.S.; ALENCARA, N.L.; AMORIMB, E.L.C.; ALBUQUERQUEA, U.P. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. **J Ethnopharmacol**, v. 120, p. 72-80, 2008.

ARROYO, D.J.; PAREJA, B.; RAEZ, J. Efecto cicatrizante del *Piper angustifolium* R. & P. sobre lesiones de piel inducidas en animales de Experimentación. **Folia. Dermatol.**, v. 10, n. 1, p. 48-51, 1999.

ARROYO, J., BONILLA, P., RÁEZ, E., SUÁREZ, S., PALOMINO, R., TERÁN, S., JUSTIL, H. **Compuestos fenólicos de la fracción metanólica de Bidens pilosa, sobre la neoplasia gástrica, inducida en ratas**. In *Anales de la Facultad de Medicina.*, v. 68, n. 2, p. 105-112, 2007.

ASGHARIKHATOONI, A.; BANI, S.; HASANPOOR, S.; ALIZADE, S. M.; JAVADZADEH, Y. The effect of *Equisetum arvense* (horse tail) ointment on wound healing and pain intensity after episiotomy: A randomized placebo-controlled trial. **Iran Red Crescent Med J**, v. 17, n. 3, p. e25637, 2015.

ASSUMPCÃO, C. F., BACHIEGA, P., MORZELLE, M. C., NELSON, D. L., NDIAYE, E. A., RIOS, A. D. O., SOUZA, É. C. D. Characterization, antioxidant potential and cytotoxic study of mangaba fruits. **Ciência Rural**, v. 44, n. 7, p. 1297-1303, 2014.

AULTON, M.E., 2016. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4th ed. Porto Alegre: Artmed.

AZAY, Y.; OZYURT, S.; GUZEL, S.; CIMBIZ, A.; OLGUN, E. G.; CAYCI, M. K. Effect of *Equisetum arvense* ointment on dermal wound healing in rats. **Wounds**, v. 22, n. 10, p. 261–267, 2010.

BADKE MR, BUDÓ MDLD, ALVIM NAT, ZANETTI GD, HEISLER EV. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. **Enferm.** v. 21, n. 2, p. 363, 2012.

BAGGIO, C.H.; FREITAS, C.S.; MAYERA, B.; SANTOSA, A.C.; TWARDOWSCHYA, A.; POTRICH, F.B.; CIPRIANI, T.R.; SOUZAB, L.M.; SASSAKIB, G.L.; IACOMINIB, M.; MARQUESA, M.C.A.; MESIA-VELA, S. Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. **J Ethnopharmacol.**, v. 123, p. 385-391, 2009.

BAGGIO, C.H.; FREITAS, C.S.; OTOFUJI, G.M.; CIPRIANI, T.R.; SOUZA, L.M.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M.; MARQUES, M.C.A.; MESIA-VELA, S. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. **J Ethnopharmacol.**, v. 113, p. 433-440, 2007.

BAHRAMSOLTANI R.; FARZAEI M. H.; RAHIMI R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. **Arch Dermatol Res.**, v. 306, p. 601–617, 2014.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.

BALDOQUI, D.C.; KATO, M.J.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANIA, V.S.; YOUNG, M.A.M.; FURLAN, M. A chromene and prenylated benzoic acid from *Piper aduncum*. **Phytochemistry**, v. 51, p. 899-902, 1999.

BANDEIRA, P.N.; PESSOA, O.D.L.; TREVISAN, M.T.S.; LEMOS, T.L.G. Metabólitos secundários de *Protium heptaphyllum* March. **Quim. Nova.**, v. 25, n. 6B, p. 1078-1080, 2002.

BARBOSA, W. L. R., PINTO, L. D. N., QUIGNARD, E., VIEIRA, J. M. D. S., SILVA JR, J. O. C., ALBUQUERQUE, S. Arrabidaea chica (HBK) Verlot: phytochemical approach, antifungal and trypanocidal activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 544-54, 2008.

BARRETO, D.W.; PARENTE, J.P. Chemical properties and biological activity of a polysaccharide from *Cyrtopodium cardiochilum*. **Carbohydrate Polymers**, v. 64, p. 287-291, 2006.

BARROSO, G.M., MORIM, M.P., PEIXOTO, A.L.; ICHASO, C.L.F. **Frutos e sementes: morfologia aplicada à sistemática de dicotiledôneas**. Viçosa: Editora Ufv. 1999.

BARUA, C. C., TALUKDAR, A., BEGUM, S. A., BURAGOHAIN, B., ROY, J. D., PATHAK, D. C., BORA, R. S. Effect of *Alternanthera brasiliana* (L) Kuntze on healing of dermal burn wound. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 50, n. 1, 2012.

BATISTA, L.L.V., CAMPESATTO, E.A., ASSIS, M.L.B., BARBOSA, A.P.F., GRILLO, L.A.M., DORNELAS, C.B. Estudo comparativo do uso tópico de própolis

verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 39, p. 515-520, 2012.

BECKERT, C.; HORN, C.; SCHNITZLER, J.P.; LEHNING, A.; HELLER, W.; VEIT, M. Styrylpyrone biosynthesis in *Equisetum arvense*. **Phytochemistry**, v. 44, n. 2, p. 275-283, 1997.

BEGUM, S.; HASSAN, S.I.; SIDDIQUI, B.S.; SHAHEEN, F.; GHAYUR, M.N.; GILANI, A.H. Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. **Phytochemistry**, v. 61, p. 399-403, 2002.

BENNERT, W.; LUBIENSKI, M.; KÖRNER, S.; STEINBERG, M. Triploidy in *Equisetum* subgenus *Hippochaete* (Equisetaceae, Pteridophyta). **Annals of Botany**, v. 95, p. 807-815. 2005.

BERG, M.E.; DEN, V. Contribuição à flora medicinal do Cerrado do Mato Grosso. **Ciência e Cultura**, v. 33, p.163-170, 1980.

BEUCHLE, R., GRECCHI, R.C., SHIMABUKURO, Y.E., SELIGER, R., EVA, H.D., SANO, E., ACHARD, F. Land cover changes in the Brazilian Cerrado and Caatinga biomes from 1990 to 2010 based on a systematic remote sensing sampling approach. **Applied Geography**. v. 58, p. 116–127, 2015.

BIESKI I. G. C., SANTOS F. R., OLIVEIRA R. M., ESPINOSA M. M., MACEDO M., ALBUQUERQUE U. P., MARTINS D. T. O. Ethnopharmacology of Medicinal Plants of the Pantanal Region (Mato Grosso, Brazil). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1- 36, 2011.

BOGDANOV, S. Determination of pinocembrin in honey using HPLC. **J. Apic. Res.** v. 28, p. 55-57, 1989.

BONIFACIO, B.V.; DA SILVA, P. B.; RAMOS, M. A. S.; NEGRI, K. M. S.; BAUBAB, T. M.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbalmedicines: a review. **International Journal of Nanomedicine**. v. 9, p.1-15, 2014.

BORTOLOTTO I. M., AMOROZO M. C. M, NETO G. G., OLDELAND J. Damasceno-Junior G. A. Knowledge and use of wild edible plants in rural communities along Paraguay River, Pantanal, Brazil. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 11, p. 46, 2015.

BOTELHO, M.A.; RAO, V.S.; CARVALHO, C.B.M.; BEZERRA-Filho, J.G.; FONSECA, S.G.C.; VALE, M.L.; MONTENEGRO, D.; CUNHAE, F.; RIBEIRO, R.A.; BRITO, G.A. *Lippia sidoides* and *Myracrodruon urundeuva* gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J Ethnopharmacol.**, v. 113, p. 471-478, 2007.

BRAGA, F. C., VALADARES, Y. M., COSTA, M. A., LOMBARDI, J. A., & DE OLIVEIRA, A. B. Estudo fitoquímico de *Erythraea centaurium*, *Jacaranda caroba*, *Remijia ferruginea* e *Solanum paniculatum* visando identificar marcadores químicos para o fitoterápico Ierobina®. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 28-31, 2003.

BRASIL, 2006a. Política Nacional de Práticas Integrativas e complementares no SUS – PNPIC-SUS. Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 92 p., 2006.

BRASIL, 2006b. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 148 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL, 2013. Ministério da ciência, tecnologia e inovação conselho nacional de controle de experimentação animal. RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 13, DE 20 DE SETEMBRO DE 2013. DOU de 26/09/2013 (nº 187, Seção 1, pág. 5).

BROLIS, M.; GABETTA, B.; FUZZATI, N.; PACE, R.; PANZERI, F.; PETERLONGO, F. Identification by high-performance liquid chromatography diode array detection mass spectrometry and quantification by high-performance liquid chromatography UV absorbance detection of active constituents of *Hypericum perforatum*. **J. Chromatogr. A** v. 825, p. 9-16, 1998.

BRUNE, T.; HAAS, K. *Equisetum* (Equisetaceae) species or hybrids? ISSR fingerprinting profiles help improve diagnoses based on morphology and anatomy. **Plant. Syst. Evol**, v. 274, p. 67-81, 2008.

BUENO, N.R.; CASTILHO, R.O.; COSTA, R.B. da; POTT, A.; POTT, V.J.; SCHEIDT, G. N.; BATISTA, M. S. Medicinal plants used by the Kaiowá and Guarani indigenous populations in the Caarapó Reserve, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Acta Bot. Bras.**, v. 19, p. 39-44, 2005.

CASTRO FC, MAGRE A, CHERPINSKI R, ZELANTE PM, NEVES LM, ESQUISATTO MA, MENDONÇA FA, SANTOS GM. Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. **Homeopathy**. v. 101, n. 3, p. 147-53, 2012.

CHANG, P., GUO, B., HUI, Q., LIU, X., TAO, K. A bioartificial dermal regeneration template promotes skin cell proliferation *in vitro* and enhances large skin wound healing *in vivo*. **Oncotarget**, v. 8, n. 15, p. 25226–25241, 2017.

