

Avaliação macroscópica do efeito do látex de *Croton urucurana* Baillon no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos

Macroscopic evaluation of the effect of latex *Croton urucurana* Baillon in the process of healing of skin wounds in mice

Cláudio Franco Muniz¹, Amanda Vieira Evangelista Rocha², Marina Granja Batista³, Joelcy Pereira Tavares⁴, Cláudia Sampaio Silva⁵

RESUMO

Introdução: O processo de cicatrização é caracterizado como um conjunto dinâmico de alterações teciduais importantes na manutenção da integridade da lesão. **Objetivo:** Avaliar a cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos, tratados com uso tópico do látex de *Croton urucurana*. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados 36 ratos da linhagem Wistar, machos, adultos, divididos em três grupos contendo 12 ratos cada: o grupo controle (GC) recebeu aplicação tópica de solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%) na ferida e os grupos experimentais: GU-50%, tratado com aplicação tópica do látex da *C. urucurana* diluído em solução fisiológica estéril a 50%, e GU-100%, tratado com aplicação tópica do látex na forma *in natura*, não diluído. A aplicação diária do látex e da solução fisiológica foi realizada sobre ferida circular padronizada de 1cm de diâmetro na região dorsal de cada animal. A avaliação da ferida foi feita do ponto de vista macroscópico nos períodos pré-

determinados (4^o, 8^o e 12^o dias). Fez-se a análise macroscópica da evolução do aspecto da lesão e medida da retração cicatricial da ferida, por planimetria digital. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significante entre as áreas cirúrgicas das feridas tratadas com látex de *C. urucurana* e o GC, porém, as áreas das feridas diminuíram progressivamente de maneira significativa em ambos os grupos com a evolução do tempo. **Conclusão:** O uso tópico do látex de *C. urucurana* não apresentou efeito significativo na cicatrização da pele de ratos em relação à área cirúrgica. Entretanto, a planimetria computacional mostrou ser um recurso de baixo custo, fácil manuseio e de aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: *Croton*. Cicatrização. Ratos wistar.

ABSTRACT

Introduction: Wound healing is characterized with a dynamic set of changes to tissue important in maintaining the integrity of the lesion. **Objective:** To evaluate the healing of open wounds in mice treated with topical use of latex of *Croton urucurana*. **Materials and Methods:** We used 36 Wistar mice, males, adults, divided into three groups of 12 mice each: the control group (CG) received topical application of sterile saline solution (0.9% NaCl) into the wound and experimental groups: GU-50%, treated with topical application of the latex *C. urucurana* diluted in sterile physiological solution at GU-50% and GU-100%, treated with topical application of latex in the form fresh, undiluted. The daily application of latex and saline were conducted on standardized circular wound 1cm in diameter on the dorsal area of each

animal. Wound assessment was made of the macroscopic point of view in predetermined periods (4, 8 and 12 days). Made up the macroscopic aspect of the lesion evolution and extent of wound contraction healing, by digital planimetry. **Results:** There was no statistically significant difference between the areas of surgical wounds treated with latex of *C. urucurana* and CG, however, the wound areas progressively decreased significantly in both groups with the evolution of time. **Conclusion:** Topical use of latex of *C. urucurana* no significant effect on the healing of mice skin in relation to the surgical area. However, the computerized planimetry proved to be a feature of low cost, easy handling and clinical applicability.

Descriptors: *Croton*. Healing. Wistar mice.

¹ Biólogo. Mestre em Ecologia pela Universidade Federal de Uberlândia/MG. Prof^o Adjunto II dos Cursos de Fisioterapia e Medicina do Centro Universitário UnirG – Gurupi (TO). Email: cfmuniz@gmail.com.

² Médica Graduada pelo Centro Universitário UnirG – Gurupi(TO). Email: amandaevangelista@hotmail.com.

