

**UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**EFEITOS DA APLICAÇÃO TÓPICA DA POMADA A BASE DE ÓLEO  
DE COPAÍBA (*COPAIFERA LANGSDORFFII* DESF.) PURO E  
OZONIZADO EM FERIDAS EXPERIMENTALMENTE INDUZIDAS EM  
RATOS**

**SUELI MOREIRA DA SILVA**

**VILA VELHA - ES**

**ABRIL/2015**

**UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**EFEITOS DA APLICAÇÃO TÓPICA DA POMADA A BASE DE ÓLEO  
DE COPAÍBA (*COPAIFERA LANGSDORFFII* DESF.) PURO E  
OZONIZADO EM FERIDAS EXPERIMENTALMENTE INDUZIDAS EM  
RATOS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Vila Velha, como  
pré-requisito do Programa de  
Pós-graduação em Ciência  
Animal, para obtenção de grau de  
Mestre em Ciência Animal.

**SUELI MOREIRA DA SILVA**

**VILA VELHA - ES**  
**ABRIL/2015**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

S586e Silva, Sueli Moreira da.

Efeitos da aplicação tópica da pomada a base de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* desf.) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos / Sueli Moreira da Silva. – 2015.

52 f.: il.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Clárisse Simões Coelho

Dissertação (mestrado em Ciência Animal) – Universidade Vila Velha, 2015.

Inclui bibliografias.

1. Copaíba. 2. Rato. 3. Animais de laboratório. 4. Cicatrização de feridas. I. Coelho, Clárisse Simões. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.08971

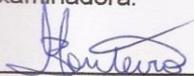
SUELI MOREIRA DA SILVA

**EFEITOS DA APLICAÇÃO TÓPICA DA POMADA A BASE DE ÓLEO  
DE COPAÍBA (*Copaifera langsdorffii* desf.) PURO E OZONIZADO EM  
FERIDAS EXPERIMENTALMENTE INDUZIDAS EM RATOS**

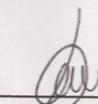
Dissertação apresentada à  
Universidade Vila Velha, como  
pré-requisito do Programa de  
Pós-graduação em Ciência  
Animal, para obtenção grau de  
Mestre em Ciência Animal.

Aprovada em 27 de Abril de 2015,

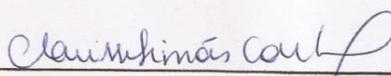
Banca examinadora:



**Betânia Souza Monteiro (UVV)**



**Denise Coutinho Endringer (UVV)**



**Clarisse Simões Coelho (Orientadora-UVV)**

Dedico este trabalho aos meus pais Ataíde (in memoriam) e Sebastiana.

Aos meus filhos Lucas e Bárbara.

Aos meus irmãos, irmãs, afilhados, afilhada e sobrinhos.

Ao meu querido professor, amigo e mentor Vinicius R. C. Sousa.

Minha orientadora prof.<sup>a</sup> Clarisse S. Coelho.

E a todos os animais.

**À VOCÊS EU DEDICO.**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a DEUS, por minha existência.

A meus pais, pelo amor, apoio, dedicação, amizade e atenção durante toda minha vida.

Meus irmãos, irmãs, afilhados, afilhada, filhos e sobrinhos. Por toda compreensão, apoio e por serem meus amigos inseparáveis. Vocês são a minha base, meu apoio na eterna jornada da vida.

Agradeço aos animais, todos eles, sem exceção, pois sem eles minha vida não seria tão boa e gratificante.

Aos mestres que encontrei pelo caminho, pessoalmente ou não, propositalmente ou não, sabidamente ou não, mas sem dúvida, a quem sabiamente ouvi ao máximo, e com os quais humildemente aprendi muito e ainda tenho que aprender.

Agradeço em especial o prof. Vinicius R. C. Sousa. Por todo carinho, atenção e vibração. Foram momentos grandiosos ao seu lado e de todos que te cercam.

A minha orientadora prof.<sup>a</sup> Clarisse S. Coelho. Por sua atenção, disponibilidade, dedicação e compreensão.

Agradeço aos meus amigos Izabel Ronceti e família, Oseias Gomes e família, com os quais sempre pude contar nas horas de dúvidas e incertezas, muito obrigada.

E aos meus outros familiares e amigos que sempre estiveram comigo, quando foi preciso.

Agradeço a todos da UENF- Universidade Estadual do Norte Fluminense. Especialmente ao Professor Logullo por ter cedido o laboratório de patologia animal e os animais. Professor Eulogio pela leitura das laminas. Maria Aparecida pela leitura das laminas, apoio e carinho.

A todos que me ajudaram, me receberam, me guiaram durante a realização do experimento. Elizabeth e Rasan Jerdy.

**MUITO OBRIGADA A TODOS VOCÊS DE CORAÇÃO.**

## CONVICÇÃO

A convicção religiosa não nos isenta do sofrimento, porém, fortalece o espírito na estrada íngreme da evolução.

A dor faz a evolução e a evolução gera felicidade.

Há pessoas que afirmam crer na providência divina, mas na hora do sofrimento caem na dúvida e na desolação.

É exatamente nos momentos de provação que se deve demonstrar a força da Fé.

Quem crê não vacila porque crença mesmo implica ação transformadora.

Você não deve, pois, deixar que suas emoções resvalém pelo despenhadeiro do desalento quando as dificuldades baterem à sua porta.

Aproveite a oportunidade e suba a montanha das experiências difíceis para atingir o cume da liberação espiritual.

**(Autor desconhecido)**

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	04
RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	09
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1. Pele e cicatrização de feridas cutâneas.....	13
2.2. Principais funções da pele.....	14
2.2.1 Proteção.....	14
2.2.2 Termorregulação.....	14
2.2.3 Resposta imunológica.....	14
2.2.4 Barreira à perda de água e de substâncias.....	15
2.2.5 Sensação.....	15
2.2.6 Excreção.....	15
2.2.7 Endócrino-metabólica.....	15
2.2.8 Principais divisões da pele.....	15
2.2.9 Epiderme.....	15
2.2.10 Derme.....	15
2.2.11 Hipoderme.....	15
2.3 Ferida.....	16
2.3.1 Ferida Aguda.....	16
2.3.2 Ferida Crônica.....	16
2.4 Uso de plantas medicinais no tratamento de feridas cutâneas.....	17

2.3. Copaíba.....	19
2.4. Oxigênio/ozonioterapia.....	20
2.4.1 Concentração.....	22
2.4.2 Vias de aplicação da mistura oxigênio/ozonioterapia.....	23
3. OBJETIVOS.....	25
4. REFERENCIAS.....	26
5. TRABALHO CIENTÍFICO.....	36
5.1 Resumo.....	37
5.2 Introdução.....	37
5.3 Materiais e métodos.....	38
5.4 Resultados.....	41
5.5 Discussão.....	45
5.6 Conclusão.....	48
6. AGRADECIMENTOS.....	49
7. REFERÊNCIAS.....	49

## RESUMO

SILVA, Sueli Moreira. M.Sc., Universidade Vila Velha - ES, abril de 2015. **Efeitos da aplicação tópica da pomada a base de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos.** Orientadora: Clarisse Simões Coelho.

Esse estudo objetivou investigar os efeitos do uso tópico do óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) puro e ozonizado no tratamento de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos, visando novas alternativas terapêuticas na referida espécie. Para tal, foram usados 22 ratos da linhagem Wistar (*Ratus norvegicus*), hípidos, machos, adultos, pesando entre 300-500 gramas. Foram considerados aptos após minucioso exame que envolveu a avaliação clínica (sem dermatopatias) e distribuídos em três grupos experimentais, nos quais foram induzidas cirurgicamente quatro feridas cutâneas na região lombar de 04 mm cada. As lesões foram tratadas diariamente com pomada pura - placebo (controle; GC), óleo de copaíba puro (GCP) e óleo de copaíba ozonizado (GCO). Avaliação macroscópica e mensuração de área da ferida e avaliação histopatológica foram feitos nos dias da cirurgia e com 3, 7, 14 e 21 dias, sendo registrado também o tempo até a cicatrização total das feridas. Observou-se um grau de contração de 70,20%, 77,52% e 67,91% respectivamente, para os grupos GC, GCP e GCO principalmente no 14º dia. Concluindo a partir das análises macroscópica e histopatológica que o óleo de copaíba e o óleo de copaíba ozonizado tiveram contribuição de forma significativa no processo de reparação tecidual nos ratos usados.

**Palavras chave:** Copaíba, cicatrização, ratos, feridas, oxigênio/ozonioterapia.

## ABSTRACT

SILVA, Sueli Moreira. M.Sc., Universidade Vila Velha - ES, abril de 2015. **Efeitos da aplicação tópica da pomada a base de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos.** Orientadora: Clarisse Simões Coelho.