CHASSET T, HABE T. T, RISTIVOJEVIC P., MORLOCK G. E. Profiling and classification of French propolis by combined multivariate data analysis of planar

chromatograms and scanning direct analysis in real time mass spectra. **Journal of Chromatography A**, v. 1465, p. 197–204, 2016.

CLARK R.A. **The molecular and cellular biology wound repair**. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1996

COELHO, R.M.; SOUZA, M.C.; SARRAGIOTTO, M.H. Steroidal alkaloid glycosides from *Solanum orbignianum*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 3, p. 893-897, 1998.

CONDE-HERNÁNDEZ, L. A., GUERRERO-BELTRÁN, J. Á. Total phenolics and antioxidant activity of *Piper auritum* and *Porophyllum ruderale*. **Food chemistry**, v. 142, p. 455-460, 2014.

CONSOLINI, A.E.; MIGLIORI, G.N. Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. **J Ethnopharmacol.**, v. 96, p. 417-422, 2005.

COOK, N.C.; SAMMAN, S. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **Journal of nutritional biochemistry**, v. 7, n. 2, p. 66-76, 1996.

CORRÊA N. M., CAMARGO JÚNIOR F. B., IGNÁCIO R. F., LEONARDI G. R. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 41, n. 1, 2005.

CORREA, A.C.L., HANS FILHO, G., DOURADO, D.M., MATIAS, R., Silva, I.S., SARRAGIOTTO, M.H. Healing Effect of the Ointment Made of *Equisetum pyramidale* in the Treatment of Cutaneous Lesions in Diabetic Rats Braz. **Arch. Biol. Technol.** v. 56, n. 3, p. 377-382, 2013.

CORRÊA F. R. S.; SCHANUEL F. C.; NUNES N. M.; COSTA A. M. A.; DALEPRANE J. B. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing

inflammation-associated transcription factor NFκB. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p.162–171, 2017.

COSTA, P.A.; BALLUS, C.A.; TEIXEIRA-FILHO, J.; GODOY, H.T. Phytosterols and tocopherols content of pulps and nuts of Brazilian fruits. **Food Research International**, v. 43, n. 6, p. 1603-1606, 2010.

COSTA, R.J.; DINIZ, A.; MANTOVANI, M.S.; JORDÃO, B.Q. *In vitro* study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linne´ and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays. **J Ethnopharmacol.**, v. 118, p. 86-93, 2008.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. (Ed.). *Robbins e Cotran – Patologia: estrutural e funcional*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CROZIER, A.; LEAN, M. E. J.; MCDONALD, M. S.; BLACK, C. Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce, and celery. **J. Agric. Food Chem.**, v. 45, p. 590-595, 1997.

CSUPOR D; BLAZSÓ G; BALOGH A; HOHM ANN J. The traditional Hungarian medicinal plant *Centaurea sadleriana* Janka accelerates wound healing in rats. **J Ethnopharmacol.**, v. 127, n. 1, p. 193-5, 2010.

DAMASCENO, G.A., BEZERRA M.A.O., BORTOLOTTI I.M., POTT. A. **Aspectos florísticos e fitofisionômicos dos capões do Pantanal do Abobral**, p. 203-214. Anais do II Simpósio sobre recursos naturais e sócio-econômicos do Pantanal – Manejo e Conservação. CPAP Embrapa & UFMS, Corumbá, 535p, 1996.

DANIELSKI, L.; MICHIELIN, E.M.Z.; FERREIRA; S.R.S. Horsetail (*Equisetum giganteum* L.) oleoresin and supercritical CO₂: Experimental solubility and empirical data correlation. **J. F. Engineering**, v. 78, p. 1054-1059, 2007.

DARBY, I.A., LAVERDET, B., BONTÉ, F., DESMOULIÈRE, A., Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. **Clinical Cosmetic Investigational Dermatology**, v. 7, p. 301–311, 2014.

DE ALBUQUERQUE, U.P. **Etnobotânica aplicada para a conservação da biodiversidade**. In: De Albuquerque, U.P., De Lucena, R.F.P., Da Cunha, L.V.F.C. Métodos e técnicas na pesquisa etnobotânica. 2. ed. Recife: Editora Comunigraf, p. 227-240, 2008.

DELAPORTE, R. H., SÁNCHEZ, G. M., CUELLAR, A. C., MELLO, J. C. P. Control de calidad y actividad antiinflamatoria de las drogas vegetales *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze y *Bouchea fluminensis* (Vell.) Mold. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 20, n. 1, p. 39-46, 2001.

DELGOBO, C.L.; GORIN, P.A.J.; TISCHER, C.A.; IACOMINI, M. The free reducing oligosaccharides of angico branco (*Anadenanthera colubrina*) gum exudate: an aid for structural assignments in the heteropolysaccharide. **Carbohydrate Research**, v. 320, p. 167-175, 1999.

DI STASI, L.C.; OLIVEIRA, G.P.; CARVALHAES, M.A.; QUEIROZ JUNIOR, M.; TIEN, O.S.; KAKINAMI, S.H.; REIS, M.S. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. **Fitoterapia**, v. 73, p. 69-91, 2002.

DO, Q.D., ANGKAWIJAYA, A.E., TRAN-NGUYEN, P.L.; HUYNH, L.H.; SOETAREDJO, F.E., ISMADJI, S., JU, Y.H. Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 22, n. 3, p. 296-302, 2014.

DOMÍNGUEZ, X.A., ALCORN, J.B. Screening of medicinal plants used by Huastec Mayans or Northeastern Mexico. **J Ethnopharmacol.**, v. 13, p. 139-156, 1985.

DOMÍNGUEZ, X.A., VERDE, J.S., SUCAR, S.S., TREVINÑO, R. Two amides from *Piper amalago*. *Phytochemistry*, v. 25, p. 239-240, 1986.

EITEN, G. **Delimitation of the Cerrado concept**. *Vegetatio* v. 36, p. 169-178, 1978.

EL-SOHLYA, H.N.; JOSHIA, A.; LIA, X.-C.; ROS, S.A. Flavonoids from *Maclura tinctoria*. *Phytochemistry*, v. 52, p.141-145, 1999.

EMIL D. F. T.; ARIZA E. Luis. Las especies argentinas de *Heliotropium* (Boraginaceae). *Boletín de la Sociedad Argentina de Botánica*, v. 51, n. 4, p. 745-787, 2016.

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

EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; BELLETI, M. E.; FRANCO, L. A. DA; FIORAVANTE, M. C. S.; TRONCOSO NETO, N. S.; ANACLETO DE CAMPOS, V.; LEMOS, R. C.; SILVESTRINI JUNIOR, P. L. Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com solução aquosa de barbatimão (*Stryphnodendron Barbatiman Martius*). *Rev. Fac. Zootec. Vet. Agro.*, v. 2/3, p. 37-42, 1995/1996.

EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; GONÇALVES, G. F. Aspectos morfológicos, morfométricos e histológicos da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorfii*). *Veterinária Notícias*, v. 4, p. 77-82, 1998.

FACHIM, E.; GUARIM, V.L.M.S. Conservação da biodiversidade: espécies da flora de Mato Grosso. *Acta bot. bras.*, v. 9, n. 2, p. 281-287, 1995.

FATOPE, M.O; ZENG, L.; OHAYAGHA, J.E.; MCLAUGHLIN, L.J. New 19-Acetoxyingol Diterpenes from the Latex of *Euphorbia poissonii* (Euphorbiaceae). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 10, p. 679-1683, 1996.

FEITOSA, C.M.; BEZERRA, M.Z.B.; CITÓ, A.M.G.L.; COSTA JÚNIOR, J.S.; LOPES, J.A.D.; MOITA Neto, J.M. Constituintes químicos de *Philodendron imbe* Schott. **Quim. Nova**, v. 30, n. 1, p. 41-44, 2007.

FENNER, R.; BETTI, A.H.; MENTZ, L.A.; RATES, S.M.K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Braz J Pharm Sci**, v. 42, p. 369-394, 2006.

FERREIRA, F.G.; REGASINI, L.O.; OLIVEIRA, A.M.; CAMPOS, J.A.D.B.; SILVA, D.H.S.; CAVALHEIRO, A.J.; SANTOS, R.A.; BASSI, C.L.; BOLZANI, V.S.; SOARES, C.P. Avaliação de mutagenicidade e antimutagenicidade de diferentes frações de *Pterogyne nitens* (Leguminosae), utilizando ensaio de micronúcleo em *Tradescantia pallida*. **Rev. bras. farmacogn.**, v.19, n.1, p.61-67, 2009.

FILHO N.P.R., MENDES D.S., SOUZA M.S.B., ARIAS M.V.B. Uso de coberturas no tratamento de feridas de cães e gatos. **Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 12, n. 42, p. 424-435, 2014.

FLECKNELL. **Laboratory Animal. Anaesthesia**, 3rd edition. USA: Elsevier, 2009.

FLORES F. C. , DE LIMA J. A. , DA SILVA C. R. , BENVEGNÚ D. , FERREIRA J. , BURGER M. E. , BECK R. C. , ROLIM C. M. , ROCHA M. I. , DA VEIGA M. L. , DA SILVA C. D. E B. Hydrogels Containing Nanocapsules and Nanoemulsions of Tea Tree Oil Provide Antiedematogenic Effect and Improved Skin Wound Healing. **J Nanosci Nanotechnol.**, v. 15, n. 1, p. 800-9, 2015.

FLORES, A.S.; TOZZI, A.M.G.A.; TRIGO, J.R. Pyrrolizidine alkaloid profiles in *Crotalaria* species from Brazil: Chemotaxonomic significance. **Biochem. Syst. Ecol.**, v. 37, p. 459-469, 2009_a.