³ Médica Graduada pelo Centro Universitário UnirG – Gurupi/TO. Email: marinagb@hotmail.com

⁴ Fisioterapeuta. Pós-graduado em Fisioterapia Cardiopulmonar e UTI / CEAFI-PUC/GO. Pós-graduado em Saúde Pública, Coletiva e da Família / IEP. Prof^o Assistente do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário UnirG/ Gurupi(TO). Email: joelcypt@yahoo.com.br

⁵ Graduanda do 10^o período Curso de Medicina do Centro Universitário UnirG / Gurupi(TO). Email: csampaio20@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A cicatrização é um processo dinâmico que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos que se comportam de forma harmoniosa a fim de garantir a restauração tissular.¹

Na pele normal, a epiderme e a derme encontram-se em um estacionário estado de equilíbrio, formando uma barreira protetora contra o ambiente externo. Uma vez que esta barreira é quebrada, o processo normal de cicatrização é imediatamente colocado em ação e uma série de complexos eventos bioquímicos ocorre em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a repavimentação e a reconstrução do tecido.²

Cada vez mais se observa a existência de pesquisas que estão em andamento e há perspectivas de desenvolvimento de novas tecnologias que visam não só acelerar o processo cicatricial mas, também, reduzir as suas complicações.^{1,3}

Apesar da predominância, no arsenal terapêutico para cicatrização, de substâncias sintéticas, nos últimos anos têm-se verificado retomada à valorização de práticas terapêuticas consideradas por muitos profissionais de saúde como populares ou não científicas, inclusive a lenta reincorporação das ervas medicinais como alternativa ou complemento terapêutico.⁴

Dentre as muitas espécies vegetais que fornecem novas substâncias químicas com grande potencial, destacam-se aquelas da família Euforbiaceae, constituída de árvores, arbustos e ervas que se caracterizam por apresentarem látex e fruto que se abre em três mericarpos.⁵ Nesta família encontra-se o gênero *Croton*, de grande importância química e farmacológica, amplamente estudado e que detém expressiva relevância econômica, alicerçada em seu conteúdo de óleos essenciais e diversas substâncias ativas como terpenóides, flavonóides e alcalóides.⁶ As espécies desse gênero são empregadas com frequência na medicina popular e algumas delas demonstrando propriedades terapêuticas comprovadas.⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰ Vários representantes do gênero *Croton* se destacam como agentes para aliviar a dor. Outras atividades farmacológicas detectadas são antiinflamatória, antiulcerogênica e anti-hipertensiva.⁶

Croton urucurana Baillon é uma espécie conhecida popularmente como sangra d'água e sangue de dragão.¹¹ É usada na medicina popular para infecções, diarreia, inflamações, câncer e feridas cutâneas.¹²⁻¹³⁻¹⁴ Pode ser encontrada com facilidade nas regiões que abrangem o bioma do Cerrado no Brasil, chega a atingir de seis a oito metros de altura, possui copa aberta e tronco claro, podendo chegar a até 20 cm de diâmetro. Ao cortar o tronco ocorre a

liberação do látex (seiva), que em contato com o ar torna-se resinosa, de cor avermelhada, semelhante à cor de sangue.¹⁵ E em alguns estudos foram evidenciadas atividades antibacteriana¹⁶ e anti-diarreica¹⁷ desta espécie em modelos animais.

Diante disso, o presente estudo tem por objetivo avaliar a cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos, tratados com uso tópico do látex de *Croton urucurana*.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa do Núcleo de Pesquisa de Saúde Comunitária (NUPESC), da Fundação UnirG, Gurupi-Tocantins, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário UnirG sob o protocolo nº 36/2008. Neste local os animais foram mantidos durante todo o período experimental e foram coletados os dados para avaliação clínica, sendo obedecidos os princípios éticos em experimentação animal preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, COBEA.

Coleta e preparação do material botânico

Três indivíduos arbóreos de *Croton urucurana* foram localizados na região do município de Gurupi-TO e georreferenciados. Para cada um deles foi realizada a classificação taxonômica por meio da identificação de folhas e flores junto ao Herbário da Universidade Federal do Tocantins, Campus de Porto Nacional, e do depósito de exsicatas para a obtenção do número de registro: HTO-10.467.

Em cada indivíduo arbóreo foram realizadas, pelos pesquisadores, incisões transversais na entrecasca do caule para a obtenção do látex, na altura de um metro em relação ao solo, por meio de facão.¹⁶ Esses cortes foram feitos em nível superficial do caule, de modo a não comprometer a sanidade e o desenvolvimento de cada planta. Após a execução dos cortes e imediata exsudação do látex, o material foi devidamente coletado em tubos de ensaio esterilizados em autoclave a 121 °C, marca Phenix®.