This study aimed to investigate the effects of topical use of Copaiba oil (*Copaifera enjoy a complimentary langsdorffii.*) Pure ozonated in the treatment of wounds experimentally induced in rats, seeking new therapeutic options in that species. For such, they were used 22 Wistar rats (*Rattus norvegicus*), healthy, adult male, weighing between 300-500 grams. They were considered fit after scrutiny involving the clinical evaluation (without skin diseases) and distributed into three experimental groups, in which were surgically induced four wounds in the lower back of 04 mm each. The lesions were treated daily with pure ointment - placebo (control; GC) of pure copaiba oil (GCP) and oil ozonated copaíba (GCO). Macroscopic evaluation and the wound area measurement and histopathologic evaluation were made in the day of surgery and 3, 7, 14 and 21 days, being also registered the time to complete wound healing. There was a degree of contraction of 70.20%, 77.52% and 67.91% respectively for CG, COG and GCP mainly on the 14th day. In conclusion from the macroscopic and histopathological analyzes that the copaiba oil and the oil copaíba ozonated had a significant contribution in the tissue repair process in mice used.

**Key words:** *Copaifera*, healing process, rats, wounds, ozone therapy.

## 1. INTRODUÇÃO

As lesões de pele, particularmente as feridas, possuem grande importância clínica em função da alta frequência com que ocorrem e do alto custo dos tratamentos. São causadas por agentes físicos, químicos ou biológicos. Esses agentes podem ser extrínsecos; incisão cirúrgica, lesões acidentais, zonas de pressão e isquemia externa; ou intrínsecos; infecção, alterações vasculares, isquemias e zonas de pressão internas, defeitos metabólicos, neoplasias. Tais danos desencadeiam a regeneração. É um complexo de respostas que envolvem fenômenos químicos, físicos e biológicos e proliferação celular no interior da ferida, em estágios, interdependentes e simultâneos, com vistas à restauração tecidual (REVISA., 2013).

A cicatrização dos tecidos e órgãos constitui-se em um processo biológico muito complexo e essencial para manter a integridade do organismo, mas que ainda não está completamente esclarecido. Nestes casos, quando a cicatrização não é orientada, há formação de tecido de granulação exuberante com fenômenos anárquicos de contração e epitelização da ferida (AMORIM et al., 2006).

A preocupação com o tratamento de feridas é muito antiga e, segundo Pereira et al. (2005), muitos estudos acerca do assunto têm sido desenvolvidos, o que permitiu grande avanço no conhecimento dos diferentes tipos de lesões, do processo de reparação do tecido lesado, bem como de todos os fatores nele envolvidos, além de propiciar o desenvolvimento de um arsenal de possibilidades terapêuticas a ser usado no mesmo.

No que concerne ao Brasil, o uso de plantas medicinais no tratamento de feridas cutâneas pode ser entendido como uma prática que atravessa milênios e é muito comum no país. Ao longo dos séculos, a forma de manipulação das feridas desafiou cirurgiões em busca de melhores resultados cicatriciais e, nesse sentido, medidas terapêuticas vêm sendo amplamente pesquisadas para auxiliar na reparação de feridas, principalmente em animais de companhia, como, por exemplo, extrato de *Passiflora edulis* (GARROS et al., 2006), sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão (COELHO et al., 2010), administração tópica da cana de açúcar (MONTEIRO et al., 2007), sementes de jaqueira (FILHO et al.,

2007), gel de babosa (SOUSA et al., 2013) e alecrim do campo (PASINI et al., 2013).

Como se pode observar, nos últimos anos, a busca por tratamentos alternativos ou naturais para auxiliar a cicatrização tem sido intensificada (MONTEIRO et al., 2007). Como por exemplo, o uso do óleo de copaíba, papaína, vitamina A (COELHO et al., 2010).

Para Sousa et al. (2013) a fitoterapia é o tratamento de doenças mediante o uso de plantas. É uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. A mesma constitui uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente neste começo do século XXI.

Seu emprego na cicatrização de feridas tem evoluído ao longo dos tempos desde a sua utilização de forma mais simples em um tratamento local, até as formas mais sofisticadas da fabricação industrial utilizadas pelo homem atual. Aproximadamente 80% da população brasileira não têm acesso aos medicamentos essenciais. Como as plantas medicinais apresentam maior facilidade quanto ao acesso, custo e manipulação, passam a atuar como a primeira ou talvez única escolha para o acesso à saúde (SOUSA et al., 2013).

O Ministério da Saúde do Brasil, por intermédio da Secretaria de Vigilância Sanitária, publicou a Portaria n. 06 de 31 de janeiro de 1995. Ela instituiu e normalizou no país tanto o registro de fitoterápicos, quanto a regulamentação dos procedimentos de sua produção (AMORIM et al., 2006).

A constatação desses fatos permitiu compreender que as plantas medicinais constituem alternativas de grande relevância para o processo de cicatrização de feridas cutâneas e que, nesse universo, destaca-se a copaíba, árvore pertencente à família Leguminosae, subfamília Caesalpinoideae, gênero Copaifera, da qual é extraído um óleo resina, de cor que varia de amarelo ouro a marrom dependendo da espécie, e que recebe indicação da medicina tradicional para inúmeras finalidades, das mais diferentes naturezas, e que há anos vem sendo matéria de vários estudos que visam comprová-las ou adaptá-las a novas terapias. Para extração do seu óleo existem métodos tradicionais e racionais, sendo que no primeiro é realizada uma

grande abertura do tronco da árvore e, no segundo, a extração total do óleo é feita a partir de árvores derrubadas e abertas, sendo este tipo de manuseio considerado o mais adequado, por ser realizado de modo sustentável (PIERI et al., 2009).

Conforme Oliveira (2011), a oxigênio/ozonioterapia representa uma nova possibilidade no tratamento de feridas cutâneas. A oxigênio/ozonioterapia vem sendo amplamente usada na Europa, Ásia e Cuba para diversos fins na medicina humana. De acordo com Yamaguchi et al. (2012) o ozônio possui várias ações biológicas e suas propriedades terapêuticas estariam diretamente relacionadas com produtos gerados pela interação seletiva com componentes orgânicos presentes no plasma e membrana celular. Devido a essa seletividade, a reação do ozônio com lipídeos ocorre na dupla ligação de carbono, presente nos ácidos graxos poli-insaturados, gerando peróxidos orgânicos e ozonídeos.

Para a abordagem dos tópicos acima apresentados, o presente trabalho utilizou referencial teórico que apoiou-se em estudos sobre as plantas medicinais e sua ação sobre as feridas cutâneas, esperando demonstrar a grande relevância das mesmas para o processo de cicatrização. A ênfase desse estudo foi à utilização da copaíba ozonizada, visando reforçar a importância da sua inclusão no processo de atenção à saúde, ressaltando que seu uso precisa ser validado por estudos que comprovem o seu potencial cicatrizante, o que sugere novos estudos de comprovação clínica, da relação custo x benefício, e a constante atualização acerca das publicações realizadas (PIRIZ et al., 2014).

Considerando as novas possibilidades terapêuticas que representam a pomada de óleo de copaíba e a oxigênio/ozonioterapia, o presente trabalho objetivou avaliar e descrever os efeitos tópicos da aplicação da pomada à base de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* desf.) ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Pele e cicatrização de feridas cutâneas**

Para Junqueira et al. (2004), Kardong (2010) e Lien et al. (2013), a pele ou tegumento (do latim *integumentum* = cobertura) é um dos maiores órgãos do organismo animal, atingindo cerca de 15 a 16% do peso corporal e desempenhando funções múltiplas. Possui a camada córnea da epiderme, responsável pela proteção contra a perda de água e atrito. Por meio dos seus vasos sanguíneos, glândulas e tecido adiposo, auxilia na termorregulação do corpo. Juntas, a epiderme e a derme formam algumas das estruturas mais variadas encontradas nos vertebrados e, em termos de desenvolvimento embrionário, a epiderme e a derme estão firmemente acopladas e são mutualmente necessárias (KARDONG., 2010).

Thomassian (2005) considera que a pele e os pelos constituem o manto de revestimento do organismo, formando barreira de proteção ao frio, sol, desidratação e das contaminações externas.

De acordo com Frandson et al. (2003) e Junqueira et al. (2004), a parte mais externa do corpo do animal é recoberta pela pele e tem continuidade com as mucosas nos orifícios bucal, anal e urogenital, com o vestíbulo da narina e também com a físsura palpebral, sendo esses locais caracterizados por uma junção mucocutânea. Entre as espécies, a espessura da pele varia tanto quanto em determinado indivíduo, em geral sendo mais espessa onde fica mais exposta (dorso) e mais delgada nas regiões protegidas (virilhas).

A pele é naturalmente mais espessa em animais de grande porte (embora não em constante proporção ao seu tamanho) e em áreas mais expostas, sendo essas desigualdades importantes para os cirurgiões. De modo geral, embora a pele seja moldada pelas estruturas subjacentes, parece excessiva em algumas áreas formando pregas e cristas. Algumas pregas permitem alterações posturais e, enquanto algumas delas são adaptações que aumentam a área para dissipação de calor para o ambiente, outras não são nada além de expressões dos caprichos de criadores, como grotescamente ilustrado pelos cães Shar-pei (DYCE et al., 2010).