FLORES, N.; JIMÉNEZ, I.A.; GIMÉNEZ, A.; RUIZ, G.; GUTIÉRREZ, D.; BOURDY, G.; BAZZOCCHI, I.L. Antiparasitic activity of prenylated benzoic acid derivatives from *Piper* species. **Phytochemistry**, v. 70, p. 621-627, 2009_b.

FONTOURA, F.M., MATIAS, R., LUDWIG, J., OLIVEIRA, A.K.M., BONO, J.A.M., MARTINS, P.D.F.R.B., GUEDES, N.M.R. Seasonal effects and antifungal activity from the bark chemical constituents of *Stercuaia apetala* (Malvaceae) at pantanal of Miranda, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Acta Amazonica**, v. 5, n. 3, p. 283-292, 2014.

FORERO, J.E.; AVILA, L.; TABORDA, N.; TABARES, P.; LÓPEZ, A.; TORRES, F.; QUIÑONES, W.; BUCIO, M.A.; MORA-PÉREZ, Y.; RUGELES, M.T.; JOSEPH-NATHAN, P.; ECHEVERRI, F. In vitro anti-influenza screening of several Euphorbiaceae species: Structure of a bioactive Cyanoglucoside from *Codiaeum variegatum*. **Phytochemistry**, v. 69, n. 16, p. 2815-2819, 2008.

FRANCESCATO, L.N., DEBENEDETTI, S.L., SCHWANZ, T.G., BASSANI, V.L., HENRIQUES, A.T. Identification of phenolic compounds in *Equisetum giganteum* by LC-ESI-MS/MS and a new approach to total flavonoid quantification. **Talanta**, v. 105, p. 192-203, 2013.

FRANCESKO A. , PETKOVA P. , TZANOV T. Hydrogel Dressings for advanced Wound Management **Curr Med Chem.** v. 24, n. 42, 2017.

FRANCIS, G.; KEREM, Z.; MAKKAR, H.P.S.; BECKER, K. The biological action of saponins in animal systems: a review. **British Journal of Nutrition**, v. 88, p. 587-605, 2002.

FRANCO, E.A.P.; BARROS, R.F.M. Uso e diversidade de plantas medicinais no Quilombo Olho D'água dos Pires, Esperantina, Piauí. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 8, n. 3, p. 78-88, 2006.

FREITAS, V. S., RODRIGUES, R. A. F., & GASPI, F. O. G. Pharmacological activities of Aloe vera (L.) Burm. f. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 2, p. 299-307, 2014.

FRIMMEL, A.E.; PEIXOTO, J.L.B., SARRAGIOTTO, M.H.; VIDOTTI, GJ. Vitexin, paprazine and terpenoids from *Trema micrantha*. **Biochem. Syst. Ecol**, v. 8, p. 495-496, 2000.

FRÖLICH, C.; OBER, D.; HARTMANN, T. Tissue distribution, core biosynthesis and diversification of pyrrolizidine alkaloids of the lycopsamine type in three Boraginaceae species. **Phytochemistry**, v. 68, p. 1026-1037, 2007.

GACHET, M. S.; SCHÜHLY, W. Jacaranda—an ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 121, n. 1, p. 14-27, 2009.

GAINZA G., VILLULLAS S., PEDRAZ J. L., HERNANDEZ R. M., IGARTUA M. 2015. Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**. v. 11, n. 6, p. 1551-1573, 2015.

GARCIA CORTEZ, D.A.; YOUNG, M.C.M.; MARSTON, A.; WOLFENDER, J.L.; HOSTETTMANN, K. Xanthonenes, triterpenes and a biphenyl from *Kielmeyera coriácea*. **Phytochemistry**, v.47, n.7, p.1367-1374. 1998.

GHOSH P. K.; GABA A. G. Phyto-Extracts in Wound Healing **J Pharm Pharm Sci.**, v. 16, n. 5, p. 760 - 820, 2013.

GIRI S. S.; SEN S. S.; SUKUMARAN V.; PARK S. C. Pinocembrin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in *Labeo rohita* macrophages via the suppression of the NF- κ B signalling pathway. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 56, p. 459- 466, 2016.

GOES, A.C.A.M.; RODRIGUES, L.V.; MENEZES, D.B.; GRANGEIRO, M.P.F.; CAVALCANTE, A.R.M.S. Análise histológica da cicatrização da anastomose colônica, em ratos, sob ação de enema de aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* fr. all.) a 10 por cento. **Acta Cir Bras**, v. 20, p. 144-151, 2005.

GRESSLER, V.; STÜKER, C.Z.; DIAS, G.O.C.; DALCOL, I.I.; BURROW, R.A.; SCHMIDT, J.; WESSJOHANN, L.; MOREL, A.F. Quinolone alkaloids from *Waltheria douradinha*. **Phytochemistry**, v. 69, p. 994-999, 2008.

GROSSMAN, J.M.; SHEAFFER, C.; WYSE, D.; GRAHAM, P.H. Characterization of slow-growing root nodule bacteria from *Inga oerstediana* in organic coffee agroecosystems in Chiapas, Mexico. **Applied Soil Ecology**, v. 29, p. 236-251, 2005.

GRÜNDEMANN C, LENGEN K, SAUER B, GARCIA-KÄUFER M, ZEHL M, HUBER R. *Equisetum arvense* (common horsetail) modulates the function of inflammatory immunocompetent cells. **MC Complement Altern Med.**, v. 14, n. 283, p. 1-10, 2014.

GUARIM Neto, G. **Plantas medicinais do Estado do Mato Grosso**. Brasília: ABEAS. 1996.

GUARIM Neto, G. **Plantas usadas na medicina popular do Estado de Mato Grosso**. Brasília: CNPq/ Assessoria Editorial. 1987.

GUARIM Neto, G.; GUARIM, V.L.M.S.; MACEDO, M.; NASCIMENTO, N.P.O. Flora, vegetação e etnobotânica: conservação de recursos vegetais no pantanal. **Gaia Scientia**, v. 2, p. 41-46, 2008.

GUARIM Neto, G.; MORAIS, R.G. de. Medicinal plants resources in the Cerrado of Mato Grosso State, Brazil: a review. **Acta Bot. Bras.**, v. 17, n. 4, p. 561-584, 2003.

GUIMARÃES, E.F.; GIORDANO, L.C.S. Piperaceae do Nordeste brasileiro I: estado do Ceará. **Rodriguésia**, v. 55, n. 84, p.21-46, 2004.

GURGEL, L.A.; SIDRIM, J.J.C.; MARTINS, D.T.; CECHINEL Filho, V.; RAO, V.S. *In vitro* antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. **J Ethnopharmacol**, v. 97, n. 2, p.409-412, 2005.

HATANAKA E; CURI R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão **Res Bras Farm.**, v. 88, n. 2, p. 53-58, 2007.

HAYAT, A.; TEMAMOGULLARI, F.; YILMAZ, R.; KARABULUT, O. Effect of *Equisetum arvense* on wound contraction of full-thickness skin wound in rabbits. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, v. 10, n. 1, p. 81-83, 2011.

HE, Z.-D.; MA, C.-Y.; TAN, G.T.; SYDARA, K.; TAMEZ, P.; SOUTHAVONG, B.; BOUAMANIVONG, B.; SOEJARTO, D.D.; PEZZUTO, J.M.; FONG, H.H.S; ZHANG, H.-J. Rourinoside and Rouremin, antimalarial constituents from *Rourea minor*. **Phytochemistry**, v. 67, p. 1378-1384, 2006.

HERNANDES, L.; PEREIRA, L. M. S.; PALAZZO, F, MELLO, J. C. P. DE. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 46, n. 3, p. 431-436, 2010.

HERNANDEZ J., GOYCOOLEA F.M., QUINTERO J., ACOSTA A., CASTANEDA M., DOMINGUEZ Z., ROBLES R., VAZQUEZ-MORENO L., VELAZQUEZ E.F.,

ASTIAZARAN H., LUGO E., VELAZQUEZ C., Sonoran propolis: chemical composition and antiproliferative activity on cancer cell lines. **Planta Med.**, v. 73, p.1469–1474, 2007.

HERTOG M. G. L.; HOLLMAN P. C. H.; VENEMA D. Optimization of a Quantitative HPLC Determination of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids in Vegetables and Fruits. **J. Agrlc. Food Chem.**, v. 1882, n. 40, p. 1591-1598, 1992.

HOHLFELD, M.; VEIT, M.; STRACK, D. Hydroxycinnamoyltransferases involved in the accumulation of caffeic acid esters in gametophytes and sporophytes of *Equisetum arvense*. **Plant physiol.**, v.11, p.1153-1159, 1996.

HOSGOOD, G. Stages of Wound Healing and Their Clinical Relevance. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, n. 4, p. 667-685, 2006.

HOUGHTON, P.J.; HYLANDS, P.J.; MENSAH, A.Y.; HENSEL, A.; DETERS, A.M. In vitro tests and ethnopharmacological investigations: Wound healing as an example. **J Ethnopharmacol**, v.100, p.100-107, 2005.

JARIC, S.; KOSTIC, O.; MATARUGA, Z.; PAVLOVIC, D.; PAVLOVIC, M.; MITROVIC, M.; PAVLOVIC P. Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). **Journal of Ethnopharmacology**. v. 211, p. 311–328, 2018.

JESUS, N. Z. T., LIMA, JOAQUIM CORSINO DA SILVA, SILVA, REGILANE MATOS DA, ESPINOSA, MARIANO MARTINEZ, & MARTINS, DOMINGOS TABAJARA DE OLIVEIRA Levantamento etnobotânico de plantas popularmente utilizadas como antiúlceras e antiinflamatórias pela comunidade de Pirizal, Nossa Senhora do Livramento-MT, Brasil. **Revista brasileira farmacognosia**, v. 19, n. 1a, p. 130-139, 2009.

JI MA, S.H.J.; SIDNEY, M.H. Phenolic acid amides: a new type of DNA strand scission agent from *Piper caninum*. **Bioorg. Med. Chem**, v. 12, p. 3885-3889, 2004.