Em laboratório, aproximadamente 50 mL do material foi estocado em refrigerador a 4°C por um período máximo de 15 dias.¹⁸⁻¹⁹ Foram realizados os testes de contaminação microbiológica pelo método de difusão do látex em placas de Petri com meio sólido Mueller-Hinton acrescido de 5% de sangue de carneiro desfibrinado (para bactérias) e Ágar Dextrose Sabouraud (para fungos). Foi tomado como referencial, o método de difusão em ágar²⁰ e as recomendações do National Committee for Clinical Laboratory Standart - NCCLS (2002).²¹ Toda a amostra de látex foi considerada adequada para ser

utilizada no estudo, pois não apresentou crescimento microbiológico de colônias após incubação por 48 horas em estufa bacteriológica a 37 °C.

Foram realizados os procedimentos de diluição de 25 mL da amostra obtida do látex em solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%) na concentração de 50%. Em seguida, todo o material foi acondicionado em frascos estéreis, protegidos de luminosidade e em temperatura não superior a 4°C.

Amostra

Foram utilizados 36 ratos machos *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*, Mammalia, Rodentia, Muridae), com idade de aproximadamente 90 dias, com peso médio variando entre 363±42g, provenientes do Biotério do NUPESC. Estes animais foram ambientados e aclimatados por sete dias para adaptação, recebendo ração padrão para ratos (Purina® Labina) e água *ad libitum*. Foram utilizados no estudo os animais que apresentaram as melhores condições físico-clínicas apropriadas para a realização da pesquisa (n=36), seguindo as normas estabelecidas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Após essa triagem, os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos contendo 12 ratos cada, sendo o grupo controle (GC), que recebeu aplicação tópica de solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%) na ferida e os grupos experimentais: Urucurana 50% (GU-50%), tratado com aplicação tópica do látex da *Croton urucurana* diluído em solução fisiológica estéril a 50%, e Urucurana 100% (GU-100%), tratado com aplicação tópica do látex desta planta na forma *in natura*.

Em seguida, os ratos foram identificados com tinta de pincel permanente na cauda e cada grupo foi dividido em três subgrupos contendo quatro animais cada, definidos conforme a data da eutanásia dos animais no quarto, oitavo e décimo segundo dias do período pós-operatório.

Os ratos permaneceram alojados na sala de experimentação animal do NUPESC para condução do experimento, nas seguintes condições: arrefecidos em ar condicionado de 27°C, em gaiolas individuais arejadas de poliuretano, forradas com camada de 5cm a 10cm de palha de arroz, protegidos do sol e corrente de ar. A água e a alimentação sólida, com ração padrão (Purina® Labina), foram fornecidas ininterruptamente durante todo o período do estudo.

Anestesia e técnica operatória

Todos os animais foram anestesiados com uma aplicação intramuscular na pata traseira direita, da combinação de ketamina e xilazina na proporção de 50mg/kg e 20mg/kg, respectivamente.²² Após adequada contenção farmacológica e mecânica, foi

realizada a tricotomia de uma área aproximada de 16 cm² (4 X 4 cm) na região dorso-central dos animais experimentais. A anti-sepsia do local foi realizada pela administração tópica de polivinilpirrolidona-iodo em toda a área tricotomizada precedendo o procedimento lesivo propriamente dito.²² Para padronização da ferida cirúrgica, foi utilizado um *punch* metálico de 10mm de diâmetro no interior da área tricotomizada, em profundidade também padronizada pela fâscia muscular dorsal.⁴

Pós-operatório

Logo após a técnica operatória, os animais foram novamente acomodados nas suas respectivas gaiolas, divididos em seus respectivos grupos e receberam o mesmo tratamento pré-operatório, com ração padrão para ratos e água sempre disponível.