O referido órgão atua na regulação da pressão sanguínea, além de ter uma função imune importante. Sua coloração camufla normalmente um animal, adverte predadores potenciais e desempenha importante papel em muitos outros aspectos comportamentais, tais como agressividade e cortejo. Em aves e mamíferos, e em grau menor nos répteis, ela ajuda a regular a temperatura do corpo. É também um

complexo ecossistema que contém flora e fauna características de vírus, bactérias, fungos, leveduras, ácaros e artrópodes. Pode-se dizer que a pele é verdadeiramente multifuncional (LIEM et al., 2013).

Nos mamíferos a epiderme é mais espessa, com um estrato córneo formado por múltiplas camadas de células mortas e achatadas, preenchidas com queratina ligada a fosfolípidios. Esse estrato limita a perda de água e outras trocas entre o corpo e o ambiente externo. O estrato córneo é excepcionalmente espesso nas solas dos pés e mãos, assim como em dígitos de muitos mamíferos, formando desta forma o coxim plantares (LIEM et al., 2013).

A cicatrização das feridas é um processo altamente complexo. Nele existe uma sequencia de estágios interdependentes e sobrepostos descritos como inflamação (fase exudativa), reconstrução (fase proliferativa), epitelização (fase regenerativa) e maturação. Há diversos fatores que podem afetar positiva ou negativamente o processo de cicatrização, tais como, a) o ambiente mais ou menos contaminado no qual ocorre a ferida; b) infecção sistêmica concomitante, onde se retarda a cicatrização devido a que a ferida disputa os mesmos glóbulos brancos e nutrientes, com a infecção; c) o estado nutricional que, quando deficitário, diminui as resistências orgânicas naturais à infecção; d) doenças sistêmicas associadas, como diabetes e obesidade mórbida, que por hiperglicemia (diabetes) afeta o mecanismo de defesa do corpo, prejudicando a resposta dos glóbulos brancos em geral e dos neutrófilos em particular; e) riscos especiais, como radioquimioterapia, uso de AINES e drogas imunossupressoras (MARTINS et al., 2006).

De acordo com Martins et al. (2006) e Amorim et al. (2006) os principais fatores que favorecem a cicatrização são: a) programas de controle de infecções; b) combate ao estresse; devido a sua interferência malévola no equilíbrio hormonal orgânico; c) uso de substâncias farmacológicas que comprovadamente apresentem favorecimento do processo cicatricial.

## **2.2 Principais funções da pele**

Dentre as principais funções da pele, estão:

**2.2.1 Proteção:** contra radiações pela melanina e antioxidantes.

**2.2.2 Termorregulação:** para sobrevivência da espécie, as glândulas sudoríparas e a propriedade de vasodilatação promovem a eliminação de suor e a refrigeração do organismo.

**2.2.3 Resposta Imunológica:** primeira linha de defesa do sistema imune contra substâncias tóxicas, bactérias e células neoplásicas.

**2.2.4 Barreira à perda de água e de substâncias:** pela integridade da epiderme e da camada córnea, contra a perda de água corporal para o meio ambiente, evitando assim a desidratação, distúrbios hidroeletrólítico e perda de proteína que resulta em morte.

**2.2.5 Sensação:** é um órgão sensorial que orienta o ser humano em seu contato com o ambiente, além de poder produzir sensações percebidas como agradáveis ou incômodas.

**2.2.6 Excreção:** pelas glândulas écrinas, ela excreta água, eletrólitos, HCO<sub>3</sub>, uréia, metais pesados, etc.

**2.2.7 Endócrino-metabólica:** a pele é o sítio de conversão periférica e síntese de muitas substâncias. Entre essas substâncias estão os hormônios sexuais como estromas, testosterona, diidrotestosterona e a vitamina D (LEAL et al., 2007).

### **2. 3 Principais divisões da pele**

Dentre as principais divisões da pele, estão:

**2.3.1 Epiderme:** Para Junqueira et al. (2004) e Feitosa (2008), a epiderme é uma camada mais superficial que possui um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado. Dividida em camadas que são denominadas a partir da derme para o meio externo, como: camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida (presente apenas em coxins palmo plantares e narinas) e camada córnea. É constituída de três populações celulares diferentes: queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans. Nela estão situados os poros, pelos, camada queratinizada e terminações nervosas (POIREIR et al., 2002).

**2.3.2 Derme:** Possui um tecido conjuntivo habitualmente frouxo na periferia e denso (fibroso) na profundidade. Compreende um gel rico em mucopolissacarídeos, fibras colágenas e elásticas, além de diferentes tipos celulares. É um complexo sistema formado de material insolúvel (colágeno e elastina) que protege a pele de forças provocadas por tensão, ao passo que a substância solúvel (os mucopolissacarídeos) protege a pele de forças compressivas. Contém numerosos vasos sanguíneos, nervos e terminações nervosas sensitivas livres e corpusculares, como também diversos anexos cutâneos que se aprofundam na derme, derivados da epiderme. Contém, ainda, glândulas sudoríparas e sebáceas, músculo eretor do pelo e folículo piloso (FEITOSA., 2008).

**2.3.3 Hipoderme:** é a camada mais profunda da pele e, também, é geralmente a mais fina. É chamada de tecido celular subcutâneo ou, ainda, de panículo adiposo, pois é basicamente constituída de adipócitos (células repletas de gordura). Possui tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado, segundo as condições de nutrição e as regiões da pele, contendo mais ou menos tecido adiposo. Possui também veias e artérias. (FEITOSA., 2008).

## **2. 4 Ferida**

Ferida é o rompimento da função anatômica e estrutura normal do tegumento (SCHEMONS et al., 2011), sendo também toda e qualquer solução de continuidade da pele, produzida geralmente por ação traumática externa que ultrapassa a resistência dos tecidos atingidos. De acordo com o tipo e intensidade da ação traumática que causaram, as feridas são classificadas quanto aos planos que atingiram, tipo de lesão, presença de micro-organismos, dentre outros fatores (THOMASSIAN., 2005).

Conforme Jacobs (1998), ferida é uma lesão na qual a pele é cortada, existindo em vários tipos, sendo possível citar escoriações, incisões, lacerações e perfurações, sendo indicados remédios específicos para cada caso, como a Arnica 30 C no início para todos os tipos, objetivando diminuir a dor e o inchaço. Porém, o tratamento de primeiros socorros, como estancar a hemorragia em uma ferida extensa, deve ser executado imediatamente e buscar ajuda de um profissional.

Ainda de acordo com o autor, há pomadas e tinturas homeopáticas de uso tópico que podem ser utilizadas diretamente na pele para acelerar a cicatrização.

#### **2. 4.1 Ferida aguda**

É classificada por ruptura da integridade, estrutura, função anatômica tegumentar normal e tecidos subjacentes, causada geralmente por trauma ou cirurgia. A cicatrização ocorre dentro do prazo esperado, sem complicações e em tempo oportuno (SCEMONS et al., 2011).

### **2.5 Uso de plantas medicinais no tratamento de feridas cutâneas**

A produção e comercialização dos fitomedicamentos ou medicamentos fitoterápicos pelas empresas industriais farmacêuticas trouxeram consigo a necessidade dos órgãos governamentais formularem diretrizes para os dossiês, que são necessários aos pedidos de autorização para a produção e de comercialização dos medicamentos fitoterápicos (JUNIOR et al., 2008).

A atenção dirigida pelas autoridades e administrações de saúde para o uso de plantas medicinais aumentou consideravelmente nos últimos anos, por diferentes razões e em diferentes setores. Incentivo em investimentos públicos em plantas medicinais tem sido feito pela OMS desde 1978, observando-se crescente aceitação da fitoterapia por profissionais de saúde da atenção básica assim como a observação do aumento de seu uso pela população (SILVEIRA et al., 2008).

Conforme Botelho et al. (2014), a fitoterapia constitui uma forma de terapia medicinal que atualmente está crescendo e manipula cerca de 22 bilhões de dólares por ano. Nesse cenário, o Brasil deveria estar em uma posição privilegiada no mercado, justamente pela existência de uma flora diversificada como a deste país. Soma-se a isto, o fato de que o uso de fitoterápicos reduz gastos com medicamentos que ainda não são produzidos em território nacional.

No entanto, mesmo com a baixa produção de fitoterápicos pelo país, a manipulação de ervas é relatada desde as primeiras civilizações. A observação do homem proporcionou a descoberta de combinações de plantas tóxicas, assim como de ervas com caráter curativo. A utilização de plantas com o objetivo de melhorar o

processo de cicatrização de feridas vem sendo alvo de estudos no Brasil, possuindo grande aceitação; porém muitas destas não têm a eficácia comprovada cientificamente (ARAÚJO et al., 2014).