JORDHEIM, M.; ANDERSEN, O.M.; NOZZOLILLO, C.; AMIGUET, V.T. Acylated anthocyanins in inflorescence of spider flower (*Cleome hassleriana*), **Phytochemistry**, v. 70, p. 740-745, 2009.

JUNG, K.Y. DO, J.C.; SON, K.H. Kaempferol 3-O-[6''-O-(3-hydroxy-3-methylglutaroyl)glucoside] from leaves of *Polygala japonica*. **Phytochemistry**, v. 34, n. 4, p. 1196-1197, 1993.

JUNQUEIRA, L. C. U.; BIGNOLAS, G.; BRETANI, R. R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **Histochem. J.**, v. 11, p. 447-455, 1979.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KAMRUZZAMAN, S.M.; ENDALE, M.; JUN OH, W.; PARK, S.; KIM, K.; HONG, J.; KWAK, Y.; YUND, B.; RHEE, M. Inhibitory effects of *Bulnesia sarmienti* aqueous extract on agonist-induced platelet activation and thrombus formation involves mitogen-activated protein kinases. **J Ethnopharmacol.**, v.130, n. 3, p. 614-620, 2010.

KHAN AW, KOTTA S, ANSARI SH, SHARMA RK, KUMAR A, ALI J. Formulation development, optimization and evaluation of *aloe vera* gel for wound healing. **Pharmacogn Mag.** v. 9, n. 1, 2013.

KISSMANN, K.G.; GROTH, D. **Plantas infestantes e nocivas**. 2. ed. São Bernardo do Campo: BASF. 3 t. 2000.

KRAFT, C.; JENETT-SIEMS, K.; SIEMS, K.; GUPTA, M.P.; BIENZLE, U.; EICH, E. Antiplasmodial activity of isoflavones from *Andira inermis*. **J Ethnopharmacol**, v. 73, p. 131-135, 2000.

KRAFT, C.; JENETT-SIEMS, K.; SIEMS, K.; SOLIS, P.N.; GUPTA, M.P.; BIENZLE, U.; EICH, E. Andinermals A–C, antiplasmodial constituents from *Andira inermis*. **Phytochemistry**, v. 58, p. 769-774, 2001.

KUWABARA, H.K.; MOURI, K.; OTSUKA, H.; KASAI, R.; YAMASAKI, K. Tricin from a Malagasy Connaraceous plant with potent antihistaminic activity. **Journal of Natural Products**, v. 66, p. 1273-1275, 2003.

LAGO, J.H.G.; CHEN, A.; YOUNG, M.C.M.; GUIMARÃES, E.F.; OLIVEIRA, A.; KATO, M.J. Prenylated benzoic acid derivatives from *Piper aduncum* L. and *P. hostmannianum* C. DC. (Piperaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 2, p. 96-98, 2009.

LARGE, M.F.; BLANCHON, D.J.; ANGUS, M.L. Devitalisation of imported horsetail (*Equisetum hyemale*). **Journal of Crop and Horticultural Science**, v. 34, n. 2, p. 151-153, 2006

LEITE, A. C., CABRAL, E. C., DOS SANTOS, D. A. P., FERNANDES, J. B., VIEIRA, P. C., & DA SILVA, M. F. D. G. Isolamento do Alcaloide Ricinina das Folhas de *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) através de Cromatografia em Contracorrente. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 983, 2005.

LEONTI, M.; STICHER, O.; HEINRICH, M. Medicinal plants of the Popoluca, México: organoleptic properties as indigenous selection criteria. **J Ethnopharmacol**, v. 81, p. 307-315. 2002.

LI-LI S., BAIN-NIAN C., MEI G., HENG-AI Z., YAN-JIN L., LI W., GUAN-UA D. The characteristics of therapeutic of pinocembrin in transient global brain ischemia/reperfusion rats. **Life Sci.**, v. 88, p. 521-528, 2011.

LIMA, M.R.F. de; AZEVEDO XIMENES, E.C.P.; LUNA, J.S.; SANT'ANA, A.E.G. The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 16, n.3, p. 300-306, 2006.

LODHI, S.; SINGHAI, A.K. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 6, n. 4, p. 253-259, 2013.

LOPES, G.C.; MACHADO, F.A.V.; TOLEDO, B, C.E.M.; SAKURAGUI, C.M.; MELLO, J.C.P. Chemotaxonomic significance of 5-deoxyproanthocyanidins in *Stryphnodendron* species. **Biochem. Syst. Ecol**, v. 36, p. 925-931, 2009.

LOPES, G.C; SANCHES, A.C.C.; NAKAMURA, C.V.; DIAS FILHO, B.P.; HERNANDES, L.; MELLO, J.C.P. Influence of extracts of *Stryphnodendron polyphyllum* Mart. and *Stryphnodendron obovatum* Benth. on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. **J Ethnopharmacol**, v. 99, p. 265-272, 2008.

LOPES-ROCHA R, MIRANDA JL, FERREIRA FO, MARINHO SA, VERLI FD. Effect of topical propolis and dexamethasone on the healing of oral surgical wounds *Wound Healing Southern Africa.*, v. 5, n. 1, 2012,

LORENZI, H., MATOS, F. J. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. 2002, 512 p.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** Nova Odessa: Plantarum, p.49-59, 2002.

LOURIVAL, R., M. HARRIS & J.R. MONTAMBAULT. Introdução ao Pantanal, MS, Brasil, p.146-151. In P.W. Willink, B. Chernoff, L.E. Alonso, J.R. Montambault & R. Lourival (eds.), Rap bulletin of biological assessment. A biological assessment of the

aquatic ecosystems of the Pantanal, Mato Grosso do Sul, Brasil. Conservation International. Washington, 306p, 2000.

LUNA, L.G. Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. New York: McGraw-Hill, 1968.

MACEDO, M., FERREIRA, A. R. Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso - Brasil. **Revista brasileira farmacognosia**, v. 14, p. 45-47, 2004.

MACEDO, M.; FERREIRA, A.R. Plantas medicinais usadas para tratamentos dermatológicos, em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 14, p.40-44, 2004.

MAIORANO, V.A.; MARCUSSI, S.; DAHER, M.A.F.; OLIVEIRA, C.Z.; COUTO, L.B.; GOMESD, O.A.; FRANÇA, S.C.; SOARES, A.M.; PEREIRA, P.S. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. **J Ethnopharmacol**, v. 102, p. 364-370, 2005.

MAQUART, F.X.; CHASTANG, F.; SIMEON, A.; BIREMBAUT, P.; GILLERY, P.; WEGROWSKI, Y. Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrixaccumulation in rat experimental wounds. **Eur J Dermatol.**, v. 9, n. 4, p. 289-296, 1999.

MARASCHIN-SILVA, F.; AQUILA, M.E.A. Potencial alelopático de espécies nativas na germinação e crescimento inicial de *Lactuca sativa* L. (Asteraceae). **Acta bot. bras.**, v. 20, n. 1, p. 61-69, 2006.

MARCHESE, JOSÉ A., MING, LIN C., FRANCESCHI, LUCIA DE, CAMOCHENA, RUBIA C., GOMES, GREICE D.R., PALADINI, MARCOS V., CAPELIN, DIOGO,

MARCHESE, CRISTINE F., **Medicinal plants used by "Passo da Ilha" rural community in the city of Pato Branco, southern Brazil.** Anais da Academia Brasileira de Ciências. v. 81, n. 4, p. 691-700, 2009.

MARIOT, M.P.; BARBIERI, R.L. Metabólitos secundários e propriedades medicinais da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *M. aquifolium* Mart.) **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.9, n.3, p.89-99. 2007.

MARISCO, G.; PUNGARTNIK, C. *Spondias purpurea* L.(Anacardiaceae): traditional uses, chemical composition and biological activities. **Scientia Amazonia**, v. 4, n. 2, p. 10-18, 2015.

MARTINS, A. M. R. P. F. da; TAMASO, E.; GUERRA, J. L. Estudo histoquímico de proteínas fibrilares da matriz extracelular em neoplasias mamárias benignas e malignas na espécie canina. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 39, n. 1, p. 43-49, 2002.

MARTINS, F.T.; CRUZ JUNIOR, J.W.; DEROGIS, P.B.M.C.; SANTOS, M.H.; VELOSO, M.P. ELLENA, J.; DORIGUETTO, A.C. Natural polyprenylated benzophenones: keto-enol tautomerism and stereochemistry. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, n. 8, p. 1515-1523, 2007.

MASHREGHI M, REZAZADE BAZAZ M, MAHDAVI SHAHRI N, ASOODEH A, MASHREGHI M, BEHNAM RASSOULI M, GOLMOHAMMADZADEH S. Topical effects of frog “*Rana ridibunda*” skin secretions on wound healing and reduction of wound microbial load. **J Ethnopharmacol.**, v. 145, p. 793, 2013.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 326 – 344, 2003.

MATIAS, R. Contribuição para o estudo químico e atividade antibacteriana e cicatrizante das plantas *Equisetum pyramidale*, *Piper amalago* e *Piper aduncum* (Doutorado em Química), Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR; 2010.

MATOS, F. J. de A., **Introdução à fitoquímica experimental**. Ceará: UFC, p. 257-309, 2009.

MATTEUCCI, M.B.A.; GUIMARÃES, N.N.R.; TIVERON Filho, D.; SANTOS, C. A flora do cerrado e suas formas de aproveitamento. **Anais Esc. Agro. Vet.**, v. 25, n. 1, p. 13-30, 1995.

MBING, J.N.; ENGUEHARD-GUEIFFIER, C.; ATCHADÉ, A.T.; ALLOUCHI, H.; GANGOUÉ-PIÉBOJI, J.; MBAFOR, J.T.; TIH, R.G.; POTHIER, J.; PEGNYEMB, D.E.; GUEIFFIER, A. Two biflavonoids from *Ouratea nigroviolacea*. **Phytochemistry**, v. 67, p. 2666-2670, 2006.