Após 24 horas do ato operatório foi realizada a primeira aplicação tópica do látex nos grupos GU-50% e GU-100%, com o auxílio de conta-gotas estéreis, descartáveis e individuais. Este procedimento foi repetido diariamente, duas vezes ao dia, com intervalo de 12 horas entre aplicações, durante quatro, oito ou 12 dias, conforme o subgrupo a que pertencia o animal. No grupo controle ocorreu a aplicação de solução fisiológica (NaCl 0,9%), seguindo o mesmo procedimento diário dos grupos experimentais.⁴

Diariamente, as feridas de todos os animais foram avaliadas quanto à presença ou ausência de secreção, crostas ou necrose. Os animais também foram monitorados com relação à atividade motora e condições comportamentais. Todos os dados foram registrados em ficha própria para cada animal.^{6,23}

Planimetria digital

Todos os animais tiveram sua ferida fotografada por câmera digital modelo “Cyber-Shot F-828”, (Sony®, Japan), 8.1 mega pixels, zoom 3.0 e mantida em suporte a distância constante (20 cm). Uma régua milimetrada foi fotografada junta e lateralmente às lesões para posterior ajuste de escala e mensuração da área da ferida (**Figura 1**). Os dados assim obtidos foram registrados em arquivos digitais para posterior comparação, por planimetria digital, mediante aplicação do software AUTOCAD R14 (San Rafael-USA). A avaliação macroscópica da cicatrização foi realizada em todos os animais mediante a mensuração da área de retração do ferimento, importando-se a imagem da fotografia digital da lesão para o software AUTOCAD R14, em microcomputador Pentium D (Intel- USA). Para tanto, o contorno da ferida foi previamente delimitada através do aplicativo Spline, que consistiu na demarcação de todos os pontos perimetrais pertinentes ao contorno da lesão. Em seguida, a área da ferida foi calculada diretamente por meio do aplicativo *Area*.