Nos países em desenvolvimento, isto resultou principalmente na decisão de levar mais a sério a medicina tradicional e de explorar a possibilidade de utilizá-la em cuidados primários de saúde. Em outros países as autoridades de saúde foram obrigadas a adotar medidas impostas pelo interesse do público no uso de plantas medicinais. De início, todas essas descobertas foram transmitidas oralmente, mas, posteriormente, com o aparecimento da escrita, passou-se a registrar tais dados (BOTELHO et al., 2014).

Dentre os cientistas que tratam dessa questão, destacam-se Brito et al. (1998) que estudaram os efeitos do óleo de copaíba na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos, observando um aumento do tamanho da crosta das lesões e em torno da ferida, bem como a presença de escaras e perda de pelos.

Neto et al. (2006) avaliaram o extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em peles de ratos e observaram uma retardação na reepitelização das feridas. Já Fernandes et al. (2014) avaliaram a cicatrização de feridas cutâneas abertas de ratos Wistar tratadas com óleo de *C. guianensis* e obtiveram resultados semelhantes à vaselina na cicatrização de feridas, principalmente na concentração de 50%.

Sant'Ana et al. (2013) estudaram os efeitos terapêuticos do óleo de andiroba e óleo de andiroba ozonizado em cicatrização de feridas cutâneas em linhagem de ratos wistar e observaram que os mesmos têm um efeito benéfico no processo de cicatrização; porém não encontraram efeito significativo sobre a cicatrização.

Monteiro et al. (2007) usaram cana de açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção e observaram que as feridas variaram de 5 a 20 cm de tamanho no seu diâmetro maior e, de um modo geral, apresentaram irregularidades, atingindo a tela subcutânea. Alves et al. (2008) estudaram os efeitos da aplicação tópica do mel de melipona subnitida em feridas infectadas de ratos e relataram que o tempo médio de cicatrização do grupo mel foi menor que nos demais grupos ( $P < 0,05$ ). Verificaram que a densidade de colágeno, leucócitos,

fibroblastos e dosagem de citocinas (especialmente TNF) foi maior no grupo infectado e tratado com mel que nos demais grupos. Discorrem, ainda, que houve significativa redução de bactérias Gram-negativas e positivas nas feridas após o tratamento.

Em outras espécies também foram realizados experimentos avaliando diversos fitoterápicos. Nesse sentido, Araújo et al. (2014) avaliaram a utilização do óleo de andiroba puro e ozonizado em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em equinos e relataram maior efeito benéfico ao proporcionar uma epitelização mais precoce, sendo essa detectada aos 14 dias, descrevendo que o óleo de andiroba tem efeito analgésico.

Frossardi et al. (2013) relataram um caso clínico do uso de óleo de avestruz (*Struthio camelus* linnaeus, 1758) ozonizado em tratamento de ferida de iguana (*Iguana iguana* linnaeus, 1758) e discorreram que o mesmo teve um bom efeito no tratamento, apresentando um número superior de linfócitos e heterófilos na ferida se comparado com a pomada (Omcilon), podendo ser uma alternativa terapêutica em relação aos medicamentos comumente utilizados na fauna silvestre.

Considerando-se o processo de cicatrização de feridas em qualquer espécie, com a terapêutica da atualidade e a utilização de plantas com fins medicinais, elas não se diferem muito, pois são mencionadas desde a pré-história, quando eram utilizadas na forma de cataplasmas e extratos com o intuito de estancar hemorragias e favorecer a cicatrização, sendo muitas dessas plantas ingeridas em forma de chás ou infusão para atuação em via sistêmica (SILVA et al., 2007).

## **2.6 Copaíba**

A árvore de copaíba pertence à família Fabaceae, subfamília Caesalpinoideae e ao gênero Copaífera, sendo comumente encontrada na América Latina e África Ocidental. É uma árvore nativa do Brasil, estando localizada nas regiões sudeste, centro-oeste e amazônica (PIERI et al., 2009).

Dessa árvore pode ser extraído um óleo popularmente conhecido como óleo de copaíba, que é utilizado para tratamento de feridas cutâneas por sua reconhecida ação anti-inflamatória e cicatrizante. Apesar disso, poucas comprovações científicas

do verdadeiro efeito terapêutico desta planta medicinal foram produzidas (VIERA et al., 2008).

Segundo Oliveira et al. (2010) o óleo extraído da árvore em questão tem sido utilizado por mais de 500 anos na medicina tradicional popular, sendo muito utilizado pela população brasileira e costumeiramente comercializado em feiras livres, ervanários, lojas de produtos naturais, entre outros, com grande diversidade de aplicações. Alguns trabalhos foram realizados com o objetivo de estabelecer um método de extração do óleo não prejudicial à planta e determinar a composição deste.

O óleo da copaíba é encontrado na forma farmacêutica de pomadas, óleos in natura, cápsulas, emulsões, entre outros (COSTA., 1996), recebendo indicação da medicina tradicional para inúmeras finalidades, das mais diferentes naturezas, e tem sido há anos matéria de vários estudos, visando comprová-las ou adaptá-las a novas terapias. Algumas outras pesquisas também têm se direcionado para a comprovação das atividades medicinais atribuídas ao óleo e a indicação científica deste à terapêutica de várias doenças (PIERI et al., 2009).

Nogueira et al. (2012) realizaram um trabalho onde observaram a dinâmica da proliferação de células MDBK (Madin Darby Bovine Kidney), mantidas em meio de cultivo adicionado de diferentes concentrações do óleo de copaíba, utilizando como controle células mantidas em meio sem adição do óleo resina (grupo M) e células no meio com aplicação do solvente 80, na diluição 10-3 (grupo MT). Diluições decimais de 10-1 até 10-3 mostraram-se tóxicas e, portanto, os estudos de proliferação partiram da diluição 10-4 até 10-7. Os seguintes autores obtiveram resultados de que houve crescimento mais acelerado em todos os grupos adicionados do óleo-resina nas primeiras 24 horas, com destaque para a diluição 10-5, que teve sua taxa de proliferação 5,47 vezes maior que a do grupo M.

O uso do óleo da copaíba, *Copaifera sp.*, é de grande destaque popular tendo em vista sua ação antiinflamatória e ampla efetividade como antirreumático, anticancerígeno, inflamações ginecológicas e principalmente pela ação cicatrizante de úlceras e feridas em geral (MARTINS et al., 2010). Outros trabalhos observaram efeitos antitumorais do óleo de copaíba, bem como algumas atividades

desempenhadas pelo mesmo ajudaram a caracterizá-lo como antimicrobiano (PIRIZ et al., 2014).

Quanto ao óleo este consiste no produto da exsudação patológica do lenho de árvores do gênero *Copaifera*, típica da América tropical e comumente encontrada na Amazônia. Este óleo, um dos mais conhecidos produtos fitoterápicos amazônicos, é reconhecido pela sua grande utilização na medicina popular. Isto se deve as suas propriedades antiinflamatória e cicatrizante de feridas, principalmente sobre as vias pulmonares e renais, além de ser considerada pela população como desinfetante de secreções (BRITO et al., 2005).

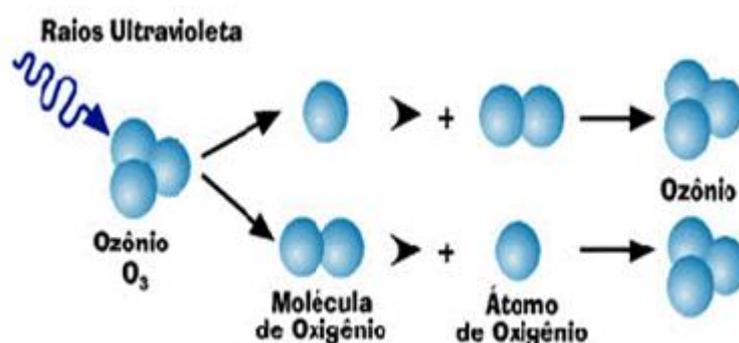
Martins et al. (2010) avaliaram o potencial do óleo resina da copaíba e observaram a atividade antimicrobiana significativa para diversos microrganismos patogênicos ao organismo. Sendo que o principal mecanismo de ação observado foi o efeito antiinflamatório a inibição do edema, promovendo o aumento do tecido de granulação e a permeabilidade capilar.

Apesar de diversos efeitos e atividades biológicas benéficas que algumas pesquisas vêm comprovando a respeito do óleo de copaíba, outros trabalhos vêm mostrando que, em determinadas situações, o uso deste óleo não teve resultado benéfico significativo ou até mesmo foram observados resultados piores nos grupos em que foi utilizado copaíba. Dentre estes, inclui-se a pesquisa de Brito et al. (2006) que apontou a ineficácia da utilização do óleo de copaíba na redução do processo de miosite induzida em ratos. Westphal e Cols. (2007) concluíram que a copaíba é irritante para pleura e parênquima pulmonar, causando alterações morfológicas neste órgão e alterando a função respiratória dos animais.