MBING, J.N.; PEGNYEMB, D.E.; TIH, R.G.; SONDEGAM, B.L.; BLOND, A.; BODO, B. Two biflavonoids from *Ouratea flava* stem bark. **Phytochemistry**, v. 63, p. 427-431, 2003.

MELO, L.C.P; SANTOS, M. M.; GALVAO, A. C. F.; ASSUNÇÃO, F. C. R. Química verde no Brasil: 2010-2030 - Brasília, DF : **Centro de Gestão e Estudos Estratégicos**, 2010.

MELLO M., BUDEL J.M. *Equisetum* L. (Equisetaceae): uma revisão. **Caderno da Escola de Saúde**, Curitiba. v. 9, p.1-15, 2014.

MENDONÇA R. J., COUTINHO-NETTO J. Aspectos celulares da cicatrização. **An Bras Dermatol**. v. 84, n. 3, p. 257-62, 2009.

MENESES GARCIA, Ana Paula; ORLANDA, França; FÁBIO, José. Evaluación de la actividad antimicrobiana in vitro del extracto hidroalcohólico bruto *Mangifera indica* Linneau. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 19, n. 3, p. 189-198, 2014.

MERCÊS P. L., ARAÚJO L. A., ARAÚJO A. C. V., SANTOS M. H. A. S., LEMES S. R., MELO-REIS, P. R. Avaliação da Atividade Cicatrizial do *Aloe vera* em Feridas em Dorso de Ratos. **Estima**. v. 15 n. 1, p. 35-42, 2017.

MERKEN H. M; BEECHER G. R. Measurement of Food Flavonoids by High-Performance Liquid Chromatography: A Review. **J. Agric. Food Chem.**, v. 48, n. 3, p. 577–599, 2000.

MESIA-VELA, S.; SANTOS, M.T.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; LAPA, A.J. *Solanum paniculatum* L. (Jurubeba): Potent inhibitor of gastric acid secretion in mice. **Phytomedicine**, v. 9, p. 508-514, 2002.

MEVY, J.-P.; BESSIERE, J-P.; GREFF, S.; ZOMBRE, G.; VIANO, J. Composition of the volatile oil from the leaves of *Ximenia americana* L. **Biochem. Syst. Ecol**, v. 34, p. 549-553, 2006.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica**. 1 ed. São Paulo: Ed. Pedagógica e Universitária Ltda, 277p., 1980.

MILANEZI, M.L.; MATIAS, R.; DOURADO, D.M.; SARRAGIOTTO, M.H. Avaliação do efeito cicatrizante da fração aquosa de *Equisetum pyramidale* Goldm. no tratamento de feridas cutâneas de ratos wistar. In: GERVÁSIO, M.S.; RIOS, R.A.; ANDRADE, L.P. DE; DOURADOS, D.M.; MATIAS, R. (Org.). **Bioinformação**. Valinhos: Anhanguera Educacional, 2010. PRELO.

MIMICA-DUKIC, N.; SIMIN, N.; CVEJIC, N.; JOVIN, E.; ORCIC, D. BOZIN, B. Phenolic compounds in field horsetail (*Equisetum arvense* L.) as natural antioxidants. **Molecules**, v. 13, p. 1455-1464, 2008.

MONTEIRO, J.M.; ALBUQUERQUE, U.P.; ARAÚJO, E.L.; AMORIM, E.L.C. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Quim. Nova**, v. 28, n.5, p. 892-896. 2005.

MOREIRA, I.C.; CARVALHO, M.G.; BASTOSA, A.B.F.O.; BRAZ-Filho, R. A Flavone dimer from *Ouratea hexasperma*. **Phytochemistry**, v.51, p.833-838, 1999.

MOREL, A.F.; FLACH, A.; ZANATTA, N.; ETHUR, E.M.; MOSTARDEIRO, M.A.; GEHRKE, I.T.S. A new cyclopeptide alkaloid from the bark of *Waltheria douradinha*. **Tetrahedron Letters**, v. 40, p. 9205-9209, 1999.

MOREL, A.F.; GEHRKE, I.T.S., MOSTARDEIRO, M.A.; ETHUR, E.M.; ZANATTA, N.; MACHADO, E.C.S. Cyclopeptide alkaloids from the bark of *Waltheria douradinha*. **Phytochemistry**, v. 51, p. 473-477, 1999.

MUKHERJEE, P.K.; VERPOORTE, R.; SURESH, B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. **J Ethnopharmacol**, v. 70, p. 315-321, 2000.

MUSSURY, R.M.; BETONI, R.; SCALON, S.P.Q.; BATISTA, M.R.; GOMES, A.A.; OLIVEIRA, A.P.A. Anatomia como Subsídio para a Taxonomia de *Gomphrena* L. ocorrentes em Antônio João-MS. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. 1, p. 393-395, 2007.

MUSSURY, R.M.; SCALON, S.P.Q.; GOMES, A.A.; BARROS, S.S.U. de. Caracterização morfoanatômica de plântulas de *Gomphrena elegans* Mart. (Amaranthaceae). **Acta Sci. Biol. Sci.**, v. 28, n. 2, p. 87-93, 2006.

NADERI, G.A.; ASGARY, S.; SARRAF-ZADEGAN, N.; OROOJY, H.; AFSHIN-NIA, F. Antioxidant activity of three extracts of *Morus nigra*. **Phytother Res**, v. 18, p. 365-369, 2004.

NAGAI, T.; MYODA, T.; NAGASHIMA, T. Antioxidative actives of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) *Equisetum arvense* L. **Food Chemistry**, v. 91, p. 389-394, 2005.

NASCENTES et al., 2001. *Equisetum pyramidale*

NEGAHDARI S., GALEHDARI H., KESMATI M., REZAIE A., SHARIATI G. Wound Healing Activity of Extracts and Formulations of *Aloe vera*, Henna, *Adiantum capillus-veneris*, and Myrrh on Mouse Dermal Fibroblast Cells. **Int J Prev Med**. v. 8, p.18, 2017.

NEIRA GONZALEZ, A.M.; RAMIREZ GONZALEZ, M.B.; SANCHEZ PINTO, N.L. Estudio fitoquímico y actividad antibacterial de *Psidium guineense* Sw (choba) frente a *Streptococcus mutans*, agente causal de caries dentales. **Rev Cubana Plant Med**, v. 10, p. 3-4. 2005.

NERY, J. A. C.; SALES, A. M.; ILLARRAMENDI, X.; DUPPRE, N. C.; JARDIM, M. R.; MACHADO, A. M. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: uma abordagem prática. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 4, p. 367-375, 2006.

NICOLAUS C, JUNGHANNS S, HARTMANN A, MURILLO R, GANZERA M, MERFORT I. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. **J Ethnopharmacol**. v. 196, p. 94-103, 2017.

NIKIÉMA, J.B.; VANHAELEN-FASTRÉ, R.; VANHAELEN, M.; FONTAINE, J.; GRAEF, C.; HEENEN, M. Effects of Antiinflammatory Triterpenes Isolated from

Leptadenia hastata Latex on Keratinocyte Proliferation. **Phytother. Res.**, v. 15, p. 131-134, 2001.

NOZZOLILLO, C.; AMIGUET, V.T.; BILY, A.C.; HARRIS, C.S.; SALEEM, A.; ANDERSEN, O.M.; JORDHEIM, M. Novel aspects of the flowers and floral pigmentation of two *Cleome* species (Cleomaceae), *C. hassleriana* and *C. serrulata*. **Biochem. Syst. Ecol.**, v.3 8, p. 361-369, 2010.

NUNES, G.P.; SILVA, M.F. da; RESENDE, U.M.; SIQUEIRA, J.M.de. Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no Centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 13, n. 2, p. 83-92, 2003.

OH, H., KIM, D. H., CHO, J. H., & KIM, Y. C. (2004). Hepatoprotective and free radical scavenging activities of phenolic petrosins and flavonoids isolated from *Equisetum arvense*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 95, n. 2, p. 421-424, 2004.

OKAMOTO, R. **Feridas caso complexo 3** – Ilhas das Flores. UNA-SUS, UNIFESP: Especialização Saúde da Família, 2009.

OKUMA C. H., ANDRADE T. A., CAETANO G. F., FINCI L. I., MACIEL N. R., TOPAN J. F., CEFALI L. C., POLIZELLO A. C., CARLO T., ROGERIO A. P., SPADARO A. C., ISAAC V. L., FRADE M. A., ROCHA-FILHO P. A. Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. **Eur J Pharm Sci.** v. 25, n. 71, p. 62-72, 2015.

OLISKOVICZ, K.; FACCO, G.; FÁVERO, S.; JARDIM, M. I. A.; DOURADO, D. M.; SARRAGIOTTO, M. H.; MATIAS, R. Morfologia da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos wistar tratados durante 7 e 14 dias com extrato de *Equisetum pyramidale* cultivado. **Ensaio e Ciência**, v. 10, n. 1, p. 153-166, 2006.

OLIVEIRA, A. F.; BATISTA, J.S.; PAIVA, E.S.; SILVA, A.E.; FARIAS, Y.J.M.D.; DAMASCENO, C.A.R.; BRITO, P.D.; QUEIROZ, S.A.C.; RODRIGUES, C.M.F.; FREITAS, C.I.A. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. *Rev. bras. plantas med.* v. 12, n. 3, p. 302-310, 2010.

OLIVEIRA, A. K. M., OLIVEIRA, N. A., RESENDE, U. M., MARTINS, P. F. R. B. Ethnobotany and traditional medicine of the inhabitants of the Pantanal Negro sub-region and the raizeiros of Miranda and Aquidauna, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Braz. J. Biol.*, v. 71, n. 1, p. 283-289, 2011.