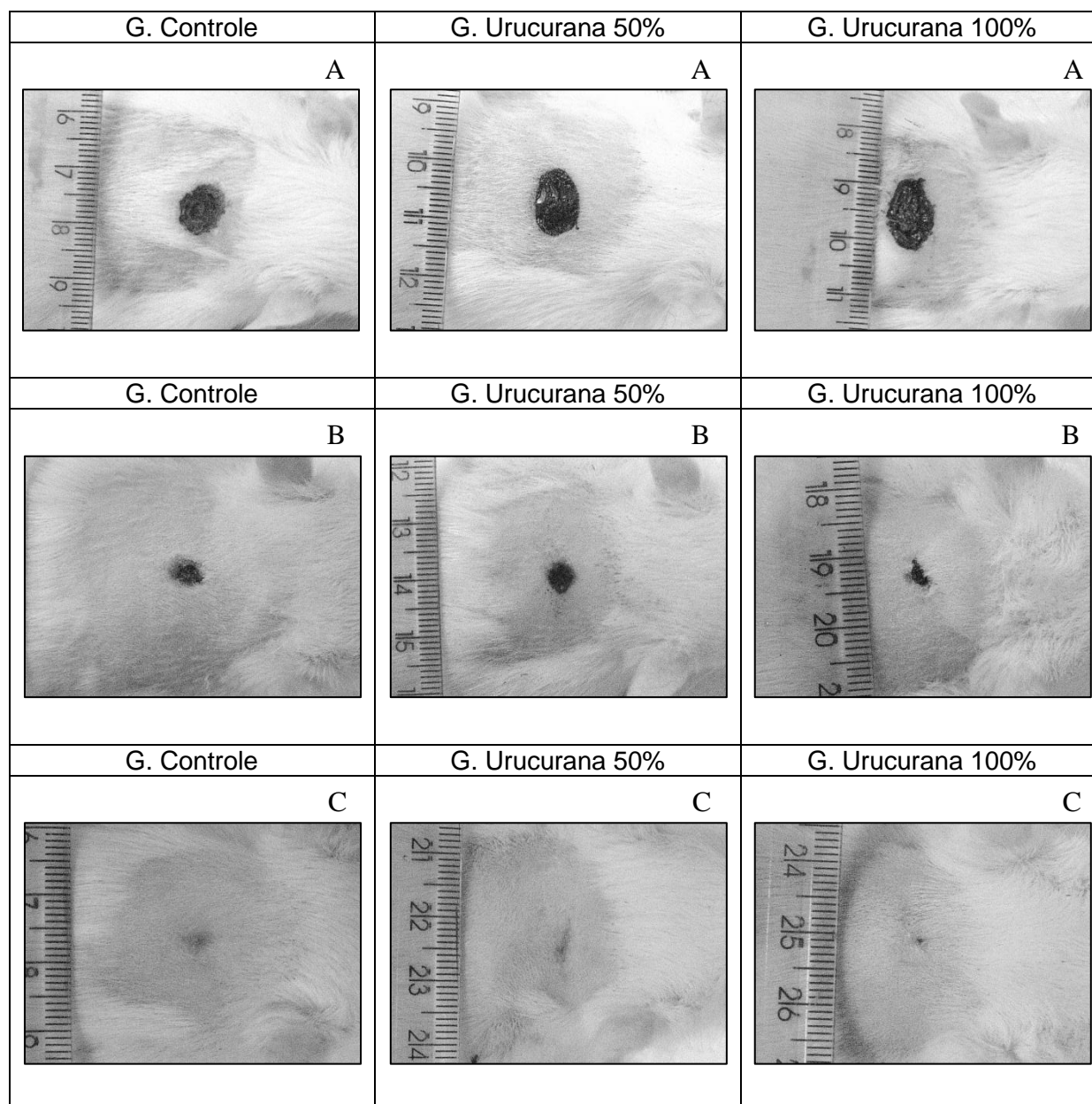


Figura 1 - Fotos comparativas de animais dos grupos Controle e Tratamentos (Urucurana 50% e 100%) mostrando as lesões no 4º(A), 8º(B) e 12º dia (C) de pós-operatório.

Fotografias e coleta de dados

Nos dias pré-estabelecidos para a realização das fotografias das lesões (quatro, oito e 12 dias após o ato operatório, de acordo com os subgrupos experimental e controle), a ferida de cada um dos animais foi analisada macroscopicamente para verificação de crosta, secreções e cicatriz hipertrófica. E a partir de cada fotografia digital foi mensurado o tamanho da ferida residual restante ao longo do período pós-operatório por meio de edição no programa AUTOCAD R14.

Análises Estatísticas

Os dados foram analisados utilizando-se o programa Bioestat versão 4.0.²⁴ A variável numérica, área cirúrgica da ferida (mm²), foi avaliada pelo teste *t de Student*. A avaliação conjunta dos efeitos dos subgrupos controle e experimentais (Urucurana 50% e 100%), bem como, da interação entre eles, foi feita pelo teste ANOVA. A comparação entre as médias foi feita pelo teste de Tukey. O nível de significância utilizado para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O ato operatório de todos os animais transcorreu sem complicações. Não houve óbitos. Todos os ratos recuperaram-se bem da anestesia. As avaliações clínicas diárias mostraram adequada recuperação, com manutenção do estado geral, presença de atividade física e disposição para alimentar-se nos grupos controle e experimentais.

A evolução da ferida cutânea nos ratos em todos os grupos mostrou exsudação e formação de crostas delicadas até o 8º dia de pós-operatório. A partir do 8º dia houve espessamento da crosta, que passou a

destacar-se espontaneamente; evoluindo para epitelização no 12º dia de pós-operatório (**Figura 1**).

A área da ferida diminuiu gradativamente com a evolução do tempo. A média e o desvio padrão para cada grupo estão demonstrados na **Tabela 1**. Como pode ser observado nesta tabela, as áreas das feridas diminuíram progressivamente de maneira significativa em ambos os grupos com a evolução do tempo. Entretanto, quando os grupos foram comparados entre si, as médias das áreas foram similares entre os grupos controle, Urucurana 50% e Urucurana 100% no 4º, 8º e 12º dias de pós-operatório.

Tabela 1 - Média e desvio-padrão da área cirúrgica dos ratos entre os grupos controle e experimental (Urucurana 50% e 100%) no 4º, 8º e 12º dias de pós-operatório

.Grupos	Dias			Análise do tempo
	4	8	12	
Controle	54,502±8,505	16,715±6,514	4,517±1,077	p<0,05
Urucurana 50%	69,794±5,905	19,551±5,131	4,928±2,640	p<0,05
Urucurana 100%	70,413±6,347	6,506±0,559	3,337±2,002	p<0,05
Análise intergrupo	p=0,4046	p=0,0543	p=0,8852	

DISCUSSÃO

Muitos estudos já foram realizados para a avaliação do emprego tópico de inúmeros fitoterápicos com o objetivo de influenciar o processo cicatricial, obtendo resultados variados⁴. Branco Neto et al.²⁵ estudaram o extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) em feridas cutâneas de ratos e verificaram retardo na reepitelização das feridas submetidas ao tratamento com o extrato (p=0,036), em relação ao controle.