Também é possível citar pesquisadores que estudaram os efeitos do óleo de copaíba em soluções de 25 e 50%, onde seus estudos demonstraram ser um fator de promoção de penetração de 3,9 % do despigmentante ácido kójico em solução, nas membranas de pele de serpente cascavel *Crotalus durissus terrificus*. Os fatores de promoção foram de 4,0 e 3,7 por soluções de óleo de copaíba 25 e 50%, respectivamente. Esses resultados permitiram indicar que o óleo de copaíba, nas duas concentrações estudadas, tem o potencial para ser adicionado a formulações tópicas como um promotor de penetração (OLIVEIRA et al., 2010).

## 2.7 Oxigênio/ozonioterapia

Constitui-se em uma mistura gasosa com 5% de ozônio e 95% de oxigênio. Essa mistura é produzida por um equipamento chamado gerador de ozônio medicinal, que é capaz de gerar uma descarga elétrica e aplicá-la no oxigênio puro medicinal (que tem 2 átomos de oxigênio), dissociando-o e fazendo surgir o ozônio (uma molécula de oxigênio unida a 1 átomo do mesmo gás) (KUNZ et al., 1999).



**Fig. 4.** Algumas moléculas de oxigênio (5%) quando passam pela barreira dielétrica são dissociadas e unem-se a moléculas de oxigênio que não foram dissociadas, formando o ozônio e resultando na mistura  $O_2/O_3$ .

**Fonte:** [www.o3r.com.br](http://www.o3r.com.br).

A literatura tem destacado a utilização do oxigênio/ozonioterapia como terapia coadjuvante em situações médicas de necroses isquêmicas, sépticas e avasculares. Até o presente momento, em revistas da literatura têm-se encontrado vários trabalhos que avaliam os efeitos sistêmicos da utilização desta terapia em reparação tecidual. Em equinos destacam-se as citações de Soares et al. (2013), que estudaram os aspectos clínicos e histopatológicos da aplicação tópica da mistura oxigênio/ozonioterapia difundidos em solução fisiológicas sobre o processo de cicatrização de feridas experimentalmente induzidas em equinos, e concluíram que, apesar do tempo de cicatrização não ter sido diferente entre os (GC) grupo controle e o (GO) grupo ozonizado.

Haddad et al. (2009) avaliaram as alterações promovidas pela oxigênio ozonioterapia, como a glicose, o fibrinogênio, a creatina fosfoquinase e a gama glutamiltransferase em equinos e relataram a manutenção dos valores normais para

a maioria dos componentes avaliados. No entanto, os autores descreveram diminuição nos valores de glicose e gama glutamiltransferase e um aumento nos valores de fibrinogênio.

Recentemente, Bernardi (2014) avaliou o pré-condicionamento oxidativo com oxigênio/ozônioterapia no controle da resposta inflamatória aguda induzida pelo Biogel e do choque endotóxico por lipopolissacarídeo em camundongos geneticamente selecionados, e concluiu que a mistura oxigênio/ozônio aplicada pela via intraperitoneal, na dose e intervalo de administração utilizados, não foi eficaz em reduzir a resposta inflamatória aguda pelo Biogel, nem o choque endotóxico pelo LPS. Entretanto, esse estudo indicou a existência de uma demanda crescente de profissionais que está buscando cada vez mais este tipo de tratamento complementar e que os mesmos estão oferecendo-o aos seus pacientes.

No Brasil, segundo Souza et al. (2013), ainda poucos médicos veterinários utilizam a mistura oxigênio/ozônioterapia para tratamento de enfermidades, sendo que o ozônio oferece alto poder medicinal, baixo custo, facilidade de execução do tratamento e possibilidade de redução da utilização da terapia medicamentosa.

### **3. 0 CONCENTRAÇÃO**

Assim como qualquer outra substância química em dose insuficiente, a mistura oxigênio/ozônioterapia não produz efeito desejado; porém, em excesso, pode causar prejuízos ao organismo. Portanto, é extremamente importante a correta escolha da dosagem para cada caso específico. A concentração de ozônio na saída do gerador depende do fluxo de oxigênio que atravessa a célula de produção de ozônio. Quanto maior for fluxo de oxigênio menor será a concentração de ozônio.

**Fig. 5:** Mostra a relação entre a concentração de ozônio e seu respectivo efeito no organismo celular.



**Fonte:** SERRA, Maria Emília Gadelha (2013 - comunicação pessoal).

#### 4. 0 Vias de aplicação da mistura oxigênio/ozonioterapia

A mistura oxigênio/ozonioterapia pode ser aplicada por diferentes vias, tanto local quanto parental, sem afeitos adversos, todavia sempre evitando a inalação do gás. De todas as vias de aplicação, as mais empregadas são: a endovenosa (por auto-hemoterapia maior) e a insuflação retal. Em muitos casos são aplicadas em combinação (local + retal; local + auto-hemoterapia maior; retal + auto-hemoterapia maior e etc.). A combinação destes tratamentos exerce um efeito sinérgico importante para a maioria dos pacientes (CEPERO et al., 2008).

Porém, não é desprezível, conforme Oliveira (2007), o fato de que todos os estudos obtiveram resultados favoráveis com o uso do ozônio, o que enseja a recomendação de viabilidade da realização de mais estudos do tipo ensaios clínicos controlados e bem conduzidos, com estratificação de variáveis intrínsecas e extrínsecas, e que utilizem principalmente como única intervenção o próprio ozônio, sem associar qualquer tipo de método que interfira no processo de cicatrização.

Os trabalhos realizados com o oxigênio/ozonioterapia englobam áreas das mais diversas dentro da saúde. Bakkal et al. (2013) discutem ser paradoxal que o

ozônio, um agente oxidante poderoso, exerça efeitos opostos e comporte-se como um agente antioxidante, quando ele é usado em baixas doses via IP. O procedimento tem demonstrado convincentemente protetora e de efeitos benéficos em distúrbios nos quais o estresse oxidativo e inflamação estão envolvidos, como ocorre em Rili. O tratamento com ozônio diminuiu a TNF-a e os níveis de IL-1b, tecido pulmonar e atividade aumentou, preservado os níveis de pulmonares. Também os achados histológicos de Rili melhoraram com o tratamento de ozônio em ratos.

Os efeitos terapêuticos da aplicação tópica de ozônio na cicatrização de feridas cutâneas foram demonstrados por Sanchez (2008), que relatou o caso clínico de um porquinho da índia (*Cavia porcellus*) que sofreu lesão de pele e foi tratado com sucesso através da terapia tópica de óleo ozonizado, obtendo uma cicatrização precoce, o que evidencia uma nova alternativa de terapia eficiente e de baixo custo.

Desta forma, o surgimento de outras opções de terapias para os animais deve-se principalmente ao interesse dos médicos veterinários em suprir as exigências dos animais pets e de seus proprietários, que muitas vezes veem esses animais como mais um membro da família, incluindo-se nesse contexto tanto os domésticos como os exóticos. Porém, Marino et al. (2013) avaliaram o processo de cicatrização de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos machos da linhagem Wistar após tratamento com óleo de avestruz ozonizado, observando as feridas macroscopicamente diariamente durante 21 dias e nos dias 3, 7, 14, 21, e constataram um grau de contração registrado nas feridas de todos os grupos de 100%, o que permitiu concluir que o uso do óleo de avestruz ozonizado é satisfatório no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos.

A ozonioterapia veterinária vem discretamente dando passos em diversos países, aumentando seu campo de atuação, pois é economicamente viável, os tratamentos são menos invasivos que os tradicionais e apresentam excelentes resultados na medicina humana, sem efeitos colaterais quando aplicada adequadamente. Com isso, pode-se afirmar que a medicina, como é conhecida na atualidade, só foi possível pelo resgate acerca dos métodos de cura e conhecimentos empíricos utilizados há milhares de anos, decorrendo daí o fato de que, atualmente, existem diversos recursos disponíveis para auxiliar no processo de

cicatrização e sua aplicação na realização de curativos e técnicas para o tratamento de feridas (STEFANINI et al., 2013).

## **5.0 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Geral**

Analisar o processo de cicatrização de feridas cutâneas induzidas em ratos da linhagem Wistar após tratamento com óleo de copaíba puro e óleo de copaíba ozonizado.

### **5.2 Objetivo Especifico**

Considerando as novas possibilidades terapêuticas que representam a pomada de óleo de copaíba e a oxigênio/ozonioterapia, o presente trabalho teve como objetivo específico avaliar e descrever os efeitos tópicos da aplicação da pomada à base de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos.

## 6.0 REFERENCIAS

AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A. C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de passiflora edulis na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. Acta Cirúrgica Brasileira, v. 21, n. 3, p. 66-75. 2006.

ALVES, D. F. S.; JÚNIOR, F. C.C.; CABRAL, P. P. A. C.; JUNIOR, R. M. O.; REGO, A. C. M.; MEDEIROS, A. C. Efeitos da aplicação tópica do mel de melipona subnitida em feridas infectadas de ratos. Rev Col Bras Cir, v. 35, n. 3, p. 188-193. 2008.