ONISZCZUK, A., PODGÓRSKI, R., ONISZCZUK, T., ŻUKIEWICZ-SOBCZAK, W., NOWAK, R., & WAKSMUNDZKA-HAJNOS, M. Extraction methods for the determination of phenolic compounds from *Equisetum arvense* L. herb. **Industrial Crops and Products**, v. 61, p. 377-381, 2014.

ORABIA, K.Y.; AL-QASOUMIA, S.I.; EL-OLEMYA, M.M.; MOSSAA, J.S.; MUHAMMAD, I. Dihydroagarofuran alkaloid and triterpenes from *Maytenus heterophylla* and *Maytenus arbutifolia*. **Phytochemistry**, v. 58, p. 475-480, 2001.

PASA, M.C.; GUARIM NETO, G. Plantas medicinais no Vale do Aricá, município de Cuiabá, estado de Mato Grosso, Brasil. **Biodiversidade**, v. 1, p. 10-27, 2005.

PASCHOALINI, M. A.; RASCHCOWETZKI, A. M.; PEREIRA, I. S.; NOBRE, J. Q. C.; MARQUES, L. B.; SILVA, T. **Regulação do peso corporal**. In: SEMINÁRIOS DE INTERAÇÃO SOBRE OS ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS ORAIS DE CLINICA MEDICA E DE SAÚDE PUBLICA, Santa Catarina, 2005. Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

PAZYAR N, YAGHOOBI R, RAFIEE E, MEHRABIAN A, FEILY A. Skin wound healing and phytomedicine: a review. **Skin Pharmacol Physiol**. v. 27, n. 6, p. 303-10, 2013.

PEREIRA R.F., BARTOLO P.J., Traditional Therapies for Skin Wound Healing. **Advances in Wound care**. v. 5, n. 5, p. 208-229, 2013.

PEREIRA, I.O.; MARQUES, M.J.; PAVAN, A.L.R.; CODONHO, B.S.; BARBIERI, C.L.; BEIJO, L.A.; DORIGUETTO, A.C.; D’MARTIN, E.C.; SANTOS, M.H. Leishmanicidal activity of benzophenones an dextracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. **Phytomedicine**, v. 17, p. 339-345, 2010.

PEREIRA, Z.V.; GOMES, C.F.; LOBTCHENKO, G.; GOMES, M.E.S.; SIMÕES, P.D.A.; SARUWATARI, R.O.S.; RIGO, V.F.; CORDEIRO, W.P. Levantamento das Plantas Mediciniais do Cerrado *Sensu Stricto* da Fazenda Paraíso – Dourados, MS. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n.1, p. 249-251, 2007.

PEREIRA, Z.V.; MUSSURY, R.M.; ALMEIDA, A.B.; SANGALLI, A. Medicinal plants used by Ponta Porã community, Mato Grosso do Sul State. **Acta Scientiarum**, v. 31, n. 3, p. 293-299, 2009.

PINHO, R.S.; OLIVEIRA, A.F.M.; SILVA, S.I. Potential oil seed crops from the semiarid region of northeastern Brazil. **Bioresource Technology**, v. 100, p. 6114-6117, 2009.

PINTO, L.P., SOUZA, L.B., FREITAS, R.A., FIGUEIREDO, C.R.L.V., GALVÃO, H.C., CÂMARA, M.L.A.S., CARVALHO, R.A., 1997. *Patologia básica*. Natal: Editora da UFRN.

PIRIZ, M.A.; LIMA, C.A.B.; JARDIM, V.M.R.; MESQUITA, M.K.; SOUZA, A.D.Z.; HECK, R.M. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Rev. bras. plantas med.** v. 16, n. 3, p. 628-636, 2014.

PIZZOLATTI, M.G.; LUCIANO, C.; DELLE MONACHE, F. Styryl- and dihydrostyryl-2-pyrone derivatives from *Polygala sabulosa*. **Phytochemistry**, v. 55, n. 7, p. 819-822. 2000.

PONCE, V.M., CUNHA C. N. Vegetated earthmounds in tropical savannas of Central Brazil: A synthesis. **J. Biogeog.** v. 20, p. 219-225, 1993.

POTT, A. **Diversidade de vegetação do Pantanal**. In: Sociedade Botânica do Brasil, Desafios da Botânica no Novo Milênio: Inventário, Sistematização e Conservação da Diversidade Vegetal. 54. Congresso Nacional de Botânica, Sociedade Botânica do Brasil, p. 157-159, 2003.

POTT, A., OLIVEIRA, AKM., DAMASCENO-JUNIOR, GA, SILVA, JSV. Plant diversity of the Pantanal wetland. **Braz. J. Biol.**, v. 71, n. 1, p. 265-273, 2011.

POTT, A.; POTT, V.J. **Plantas Aquáticas do Pantanal**. Brasília: Embrapa-SPI/CPAP. 2000. 404p.

POTT, A.; POTT, V.J. **Plantas do Pantanal**. Brasília: Embrapa-SPI/CPAP. 1994. 320p

POTT, V. J.; POTT, A. **Plantas do Pantanal**. Brasília: EMBRAPA-CPAP. 404p. 2000.

PRISTA L. N.; ALVES AC; MORGADO R. **Tecnologia farmacêutica**. 6 ed. v. I. Rio de Janeiro: Braga, p. 597-605, 2003.

PROKOPENKO YU. S.; GEORGIYANTS V. A.; MISHCHENKO V. A.; GARNAYA S. V. Lipophilic Compounds from Leaves and Stems of *Capsicum annuum*. **Chemistry of Natural Compounds**, v.49, n. 4, p.738–739, 2013.

PULLENA, C.B.; SCHMITZA, P.; HOFFMANNA, D.; MEURERA, K.; BOETTCHERA, T.; BAMBERGA, D.-V.; PEREIRA, A.M.; FRANC, S.C.; HAUSERC, M.; GEERTSEMAD, H.; WYKE, A.-V.; MAHMUDF, T.; FLOSSF, H.G.; LEISTNER,

E. Occurrence and non-detectability of maytansinoids in individual plants of the genera *Maytenus* and *Putterlickia*. **Phytochemistry**, v. 62, p. 377-387, 2003.

QUEIROZ A.C., ALVES H.D.S., CAVALCANTE-SILVA L.H.A., DIAS T.D.L.M.F., SANTOS M.D.S., MELO G.M.D.A., ALEXANDRE-MOREIRA M.S. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of flavonoids PMT1 and PMT2 isolated from *Piper montealegreanum* Yuncker (Piperaceae) in mice. **Natural Product Research**, v. 28, n. 6, 2014.

QUEIROZ GEISIANY M., POLITI FLÁVIO A.S., RODRIGUES EDVÂNIO R., SOUZA-MOREIRA TATIANA M., MOREIRA RAQUEL R.D., CARDOSO CÁSSIA R.P., SANTOS LOURDES C., PIETRO ROSEMEIRE C.L.R. Phytochemical Characterization, Antimicrobial Activity, and Antioxidant Potential of *Equisetum hyemale* L. (Equisetaceae) Extracts. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 7, p. 830-834, 2015.

RADOJEVIĆ I. D., STANKOVIĆ M. S., STEFANOVIĆ O. D., TOPUZOVIĆ M. D., ČOMIĆ L. R., OSTOJIĆ A. M. Great horsetail (*Equisetum telmateia* Ehrh.): active substances content and biological effects. **EXCLI Journal**, v. 11, p. 59-67, 2012.

RALI, T.; WOSSA, S.W.; LEACH, D.N.; WATERMAN, P.G. Volatile Chemical Constituents of *Piper aduncum* L and *Piper gibilimum* C. DC (Piperaceae) from Papua New Guinea. **Molecules**, v. 12, p. 389-394, 2007.

RANILLA, L.G.; KWON, Y.; APOSTOLIDIS, E.; SHETTY, K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. **Bioresource Technology**, v. 101, p. 4676-4689, 2010.

RASUL A.; MILLIMOUNO F. M; ELTAYB W. A; ALI M.; LI J.; LI X. Pinocembrin: A Novel Natural Compound with Versatile Pharmacological and Biological Activities. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-9, 2013.

RATTMANN, Y.D.; CIPRIANI, T.R.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M.; RIECK, L.; MARQUES, M.C.A.; SILVA-SANTOS, J.E. Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae) leaves. **J Ethnopharmacol**, v. 104, p. 328-335, 2006.

REDDY, J.S.; RAO, P.R.; REDDY, M.S. Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats. **J Ethnopharmacol**, v. 79, p. 249-251, 2002.

REGASINI, L.O.; VELLOSA, J.C.R.; SILVA, D.H.S.; FURLAN, M.; OLIVEIRA, O.M.M.; KHALIL, N.M.; BRUNETTI, I.L.; YOUNG, M.C.M.; BARREIRO, E.J.; BOLZANI, V.S. Flavonols from *Pterogyne nitens* and their evaluation as myeloperoxidase inhibitors. **Phytochemistry**, v. 69, p. 1739-1744, 2008.

REUTER, J.; MERFORT, I.; SCHEMPP, C. M. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology*. v. 11, n. 4, p. 247-21, 2010.

REYS, P.; GALETTI, M.; MORELLATO, L.P.C.; SABINO, J. Fenologia reprodutiva e disponibilidade de frutos de espécies arbóreas em mata ciliar no rio Formoso, Mato Grosso do Sul. **Biota Neotrop.**, v. 5, n. 2, p.3 09-318, 2005.

ŘEZANKA, T.; DEMBITSKY, V.M. VERY-LONG-CHAIN. Alkyl esters in *Cereus peruvianus* Wax. **Phytochemistry**, v. 47, n. 6, p. 1145-1148, 1998.

RIOS, R. R. Taxonomic notes on Chilean Pteridophyts. **Gayana Bot.** v. 72, n. 1, p. 94-100, 2015.