Li et al.²⁶ estudaram o uso de taninos extraídos de frutos imaturos de *Terminalia chebula* com aplicação sobre feridas cutâneas de ratos. Os resultados sugeriram que os extratos de tanino dos frutos imaturos desta planta podem promover a cicatrização de feridas cutâneas em ratos, provavelmente resultante de poderosas atividades antibacteriana e angiogênica dos extratos.

Dewangan et al.²⁷ investigaram o extrato etanólico das folhas de *Solanum xanthocarpum* na reparação tecidual de feridas cutâneas em ratos. Os resultados revelaram que o extrato teve notável potencial de cura das feridas em ratos por ter reduzido significativamente o período de epitelização (p<0,05) em comparação com o grupo controle, e pareceu

justificar o uso tradicional desta planta na cicatrização de feridas na Índia.

A pele de rato apresenta diferença anatômica e estrutural importante em relação à humana, que é a ausência de um limite definido entre derme papilar e derme reticular.²⁸ Entretanto, apesar da histologia cutânea diferente da humana (no rato a derme é mais espessa e há presença de tela subcutânea muscular ao invés de tecido subcutâneo gorduroso) os vasos sanguíneos responsáveis pela irrigação cutânea são subdérmicos em ambos e apresentam as mesmas alterações de perfusão de macro e microvascularização.²⁹

Segundo Rodrigues³⁰, em relação à contração cutânea, o modelo em rato mostrou-se adequado, porque o tipo de colágeno predominante em sua derme é o de tipo I, que também predomina na derme da espécie humana, corroborando com a descrição de Kirsch et al.³¹ que, estudando pele facial humana e tendão calcâneo bovino, encontraram resultados semelhantes no que diz respeito à contração do colágeno, apesar da histologia diferencial entre estes dois tecidos. E com relação à deposição de fibras colágenas na fibroplasia, devido ao fato de o rato ser animal mamífero, os componentes de seu processo de cicatrização são semelhantes ao humano e permitem a comparação com os resultados obtidos, embora o acelerado metabolismo do rato percorra mais

rapidamente as fases inflamatória, de formação tecidual e de remodelação, como descritas por Singer e Clark.³²

Quanto ao local da realização do procedimento cirúrgico, a região dorsal do rato foi escolhida com a finalidade de evitar que o próprio animal conseguisse atingi-la para coçar ou lambê-lo, evitando assim, alteração dos resultados.³³ Quanto ao tamanho das lesões, foi utilizada medida constante, o que permitiu padronização no acompanhamento da cicatrização, conforme já utilizada por outros autores, como Li et al.²⁶ e Dewangan et al.²⁷

Adotou-se no presente estudo os dias quatro, oito e 12 para análise dos parâmetros. Coelho et al.³⁴ demonstraram em seus estudos do processo de reparação tecidual em pele de rato que nos achados macroscópicos houveram epitelizações completas aos 14 dias em todos os animais dos grupos tratamentos. Resultado semelhante foi encontrado por Sanches-Neto et al.³⁵, os quais estudaram aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas em ratos com ou sem tratamento com solução de papaína a 2%.

O reparo de feridas é um processo biológico complexo que ocorre em diferentes fases e envolve múltiplos tipos celulares.³⁶ A cascata normal de cicatrização inicia com a hemostasia e deposição de fibrina, o que leva a uma cascata de células inflamatórias, caracterizadas por neutrófilos, macrófagos e linfócitos no tecido. Em seguida, há atração e proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno (de dois a dez dias após a lesão) e, finalmente, remodelação por fibras colágenas e maturação da cicatriz.³⁷ Sobre a lesão epidérmica ambas contração e reepitelização a partir das margens da ferida, desempenham um importante papel no fechamento da ferida.³⁶

A epitelização da ferida é uma característica essencial para a sua cicatrização, alcançada pela proliferação de queratinócitos e migração ao longo da matriz extracelular.^{32,38} A retirada de fragmento de pele induz a formação de solução de continuidade que é preenchida por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida.^{33,39} Nos grupos controle e experimentais (Urucurana 50% e 100%) as crostas foram formadas na mesma intensidade no quarto e oitavo dias do pós-operatório, da mesma forma que os tamanhos das áreas cirúrgicas se mantiveram iguais em todos os grupos nos dias estudados.