AMORIM, E.; MATIAS, J. E. F.; COELHO, J. C. U.; CAMPOS, A. C. L.; JUNIOR, H. J. S.; TIMI, J. R. R.; ROCHA, L. C. A.; MOREIRA, A. T. R.; RISPOLI, D. Z.; FERREIRA, L. M. Efeito do uso tópico do extrato aquoso de Orbignya phalerata (Babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas - estudo controlado em ratos. Acta Cirúrgica Brasileira, v. 21, n. 2. 2006.

ARAÚJO, A. L. Efeitos do uso tópico do óleo de andiroba puro e ozonizado em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em equinos. [Dissertação de Mestrado]. Vila Velha-ES: Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Vila Velha – UVV. 2014.

BAKKAL, B. H.; GULTEKIN, F. A.; GUVEN, B.; TURKCU, U. O.; BEKTAS, S. Effect of ozone oxidative preconditioning in preventing early radiation-induced lung injury in rats. Brazilian journal of medical and biological research, v .46, n. 9, p. 789-796. 2013.

BAZZANO, N. C. Aceite de oliva ozonizado. INTERNATIONAL JOURNAL OF OZONE THERAPY. IV word congress of oxygen-ozone therapy, Resumo. Buenos Aires, Argentina. Ed. Centauro. v. 12, n. 2, p. 42-43. 2013.

BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; ALCANTARA, E. M.; DALLAGNOL, J. C.; YOSHIZUMI, K. O.; TORRES, L. F. B.; SOLDATELLI, B. K. S. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. Rev Col Bras Cir, v. 33, n. 2. 2006.

BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Oxigen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical Gas Research*, v. 1, n.6. 2011.

BOTELHO, N. M.; BRITO, N. B.; SILVA, N. M. A utilização de plantas medicinais pela comunidade do canal do visconde. *Revista Paraense de Medicina*, v. 28, n. 1. 2014.

BRAZ, C. E. C.; CUNHA, P. S.; NUNES, R. D.; DENISE, S.; HERRERA, S. C.; JÚNIOR, D. S. S.; CARLOTTO, H. S. Aplicação de aparelho de alta frequência e do vapor de ozônio no fungo *malassezia spp.* *Revista Amazônia Science & Health*, v. 2, n. 2. p. 29-34. 2014.

BRITO, N. M. B.; SIMÕES, M. J.; PESSOA, A. F.; MELO, C. F. Efeitos do Óleo de Copaíba na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos. *Rev. Para Med.* v. 12, n. 1, p. 28 -32. 1998.

BRITO, M. V. H.; MOREIRA, R. J.; TAVARES, M. L. C.; M. C. S. CARBALLO, THIAGO XAVIER CARNEIRO, T. X.; SANTOS, A. A. S. Efeito do óleo de copaíba nos níveis séricos de uréia e creatinina em ratos submetidos à síndrome de isquemia e reperfusão renal. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 20, n. 3, p. 243. 2005.

BRITO, M. V. H.; FIGUEIREDO, R. C.; TAVARES, M. L. C.; SILVEIRA, T. S.; CANTANHÊDE, G. Efeito dos óleos de andiroba e copaíba na miosite induzida em ratos. *Revista Paraense de Medicina*, v. 20, n. 2, Abr/Jun. 2006.

CEPERO, S. A. M.; ÁLVAREZ. R. G.; LOZANO. O. E. L.; ROSALES. F. A. H.; FERNÁNDEZ. O. S. L.; GÓMEZ. M. F. D. Ozono Aspectos Básicos y aplicaciones clínicas. Ed. Cenic. ed. 1ª, Cuba. p. 108- 140. 2008.

COELHO, J. M.; ANTONIOLLI, A. B.; SILVA, D. N.; CARVALHO, T. M. M. B.; ; PONTES, E. R. J. C.; ODASHIRO, A. N. 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.*, v. 37, n.1, p. 045-051. 2010.

DEALEY, C. Cuidado de feridas. Um guia para as enfermidades. Ed. Atheneu, ed. 2ª. p. 01 - 48. São Paulo. 2001.

DYCE, K. M.; SACK, W.O.; WENSING, C. J. G. Tratado de anatomia veterinária. Ed. Elsevier. ed. 4ª. p. 01-31. São Paulo. 2010.

FERNANDES, C. P. M.; LIMA, C. S.; LOPES, T. V.; FÉLIX, S. R.; SCHONS, S.V.; FERNANDES, C. G.; OLIVEIRA, M. Utilização do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) em feridas cutâneas de ratos wistar. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal, v. 08, n. 3, p. 147-159. 2014.

FERREIRA, S.; MARIANO, R. C.; JÚNIOR, I. R. G.; PELLIZER, E P. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. Revista Odontológica de Araçatuba, v. 34, p. 36-38. 2013.

FILHO V. R. N. L., BATISTA M. C. S., VERÇOSA B. L. A., SILVA S. M. M., MACHADO A.S. F., BONFIM J. M., BRANDÃO A. A. C., SOUSA J. B. B. Avaliação do uso de pomada à base de sementes de jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam) na terapêutica tópica de feridas. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 28, n. 3, 2007.

GARCIA, C, A.; STANZIOLA, L.; ANDRADE, I. C.; NEVES, S. M. N.; GARCIA, L. A. D. Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de habronemose em equino. Relato de caso. UFU. 2012.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M.; TENÓRIO, S. B.; TORRES, O. J.M.; AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A.C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. Acta Cirúrgica Brasileira, v. 21, n. 3, p. 66- 75. 2006.

GARROS I. C.; CAMPOS A. C. L.; TÂMBARA E. M.; TENÓRIO S. B.; TORRES O. J.M; LINARDI, J. L. Avaliação da cicatrização de feridas cutâneas induzidas em teiús (*tupinambis merianae*) tratadas com policresuleno, tintura de iodo, clorexidine e enxerto Autólogo. Dissertação de (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade Estadual Paulista, São Paulo. 2012.

HADDAD, M. A.; SOUZA, M.V.; HINCAPIE, J. J.; JUNIOR, R. J. I.; JUNIOR, J. D. R.; BENJAMIN, L. A. Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em

equinos submetidos à ozonioterapia. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 61 n. 3, p. 539-546. 2009.

JACOBS, J.; WAIN, B. J. A cura através da homeopatia. O guia completo. Ed. Campus. Rio de Janeiro, RJ, p. 114 -115. 1998.

JUNIOR, V. F. V., MELLO, J. C. P. As monografias sobre plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 3, p. 464-471, Jul./Set. 2008.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica. Texto e atlas*. Ed: Guanabara Koogan S.A. cap 18, p. 359-370. 2004.

KARAM, A. M. Ozonioterapia na reparação tecidual de feridas induzidas em pele de ratos. Dissertação de Mestrado. Barretos: Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas do UNIFEB. 2012.

KARDONG, K. V. *Vertebrados - Anatomia Comparada, Função e Evolução*. Ed: ROCA, 5ª ed .2010.

KUNZ, A.; FREITE, R.; ROHWEDDER, J. J. R.; DURAN, N. Construção e otimização de um sistema para produção e aplicação de ozônio em escala de laboratório. *Química Nova*, v. 22, n. 3, p. 425-428. 1999.

LAKE, J. C.; FELBERG, S.; MALAVAZZI, G. R.; GOULART, D. A.; DANTAS, M. C. N.; DANTAS, P. E. C. Efeito terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. *Arq Bras Oftalmol.*, v. 67, n. 4. p. 575-9. 2004.

LIEM, K. F.; BEMIS, W. E.; JÚNIOR. W. F. W.; GRANDE, L. *Anatomia funcional dos vertebrados: Uma perspectiva evolutiva*. ed. 3ª, Ed: Yangraf Gráfica e Editora. cap 06, p. 206- 229. 2013.

LUCENA, A. R. F.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, V. G.; MOREIRA, R. F.; SILVA, A. N.; SILVA, F. M. F. Avaliação morfométrica do efeito do extrato hidroalcoólico da *mimosa tenuiflora* no processo de cicatrização de feridas cutâneas experimentais. Disponível em: [file:///C:/Users/Nena/Downloads/anais\\_conbravet\\_2013.pdf](file:///C:/Users/Nena/Downloads/anais_conbravet_2013.pdf). Acesso em: 18 de Jan. 2015, 13:24:12.

MARINO, B. A.; COTA, J. M.; VICENTE, G. C.; FLECHER, M. C.; COELHO, C. S.; SOUZA, V. R. C. Cicatrização de feridas em ratos com óleo de avestruz puro e ozonizado. Anais da VIII semana acadêmica de medicina veterinária e I simpósio da pós graduação em ciência animal. Resumo. Universidade Vila Velha – UVV. Vila Velha- ES. p. 11. 2013.

MARTINS, P. S.; ALVES, A. L. G.; HUSSINI, C. A.; SEQUEIRA, J. L.; NICOLETTI, J. L. M.; THOMASSIAN, A. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em equinos. Archives of Veterinary Science., v. 8, n. 2, p. 1-7, 2003.