RODRIGUES DA SILVA, LAÍS, MARTINS, LÍVIA DO VALE, BANTIM FELICIO CALOU, IANA, MEIRELES DE DEUS, MARIA DO SOCORRO, FERREIRA, PAULO MICHE PINHEIRO, & PERON, ANA PAULA. Flavonoides: constituição química,

ações medicinais e potencial tóxico. **Acta toxicológica argentina**, v. 23, n. 1, p. 36-43, 2015.

RODRIGUES E. Plants of restricted use indicated by three cultures in Brazil (Caboclo-river dweller, Indian and Quilombola). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 295–302, 2007.

ROGERIO, A.P.; FONTANARI, C.; BORDUCCHI, É.; KELLER, A.C.; RUSSO, M.; SOARES, E.G.; ALBUQUERQUE, D.A.; FACCIOLI, L.H. Anti-inflammatory effects of *Lafoensia pacari* and ellagic acid in a murine model of asthma. **European Journal of Pharmacology**, v. 580, p. 262-270, 2008.

ROMERO-GONZÁLEZ, G.A.; BATISTA, J.A.N.; BIANCHETTI, L.B. A Synopsis of the Genus *Cyrtopodium* (Catasetinae: Orchidaceae). **Harvard Papers in Botany**, v. 13, n. 1, p. 189-206, 2008.

ROWE RC, Editor. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6th ed. London and Chicago: Pharmaceutical Press: 2009.

RUCHI, S., & RENU, S. Analysis of the phytochemical content and anti-microbial activity of *Jatropha gossypifolia* L. **Archives of applied science Research**, v. 2, n. 5, p. 285-291, 2010.

SAITO, M.L.; POTT, A.; FERRAZ, J.M.G.; NASCIMENTO, R.S. **Avaliação da Atividade Inseticida em Espécies de Plantas do Pantanal Matogrossense**. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento. Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente. 2004.

SALEH, N.A.M.; MAJAK, W.; TOWERS, G.H.N. Flavonoids of *Equisetum* species. **Phytochemistry**, v. 11, n. 3, p. 1095-1099, 1972.

SALIS, S.M.; ASSIS, M.A; CRISPIM, S.M.A.; CASAGRANDE, J.C. Distribuição e abundância de espécies arbóreas em cerradões no Pantanal, Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Brasil. Bot.**, v. 29, n. 3, p. 339-352, 2006.

SALIS, S.M.; SILVA, M.P.; MATTOS, P.P.; SILVA, J.S.V.; POTT, V.J.; POTT, A. Fitossociologia de remanescentes de floresta estacional decidual em Corumbá, Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Brasil. Bot.**, v. 27, n. 4, p. 671-684, 2004.

SANCHES, A.C.C.; LOPES, G.C.; NAKAMURA, C.V.; DIAS FILHO, B.P.; MELLO, J.C.P. Antioxidant and antifungal activities of extracts and condensed tannins from *Stryphnodendron obovatum* Benth. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 41, n. 1, p. 101-107, 2005.

SANCHEZ-MEDINA, A.; STEVENSON, P.C.; HABTEMARIAM, S.; PENA-RODRIGUEZ, L.M.; CORCORAN, O.; MALLET, A.I.; VEITCH, N.C. Triterpenoid saponins from a cytotoxic root extract of *Sideroxylon foetidissimum* subsp. Gaumeri. **Phytochemistry**, v. 70, p. 765-772, 2009.

SANTOS F.K.; OYAFUSO M.H.; KIILL C. P.; GREMIÃO M. P. D.; CHORILLI M. Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of hyperproliferative skin diseases – a review. **Curr Nanosci.** v. 9, n. 1, p. 159–167, 2013.

SANTOS J B, PORTO S G, SUZUKI L M, SOSTIZZO L R, ANTONIAZZI J L, ECHER I C. Avaliação e tratamento de feridas – orientações aos profissionais de saúde. Hospital de Clínicas, Porto Alegre, 2011.

SANTOS, J. A., ARRUDA, A., SILVA, M. A., CARDOSO, C. A. L., DO CARMO VIEIRA, M., KASSUYA, C. A. L., & ARENA, A. C. Anti-inflammatory effects and acute toxicity of hydroethanolic extract of *Jacaranda decurrens* roots in adult male rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 144, n. 3, p. 802-805, 2012.

SANTOS, J.A.A.; SOUSA, M.F.A.M.; SILVA, E.L.V.; AGUIAR JUNIOR, F.C.A. Avaliação histomorfométrica do efeito do extrato aquoso de urucum (norbixina) no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Rev. bras. plantas med.** v. 16, n. 3, p. 637-643, 2014.

SANTOS, P.R.D.; MORAISA, A.A.; BRAZ-FILHO, R. Alkaloids from *Annona dióica* **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 3, p. 396-400, 2003.

SARKER, S.D.; GIRAULT, J.; LAFONTS, R.; DINAN, L.N. Ecdysteroids from *Gomphrena haageana* (Amaranthaceae). **Biochem. Syst. Ecol**, v. 24, n. 2, p.1 77-178, 1995.

SAVCHENKO, T.; WHITING, P.; SARKER, S.D.; DINAN, L. Distribution and identity of phytoecdysteroids in *Gomphrena* spp. (Amaranthaceae). **Biochem. Syst. Ecol**, v. 26, p. 337-346, 1998.

SCAVONE, O.; GRECCHI, R.; PANIZZA, S.; SILVA, R.A.P.S Guaçatonga (*C. sylvestris*): aspectos botânicos da planta, ensaios fitoquímicos e propriedade cicatrizante da folha. **An. Farm. Quim**, v. 19, n. 1, p. 73-81, 1979.

SCHLEDER, E.J.D.; BUENO, M.L.; SILVÉRIO, V.L.; AQUINO, G.N.R.; RIVABEN, R.C. Levantamento da Diversidade da Flora Apícola na Fazenda Escola Três Barras/UNIDERP, Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. 2, p. 375-377, 2007.

SCHOENFELDER, T.; CIRIMBELLI, T.M.; CITADINI-ZANETTE, V. Acute effect of *Trema micrantha* (Ulmaceae) on serum glucose levels in normal and diabetic rats. **J Ethnopharmacol**, v. 107, p. 456-459, 2006.

SHARAF, M.; EL-ANSARI, M.A.; SALEH, N.A. M. Flavonoids of Four *Cleome* and Three *Capparis* Species. **Biochem. Syst. Ecol.**, v. 25, n. 2, p. 161-166, 1997.

SILVA, M. A. B., MELO, L. V. L., RIBEIRO, R. V., SOUZA, J. P. M., LIMA, J. C. S., MARTINS, D. T. O., SILVA, R. M. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. **Revista brasileira farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 549-562, 2010.

SILVA-PINEDA, A.; VELASCO-DE LEON, M.P.; AGUILAR, F.J.; CHACON, E. An upper pliocene *Equisetum* (Equisetales) from the Atotonilco el Grande formation in Central Mexico. **Paleontological Journal**, v. 43, n. 2, p. 216-225, 2009.

SINGH, A. P. Medicinal leech therapy (hirudotherapy): a brief overview. **Complement Ther Clin Pract.**, v. 16, n. 213, 2010.

SIQUEIRA, J. C. **Utilização popular de plantas do Cerrado**. São Paulo: Ed. Loyola. 1981.

SITRITA, Y.; NINIOA, R.; BARC, E.; GOLANC, E.; LARKOVC, O.; RAVIDC, U.; LEWINSOHN, E. S-Linalool synthase activity in developing fruit of the columnar cactus koubo [*Cereus peruvianus* (L.) Miller]. **Plant Science**, v. 167, p. 1257-1262, 2004.

SOLON, S.; LOPES, L.; de SOUZA Junior, P.T.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Free radical scavenging activity of *Lafoensia pacari*. **J Ethnopharmacol**, v. 72, p. 173-178, 2000.

SORO, T.Y.; TRAOREA, F.; SAKANDE, J. Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (Olacaceae). **C. R. Biologies**, v. 332, p. 371-377, 2009.

SOSA, S.; BALICK, M.J.; ARVIGO, R.; ESPOSITO, R.G.; PIZZA, C.; ALTINIER, G.; TUBARO, A. Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. **J Ethnopharmacol**, v. 81, p. 211-215, 2002.

SOTA, E.R.; LUNA, M.L.; GIUDICE, G.E.; GIACOSA, J.P.R. Sinopsis de las pteridofitas de la provincia de San Luis (Argentina). **Bol. Soc. Argent. Bot.**, v. 44, n. 3-4, p. 367-385, 2009.

SOUZA, A.P.; MARQUES, M.R.; MAHMOUD, T.S.; CAPUTO, B.A.; CANHETE, G.M.; LEITE, C.B.; LIMA, D.P. Bioprospecting insecticidal compounds from plants native to Mato Grosso do Sul, Brazil. **Acta bot. bras.**, v. 22, n. 4, p. 1136-1140, 2008.

SOUZA, C.D.; FELFILI, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta bot. bras.**, v. 20, n. i, p. 135-142, 2006.

SOUZA, J.S.N.; MACHADO, L.L.; PESSOA, O.D.L.; BRAZ-Filho, R.; OVERKIC, C.R.; YAOC, P.; CORDELL, G.A.; LEMOS, T.L.G. Pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium indicum*. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 16, n. 6b, p. 1410-1414, 2005.

SOUZA, L.F.; AÑEZ, R.B.S.; GUARIM NETO, G. Etnobotânica mato-grossense: uso da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.: Celastraceae) na medicina tradicional. **Revista Saúde e Ambiente**, v. 2, n. 1/2, p. 75-82, 1999.

SOUZA, W. P., QUEIROGA, C. L., SARTORATTO, A., & HONÓRIO, S. L. Avaliação do teor e da composição química do óleo essencial de *Mentha piperita* (L.) Huds durante o período diurno em cultivo hidropônico. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 8, n. 4, p. 108-111, 2006.

SPARAVIGNA, A.; CASERINI, M.; TENCONI, B.; PONTI, ID.; PALMIERI, R. Effects of a novel nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH) in subjects with fingernail onychoschizia. **J Dermatolog Clin Res.**, v. 2, n. 2, p. 1013, 2014.