A morfometria da área cirúrgica foi feita por planimetria digital mediante fotografia digital das lesões e utilização do programa de computador AUTOCAD R14 (San Rafael-USA). Metodologia semelhante foi utilizada nos trabalhos de Garros et al.⁴ e Martins et al.⁴⁰ e para o presente estudo também mostrou-se adequada e validada.

Durante a evolução cicatricial houve retração dos bordos da ferida deformando seu aspecto original e padronizado. E nas fotos tiradas nos dias quatro, oito e 12 foi utilizado o aplicativo Spline empregado para a formatação de qualquer área geométrica a ser definida. O cálculo, após a definição da área da lesão, foi realizado por computador Pentium D (Intel-USA).

Em relação à área da ferida observou-se decréscimo significativo ao longo do tempo, tanto para o grupo controle quanto para os grupos Urucurana 50% e 100%. A comparação dos grupos tratamentos não evidenciou efeito do látex da *Croton urucurana* na redução da área cirúrgica com relação ao grupo controle, visto que as médias estatísticas foram similares nos três períodos de observação.

CONCLUSÃO

O emprego do látex de *Croton urucurana* no processo de cicatrização de feridas cutâneas em seres humanos permanece ainda um campo aberto para pesquisas. Entretanto, é importante que se amplie o estudo experimental em animais com dosagens maiores, com mais repetições e que sejam incluídas análises histológicas por meio de avaliações microscópicas. Os resultados do presente estudo permitem concluir que o uso tópico do látex de *Croton urucurana* não apresenta efeito significativo na cicatrização da pele de ratos em relação à área cirúrgica. A planimetria computacional mostrou ser um recurso de baixo custo, fácil manuseio e de aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS

1. Mandelbaum SM, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. An Bras Dermatol. 2003;78(4):393-408.
2. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. American Journal of Surgery. 1998;176 Supl 2A:26S-38S.
3. Borges FS. Modalidades terapêuticas nas disfunções Estéticas. São Paulo: Phorte; 2006.
4. Garros IC, Campos ACL, Tâmbara EM, Tenório SB, Torres OJM, Agulham MA. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. Acta Cir Bras. 2006;21 Supl 3:55-65.