MARTINS, N. L. P.; MALAFAIA, O.; FILHO, J. M. R.; HEIBEL, M.; BALDEZ, R. N.; VASCONCELOS, P. R. L.; MOREIRA, H.; MAZZA, M.; NUNES, P. A.; NASSIF, T. Z. W. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de orbignya phalerata (babaçu). Estudo controlado em ratos. Acta Cirúrgica Brasileira., v. 21, n. 3. 2006.

MARTINS, I. F. B.; SILVA, A. Influência do óleo de copaíba (copaifera sp.) no tratamento de ferida cutânea infeccionada. Revista de pesquisa cuidado e fundamental. Online. v. 2, p. 526-529, out/dez.. 2010.

MAWAKI, A.; NAKATANI, T.; SUGAMA, J.; KONYA, C. Relationship between the distribution of myofibroblasts, and stella and circular wound healing. Anatomical science internacional. 82: p. 147-155. 2007.

MONTEIRO, V. L. C.; COELHO, M. C. O. C.; CARRAZZONI, P. G.; MOTA, R. A.; MELO, F. A. D.; CARVALHO, E. C.; ANDRADE, L. S. S. Cana de açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção. Medicina Veterinária., v.1, n.1, p.1-8, Recife, jan-jun, 2007.

MONTES, L. V.; BROSEGHINI, L. P.; ANDREATT.A, F. S.; SANT'ANNA, M. E. S.; VÍVIAN, M.; NEVES, V. M.; SILVA, A. G. Evidências para o uso da óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br>. Acesso em: 18 de jan. 2015, 16:46:37.

NETO, A. T. C.; ARRUDA, T. E. P.; ARRUDA, T. T. P.; PEREIRA, S. L. S.; TURATTI, E. Análise comparativa entre o óleo resina de copaíba e o digluconato de

clorexidina no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. Revista de Odontologia da UNESP, v. 34, n.2, p. 107-112. 2005.

NETO, M. L. C. B.; FILHO, J. M. R.; MALAFAIA, O.; FILHO, M. A. O.; CZECZKO, N. G.; SONIA, AOKI S.; CUNHA, R.; FONSECA, V. R.; TEIXEIRA, H. M., AGUIAR, L. R. F. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. Acta Cirúrgica Brasileira, v. 21, n. 2. 2006.

NOGUEIRA, E. O.; NOVAES, A. S. M.; SANCHEZ, C. M. S.; ANDRADE, C. M.; SILVA, M. F. A. Avaliação do efeito do óleo-resina de copaíba (*Copaifera* sp.) na proliferação celular in vitro. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. São Paulo, v. 49, n. 4. p. 293-300. 2012.

NORONHA, L.; CHIN, E. W. K.; KIMURA, L. Y.; GRAF, R. Estudo morfométrico e morfológico da cicatrização após o laser erbium: Yag em tecidos cutâneos de ratos. Jornal brasileiro de patologia medicina laboratorial., v. 40, n.1, p. 41- 8. 2004.

OLIVEIRA, S. T.; LEME, M.C.; PIPPI, N. L.; RAISER, A. G.; MANFRON, M. P. Formulações de confrei (*symphytum officinale* L.) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. Uruguiana. Revista da FZVA, v. 7/8, n.1. 2001.

OLIVEIRA, F. Q.; GOBIRA, B.; GUIMARÃES, C.; BATISTA, J.; BARRETO, M.; SOUZA, M. Espécies vegetais indicadas na odontologia. Brazilian Journal of Pharmacognosy, v. 17, n. 3 , p. 466-476. 2007.

OLIVEIRA, J. T. C. Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico de ozônio em feridas. [Dissertação de Mestrado]. Escola de Enfermagem da Escola de São Paulo. São Paulo. 2007.

OLIVEIRA, R. V. M.; OKARA, M. T.; VILA, M. M. D. C.; GONÇALVES, M. M. In vitro evaluation of copaiba oil as a kojic acid skin enhancer. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 46, n. 2. 2010.

OLIVEIRA, L. M. N. Utilização do ozônio através do aparelho de alta frequência no tratamento da úlcera por pressão. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 9, n. 30. 2011.

OLIVEIRA, J. T. C. Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-20122007-094050/en.php>.

Acesso em: 15 de fev. 2015, 15:32:23.

PAGANELA, J. C.; RIBAS, L. M.; SANTOS, C. A.; FEIJÓ, L. S.; CARLOS, E. W. NOGUEIRA, C. E. W.; FERNANDES, C. G. Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. Revista portuguesa ciências veterinárias., RPCV . v. 13, n.18, p. 569-572. 2009.

PAIM, C. B. V.; RAISER, A. G.; GRAÇA, D. L. Enxerto autólogo de pele em malha, com espessura completa, na reparação de feridas carpometacarpianas de cães. Avaliação microscópica a irradiação laser AsGa. Bioscience jornal., v. 19, n. 3, p. 117-121. 2003.

PASINI, J. S.; RANOSKI, A. S.; AMARAL, B. P.; ALBERELLO, J. R.; FRITZEN, H. S.; MULLER, D. C. M. Uso de alecrim do campo no tratamento de feridas cirúrgicas. Salão do conhecimento. Relatório Técnico Científico, UNIJUI. 2013.

PETROIANU, A.; SILVA, A. A.; MELO, M. A. B.; VASCONCELLOS, L. S. Comparação entre cola biológica e sutura em cicatrização da pele. Minas Gerais. Rev. Col. Bras. Cir., v. 28, n. 4. 2001.

PIERI, F.A.; MUSSI, M.C.; MOREIRA, M. A. S. Óleo de copaíba (Copaifera sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v. 11, n. 4, p. 465-472. 2009.

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. Pl. Med., Campinas, v.16, n.3, p.628-636. 2014.

POIRER, J.; DUMAS, J. L. R.; CATALA, M.; ANDRÉ, J. M.; GHERARDI, R. K.; BERNARDIN, J. F. Histologia molecular. Texto e atlas. Ed. Santos Ltda, ed. 14ª, p. 43-44. 2003.

REVISTA DE DIVULGAÇÃO CIENTIFICA SENA AIRES - REVISA. O Tratamento de Ferida: Um Artigo de Revisão. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, FACESA, Valparaíso de Goiás - GO. v. 2, n. 1, Jan/Jun. 2013.

SALGADO, M. I.; PETROIANU, A.; BURGARELLI, G. L.; BARBOSA, A. J. A.; ALBERTI, L. R. Cicatrização conduzida e enxerto de pele parcial no tratamento de feridas. Rev Assoc Med Bras, v. 53, n. 1, p. 80-4. 2007.

SANCHEZ, C. M. S. Utilização do óleo ozonizado para o tratamento tópico de lesões em porquinho da índia (cavia porcellus)- relato de caso. [Trabalho monográfico de conclusão do curso]. Itatiba- SP: Centro de Ciências da Saúde e Biológicas do Curso de Medicina Veterinária. Universidade Castelo Branco – UCB. 2008.

SANT'ANA, G. C. S. F.; BERNARDI, W. A.; SANTOS, M. C. L. F. S.; COELHO, C. S.; SOUZA, V. R. C. Efectos Terapeutico del aceite de andiroba ozonizado em la cicatrizacion de heridas cutaneas em linajes de ratas wistar. International journal of ozone therapy, v. 12, n. 2. 2013.

SCEMONS, D.; ELTSON, D. Nurse to nurse. Cuidados com feridas. Ed. Artmed. Porto Alegre-RS. p. 34- 66. 2011.

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

SIMONE, T. O.; MARSHAL, C. L.; NEY, L. P.; ALCEU, G. R.; MELÂNIA, P. M. Formulações de Confrei (symphytum officinale) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. Revista da FZVA. Uruguaiana, v. 7/8, n.1, p. 65-74. 2001.

SOARES, R. P.; ARAÚJO, A. L. C.; FLECHER, M. C.; SOUZA, V. R. C.; COELHO, C. S. Efectos de uso tópico de ozono em solución fisiológica em heridas cutâneas experimentalmente inducidas em equinos. International journal of ozone therapy. IV word congress of oxygen-ozone therapy. Resumo. Buenos Aires, Argentina. Ed. Centauro. v. 12 n. 2, p. 171-172. 2013.

SOARES, R. P.; ARAÚJO, A. L.; FLECHER, M. C.; SOUZA, V. R. C.; COELHO, C. S. Efeitos do uso tópico do ozônio veiculado em solução fisiológica em feridas cutâneas experimentalmente induzidas. International journal of ozone therapy., v. 12, n. 2. 2013.

SOUZA, M. K. M.; CAVALCANTE, S. P. C.; SOUZA, C. I.; SILVA, L. T. R.; AMARAL, C. R. A.; MARIA COELHO, M. C. O. C. Produção do gel da babosa (Aloe vera) para

cicatrização de feridas cutâneas de cães e gatos. XIII JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – JEPEX 2013 – UFRPE, Recife, dezembro. 2013.