ŠTAJNER, D.; POPOVIĆ, B.M.; ČANADANOVIĆ-BRUNET, J.; ANAČKOV, G. Exploring *Equisetum arvense* L., *Equisetum ramosissimum* L. and *Equisetum telmateia* L. as sources of natural antioxidants. **Phytother. Res.**, v. 23, p. 546-550, 2009.

STANGE, V.S.; GOMES, T.D.U.H.; ANDRADE, M.A.; BATITUCCI, M.C.P. Avaliação do efeito mutagênico do extrato hidroalcoólico bruto, por meio de bioensaios *in vivo* e prospecção fitoquímica de *Cecropia glaziovii* Sneth (embaúba), *Cecropiaceae*. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 19, n. 2b, p. 637-642, 2009.

STANICH, N.A.; ROTHWELL, G.W.; STOCKEY, R.A. Phylogenetic diversification of *equisetum* (equisetales) as inferred from lower cretaceous species of british Columbia, Canada. **American Journal of Botany**, v. 96, n. 7, p. 1289-1299, 2009.

STINTZING, F.C.; CONRAD, J.; KLAIBERB, I.; BEIFUSSB, U.; CARLEA, R. Structural investigations on betacyanin pigments by LC NMR and 2D NMR spectroscopy. **Phytochemistry**, v. 65, p. 415-422, 2004.

STRACK, D.; SCHMITT, D.; REZNIK, H.; BOLAND, W.; GROTHJAHN, L.; WRAY, V. Humilixanthin a new betaxanthin from *Rivina humilis*. **Phytochemistry**, v. 26, n. 8, p. 2285-2287, 1987.

TANAKA, L.Y.A.; OLIVEIRA, A.J.B.; GONÇALVES, J.E.; CIPRIANI, T.R.; SOUZA, L.M.; MARQUES, MARIA C.A.; BAGGIO, C.H.; GORIN, P.A.J.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M. An arabinogalactan with anti-ulcer protective effects isolated from *Cereus peruvianus*. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 3, p. 714-721, 2010.

TENORIO, J.J.C. Comprobación del efecto cicatrizante y antiedematizante de *Baccharis crispa* (Carqueja), *Equisetum arvense* (Cola de Caballo) y *Piper angustifolium* (Matico) en ratones albinos. **Ciencia y Tecnología**, n. 9, p.3 5-41, 2008.

TIRILLINI, B.; VELASQUEZ, E.R.; PELLEGRINO, R. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Piper angustifolium*. **Planta Med**, v. 62, p. 372-373, 1996.

TODOROVA M.; TRENDAFILOVA A. *Sideritis scardica* Griseb., an endemic species of Balkan peninsula: Traditional uses, cultivation, chemical composition, biological activity. **J Ethnopharmacol.**, v. 152, n. 2, p. 256-265, 2014.

TOKARNIA C.H.; DÖBEREINER J.; PEIXOTO P.V. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Helianthus. 2000.

TORRES-SANTOS, E.C.; RODRIGUES Junior, J.M.; MOREIRA, D.L.; KAPLAN, M.A.C; ROSSI-BERGMANN, B. Improvement of In Vitro and In Vivo Antileishmanial Activities of 29,69-Dihydroxy-49-Methoxychalcone by Entrapment in Poly(D,L-Lactide) Nanoparticles. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n.7, p.1776-1778, 1999.

TRESVENZOL, L.M.F.; PARENTE, L.M.L.; LINO JÚNIOR, R.S.; FIUZA, T.S.; BARA, M.T.F.; CUNHA, L.C.; LAXOR, L.P.; MIGUEL, M.P.; PAULA, J.R. Avaliação da toxicidade aguda e da atividade cicatrizante dos extratos etanólicos das folhas e raízes da *Memora nodosa* (Silva Manso) Miers (Bignoniaceae). **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 15, n. 3, p. 423-430, 2013.

UJOWUNDU, C. O., IGWE, C. U., ENEMOR, V. H. A., NWAOGU, L. A., & OKAFOR, O. E. Nutritive and anti-nutritive properties of *Boerhavia diffusa* and *Commelina nudiflora* leaves. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 7, n. 1, p. 90-92, 2008.

USTULIN, M.; FIGUEIREDO, B.B.; TREMEA,C.; POTT, A.; POTT, V.J.; BUENO, N.R.; CASTILHO, R.O. Plantas medicinais comercializadas no Mercado Municipal de Campo Grande-MS. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 19, n. 3, p. 805-813, 2009.

VAN DER PLAS MJ, BALDRY M, VAN DISSEL JT, JUKEMA GN, NIBBERING PH. Maggot secretions suppress proinflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. **Diabetologia**, v. 52, n. 9, p. 1962-70, 2009.

VARGAS-SÁNCHEZ R.D., MENDOZA-WILSON A.M., BALANDRÁN-QUINTANA R.R., TORRESCANO-URRUTIA G.R., SÁNCHEZ-ESCALANTE A. Study of the molecular structure and chemical reactivity of pinocembrin by DFT calculations. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1058, n. 2015, p. 21–27, 2015.

VEIT, M.; BECKERT, C.; HORN, C.; BAUER, K.; GEIGER, H. Interspecific and intraspecific variation of phenolics in the genus *Equisetum* subgenus *Equisetum*. **Phytochemistry**, v. 38, p. 881-891, 1995.

VELLOSA, J.C.R.; BARBOSA, V.F.; OLIVEIRA, O.M.M.F. Pesquisa de produtos naturais: plantas e radicais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. IV, n. 2, p. 119-130, 2007.

VENEZIANI, R.C.S; OLIVEIRA, D.C.R. Constituents of *Mikania glomerata* Sprengel. **Biochem. Syst. Ecol**, v. 27, p. 99-102, 1999.

VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M.; MATOS, F.J. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão. **Phytomedicine**, v. 10, p. 189-195, 2003.

VIEIRA, S. C.; TAVARES, M. B. A. C.; FILHOI, A. J. G. C.; SOUSA, R. B.; SANTOS, L. G. Metastatic osteosarcoma to the breast: a rare case. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.**, v. 36, p. 891-893, 2010.

VIOLANTE, I.M.P.; SOUZA, I.M.; VENTURINI, C.L.; RAMALHO, A.F.S.; SANTOS, R.A.N.; FERRARI, M. Estudo preliminar da atividade fotoprotetora in vitro de extratos vegetais do cerrado de Mato Grosso. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 175-179, 2008.

VIVOT, E.; MUNOZ, J.D.; CRUANES, M. DEL C.; CRUANES, M.J.; TAPIA, A.; HIRSCHMANN, G.S.; MARTINEZ, E.; DI SAPIO, O.; GATTUSO, M.; ZACCHINO, S. Inhibitory activity of xanthine-oxidase and superoxide scavenger properties of *Inga erna* subsp. *affinis*. Its morphological and micrographic characteristics. **J Ethnopharmacol**, v. 76, p. 65-71, 2001.

VLIENTINCK AJ; DE BRUYNE T; APERS S; PIETERS LA. Plant derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Planta Med.**, v. 64, p. 97-109, 1998.

WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas., 2nd ed. New York, 2009.

WANG X. X.; JIA Z. J. Chemical constituents of *Equisetum ramosissimum*. **Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica**, v. 25, n. 12, p. 2524-2528, 2005.

WANG, L.; GONG, T.; CHEN, R.Y. Two new prenylflavonoids from *Morus nigra* L. **Chinese Chemical Letters**, v. 20, p. 1469-1471, 2009.

WEBERLING F; SCHWANTES H.O. Taxonomia Vegetal. São Paulo, Editora Pedagógica universitária LTDA, p. 265, 266, 267, 1986.

WIEDENFELD, H.; CETTO, A.A.; AMADOR, C.P. Flavonol glycosides from *Equisetum myriochaetum*. **Biochem. Syst. Ecol**, v. 28, p. 395-397, 2000.

YATSUDA, R.; ROSALEN, P.L.; CURY, J.A.; MURATA, R.M.; REHDER, V.L.G.; MELO, L.V.; KOO, H. Effects of *Mikania* genus plants on growth and cell adherence of *mutans streptococci*. **J Ethnopharmacol**, v. 97, p. 183-189, 2005.

YEH, C.J.; CHEN C.C; LEU1 Y. L.; LIN M. W.; CHIU, M.M.; WANG, S. H. The effects of artocarpin on wound healing: *in vitro* and *in vivo* studies. **Nature -Scientific Reports**. v. 7, 15599, 2017.

YOUNG, M.C.M.; POTOMATI, A.; CHU, E.P.; HARAGUCHI, M.; YAMAMOTO, M.; KAWANO, T. ³C NMR analysis of monodesmosidic saponins from *Gomphrena macrocephala*. **Phytochemistry**, v. 46, n. 7, p. 1267-1270, 1997.

ZANATTA, C.F; MITJANS, M.; URGATONDO, V.; ROCHA-FILHO, P.A.; VINARDELL, M.P. Photoprotective potential of emulsions formulated with Buriti oil (*Mauritia flexuosa*) against UV irradiation on keratinocytes and fibroblasts cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 70-75, 2010.

ZHANG, D.; MIYASE, T.; KUROYANAGI, M.; UMEHARA, K.; NOGUCHI, H. Oligosaccharide polyesters from roots of *Polygala fallax*. **Phytochemistry**, v. 45, n. 4, p. 733-741, 1997.

ZHANG, D.; MIYASE, T.; KUROYANAGI, M.; UMEHARA, K.; NOGUCHI, H. Polygalasaponins XLII-XLVI from roots of *Polygala glomerata*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 3, p. 459-466, 1998.

ZHOU K, YU L. Effects of extraction solvent on wheat bran antioxidant activity estimation. **LWT - Food Sci Technol**. v. 37, p. 717- 21, 2004.