5. Satiro LN, Roque N. A família Euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio Rio São Francisco, Bahia, Brasil. *Acta bot bras.* 2008;22 (1):99-118.
6. Randau KP, Florêncio DC, Ferreira CP, Xavier HS. Estudo Farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* H.B.K. e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). *Rev bras farmacogn.* 2004;14(2):89-96.
7. Hartwell JL. Plants used against cancer. *Lloydia.* 1969;32:153-205.
8. Abreu AS, Barbosa PS, Müller AH, Guilhon GMSP. Constituintes químicos do caule e das cascas do caule de *Croton pullei* var *Glabrior* (Euphorbiaceae). *Revista Virtual de Iniciação Acadêmica da UFPA.* 2001;1(2):1-9.
9. Maciel MAM, Pinto AC, Arruda AC, Pamplona SG, Vanderlinde FA, Lapa AJ et al. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of *Croton cajucara*. *J Ethnopharmacol.* 2000;70 (1):41-5.
10. Ribeiro-Prata EM, Paulo MQ, Souza-Brito ARM. Isolamento do princípio ativo de *Croton campestris* St. Hill. (Euphorbiaceae). *Rev bras farm.* 1993;2(74):36-41.
11. Mattos PEO. Validação pré-clínica das atividades antinociceptivas, antiinflamatória, cicatrizante e avaliação da toxicidade do látex de *Croton urucurana* Baillon (Sangra D'Água) [dissertação de mestrado]. Programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso: Cuiabá; 2002.
12. Mattos PEO, Geremias R, Cordova CAS, et al. Protective properties of *Croton urucurana* latex against lipid peroxidation and action as free radical scavenger. In: XI Meeting of the Society for Free Radical Research International, Paris. *Free Radical Biology and Medicine.* 2002;33: S242.
13. Gurgel LA, Sidrim JJ, Martins DT, et al. In vitro antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. *J Ethnopharmacol.* 2005;97:409-412.
14. Peres MTL, Pizzolatti MG, Yunes RA, Monache FD. Clerodanediaterpenes of *Croton urucurana*. *Phytochemistry.* 1998;49:171-174.
15. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas. Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum; 2002.
16. Oliveira IS, Lima JCS, Silva RM, Martins DTO. Triagem da atividade antibacteriana in vitro do látex e extratos de *Croton urucurana* Baillon. *Rev bras farmacogn.* 2008;18(4):587-93.
17. Gurgel LA, Martins DTO, Mattos PO, Rao VS. Estudo da atividade anti-diarréica e antisecretória intestinal do látex do *Croton urucurana* Baill. *Rev Bras Farmacogn.* 2002; 12(sup11): 39-41.
18. Melo-Reis PR, Andrade LS, Silva CB, et al. Angiogenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax latex. *Brazilian Journal of Biology.* 2010;70(1):189-194, 2010.
19. Mendonça, R. J. Caracterização biológica de uma fração angiogênica do látex natural da seringueira *Hevea brasiliensis* [dissertação de mestrado]. Programa de Pós-Graduação em Ciências - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo: Ribeirão Preto; 2004.
20. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Microbiol.* 1966; 45(4):493-6.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. 2002.
22. Antonio FI. Aspectos macroscópicos e microscópicos da reparação de feridas cutâneas de camundongos (*Swiss-Vallée*) tratadas com o creme de *Hyptis suaveolens* e *Croton urucurana* Baill [dissertação]. Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia-MG; 2005.
23. Aquino JU, Czezko NG, Malafaia O, et al. Avaliação fitoterápica da *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de suturas na parede abdominal ventral de ratos. *Acta Cir Bras.* 2006;21 Supl 2:61-66.
24. Ayres M, Ayres MJ, Ayres DL, Santos SA. BioEstat 4.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: Sociedade Civil - Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá. 2005.
25. Branco-Neto MLC, Ribas Filho JM, Malafaia O, et al. Avaliação do extrato hidroalcoólico de *Aroeira* (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cir Bras.* 2006;21(2) Supl:17-22.
26. Li K, Diao Y, Zhang H, et al. Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11(86).
27. Dewangan H, Bais M, Jaiswal V, Verma VK. Potential wound healing activity of the ethanolic

- extract of *Solanum xanthocarpum* Schrad and Wendl leaves. *Pak J PharmSci.* 2012;25(1):189-94.
28. Santos MFS, Czecko NG, Nassif PAN, et al. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Acta Cir Bras.* 2006;21 Supl. 3:18-20.
29. McFarlanerm, De Young G, Henry RA. The desing of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg.* 1965;35(2):177-82.
30. Kirsch KM, Zelickson BD, Zachary CB, Tope WD. Ultrastructure of collagen thermally denatured by microsecond domain pulsed carbon dioxide laser. *Arch Dermatol.* 1999;134:1255-9.
31. Rodrigues RG. Efeitos do laser de CO₂ ultrapulsado na viabilidade, contração e fibroplasia de retalho cutâneo dorsal de ratos. [tese de doutorado] Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Curitiba; 2001.
32. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *New England J Med.* 1999;341(10):738-46.
33. Gemperli R, Faria JCM, Costa MP. Cicatrização. In: Ferreira MC, ed. *Condutas de cirurgia plástica para o cirurgião geral.* São Paulo: Rober; 1995.
34. Coelho JC, Antonioli AB, Silva DN, Carvalho TMMB, Pontes ERJC, Odashiro AN. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(1):45-51.
35. Sanchez Neto R, Barone B, Teves DC, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2 por cento. *Acta Cir Bras.* 1993;8(1):18-23.
36. Martin P. Wound healing: aiming for perfect skin regeneration. *Science.* 1997;276(5309):75-81.
37. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-9.
38. Clark, R. A. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin.* 1993;11:647-66.
39. Simões MJ, Cabral ACV, Boyaciyani K, Kulay Jr. L, Sasso WS. Aspectos ultra-estruturais dos fibroblastos e dos macrófagos durante o processo de reparação da pele de ratos. *Rev Paul Med.* 1986;104:132-5.
40. Martins NLP, Malafaia O, Ribas-Filho JM, Heibel M, Baldez RN, Vasconcelos PRL de et al. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu): estudo controlado em ratos. *Acta Cir Bras.* 2006;21(3):66-75.