SOUZA, V. R. C.; SILVA, S. M.; BERNARDI, W. A. Ozonioterapia na medicina veterinária de pequenos animais. Anais da VIII semana acadêmica de medicina veterinária e I simpósio da pós graduação em ciência animal. Resumo expandido. Universidade Velha- UVV. Vila Velha- ES. p. 40. 2013.

STEFANINI, A.; ANDREANI, D. I. K.; SIMONATO, L. E.; AURELIANO, P. M. C.; NAVARRO, R. S. Avaliação dos efeitos biológicos ozônio diluído em água na reparação de feridas dérmicas e de mucosa bucal de ratos. EPG INIC (Encontro de Pós Graduação e Iniciação Científica). 2013.

THOMASSIAN, A. Enfermidades dos cavalos. Afecções da pele. Ed. Varela. ed. 4ª. São Paulo. p. 27- 50. 2005.

TRAINA, A. A. Efeitos biológicos do ozônio diluído em água na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos. Tese de Doutorado. São Paulo. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo. 2008.

TRINDADE, L. C. T.; BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; SAMPAIO, C. P. P.; FARIAS, R. E.; PIERIN, R. J.; NETTO, M. C. Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental. Rev. Col. Bras Cir, v. 37, n. 5. p. 358-363. 2010.

VIEIRA, R. C.; BOMBARDIERE, E.; OLIVEIRA, J. L.; JÚNIOR, R. S, L.; BRITO, L. A. B. Influência do óleo de *Copaifera langsdorffii* no reparo de ferida cirúrgica em presença de corpo estranho. Pesq. Vet. Bras, v.28, n. 8, p. 358-366. 2008.

YAMAGUCHI, M. H.; GARCIA, R. F. Óleo de Copaíba e Suas Propriedades Medicinais: Revisão Bibliográfica. Revista Saúde e Pesquisa, v. 5, n. 1, p. 137-146, jan/abr. 2012.

## 5. TRABALHO CIENTIFICO

O artigo científico foi confeccionado seguindo as Instruções aos Autores estabelecida pela Revista Semina: Ciências Agrárias, obtido no site [www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio](http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio).

**Uso tópico da pomada a base de óleo de copaíba (Copaifera langsdorffii desf.) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos**

**Topical use of copaiba oil ointment base (Copaifera enjoy a complimentary langsdorffii . ) Pure ozonated in wounds experimentally induced in rats**

**ABSTRACT.** - Sueli M. Silva., Vinicius R. C. Souza., Clarisse S. Coelho., Maria A. Silva. 2015. [Topical use of copaiba oil ointment base (Copaifera enjoy a complimentary langsdorffii.) Pure ozonated in wounds experimentally induced in rats]. Uso tópico da pomada a base de óleo de copaíba (Copaifera langsdorffii desf.) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos. Revista Semina: Ciências Agrárias. Programa de Mestrado em Ciência Animal, Universidade Vila Velha, Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Vila Velha, ES 291020770, Brazil. E-mail: clarisse.coelho@uvv.br

This study aimed to investigate the effects of topical use of Copaiba oil (Copaifera enjoy a complimentary langsdorffii.) Pure ozonated in the treatment of wounds experimentally induced in rats, seeking new therapeutic options in that species. For such, they were used 22 Wistar rats (Rattus norvegicus), healthy, adult male, weighing between 300-500 grams. They were considered fit after scrutiny involving the clinical evaluation (without skin diseases) and distributed into three experimental groups, in which were surgically induced four wounds in the lower back of 04 mm each. The lesions were treated daily with pure ointment - placebo (control; GC) of pure copaiba oil (GCP) and oil ozonated copaíba (GCO). Macroscopic evaluation and the wound area measurement and histopathologic evaluation were made in the day of surgery and 3, 7, 14 and 21 days, being also registered the time to complete

wound healing. There was a degree of contraction of 70.20%, 77.52% and 67.91% respectively for CG, COG and GCP mainly on the 14th day. In conclusion from the macroscopic and histopathological analyzes that the copaiba oil and the oil copaiba ozonated had a significant contribution in the tissue repair process in mice used.

**INDEX-TERMS:** Copaifera, healing process, rats, wounds, ozone therapy.

Recebido em .....

<sup>2</sup> Aceito para publicação em .....

<sup>3</sup> Programa de Mestrado em Ciência Animal, Universidade Vila Velha (UVV-ES).

Programa de Mestrado em Ciência Animal, Universidade Vila Velha (UVV-ES). Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Vila Velha, ES 291020770, Brasil. \* Autor para correspondência: [clarisse.coelho@uvv.br](mailto:clarisse.coelho@uvv.br)

**RESUMO:** Esse estudo objetivou investigar os efeitos do uso tópico do óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* desf.) puro e ozonizado no tratamento de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos, visando novas alternativas terapêuticas na referida espécie. Para tal, foram usados 22 ratos da linhagem Wistar (*Ratus norvergicus*), hígidos, machos, adultos, pesando entre 300-500 gramas. Foram considerados aptos após minucioso exame que envolveu a avaliação clínica (sem dermatopatias) e distribuídos em três grupos experimentais, nos quais foram induzidas cirurgicamente quatro feridas cutâneas na região lombar de 04 mm cada. As lesões foram tratadas diariamente com pomada pura - placebo (controle; GC), óleo de copaíba puro (GCP) e óleo de copaíba ozonizado (GCO). Avaliação macroscópica e mensuração de área da ferida e avaliação histopatológica foram feitos nos dia da cirurgia e com 3, 7, 14 e 21 dias, sendo registrado também o tempo até a cicatrização total das feridas. Observou-se um grau de contração de 70,20%, 77,52% e 67,91% respectivamente, para os grupos GC, GCP e GCO principalmente no 14º dia. Concluindo a partir das análises macroscópica e histopatológica que o óleo de copaíba e o óleo de copaíba ozonizado tiveram

contribuição de forma significativa no processo de reparação tecidual nos ratos usados.

**TERMOS DE INDEXAÇÃO:** Copaíba, cicatrização, ratos, feridas, oxigênio/ozonioterapia.

## 5. 1 INTRODUÇÃO

A cicatrização constitui um conjunto dinâmico de alterações teciduais importantes na manutenção da integridade do organismo, que envolve inflamação, quimiotaxia, proliferação celular, diferenciação e remodelação. Surge como resposta tecidual às lesões, sejam induzidas por traumatismo ou por procedimentos cirúrgicos, constituindo-se de componente necessário ao processo de reparação por proporcionar mecanismos pelos quais o tecido lesado é preparado para a reconstrução (GARROS et al., 2006).

Vários estudos são realizados com o objetivo de comprovar a eficácia de óleos de origem vegetal e fitoterápicos na cicatrização de feridas em humanos e diversas espécies animais, sendo possível destacar as pesquisas com óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) puro e ozonizado; o extrato de *Passiflora edulis* (GARROS et al., 2006), a administração tópica da cana de açúcar (MONTEIRO et al., 2007); sementes de jaqueira (FILHO et al., 2007); gel de babosa (SOUSA et al., 2013); alecrim do campo (PASINI et al., 2013); Tal fato comprova que a busca por tratamentos alternativos das feridas cutâneas tem sido intensificada nos últimos anos (MONTEIRO et al., 2007).

O óleo de copaíba, extraído de árvores do gênero *Copaifera*, da família Fabaceae Caesalpinioideae, é uma substância que tem assumido grande importância na medicina natural brasileira. O mesmo possui a capacidade de reduzir o tempo de reparação tecidual em feridas cutâneas em ratos, reduzir a formação de tecido de granulação, além de possuir propriedades antiinflamatórias e analgésicas (ESTEVÃO et al., 2009).

Diversos relatos e pesquisas realizados com o óleo de copaíba buscaram comprovar suas substâncias como poder anti-inflamatório, bactericida e até

antitumoral (MONTES et al., 2009), Pieri et al. (2009) estudou o óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. Oliveira et al. (2007) avaliaram as espécies vegetais indicadas na odontologia e observaram que a fitoterapia proporciona alternativas de tratamento para afecções odontológicas e que as espécies mais citadas nas bibliografias são a *Punica granatum* L., *Althaea officinalis* L., *Salvia officinalis* L., *Calendula officinalis* L., *Malva sylvestris* L e *Plantago major* L. Neto et al. (2005) fizeram análise comparativa entre o óleo resina de copaíba e o digluconato de clorexidina no processo de cicatrização tecidual. Em termos terapêuticos, além de ser consumido na qualidade de componente de produtos, tais como pomadas e xaropes, também muito consumido in natura, por administração oral ou aplicação tópica.

A associação desses óleos com outros elementos como alternativa para acelerar a cicatrização, tem gerado uma intensa busca através de pesquisas, tais como, a aplicação de ozônio associado. Oliveira (2007), na busca por evidências científicas sobre os benefícios desta aplicação, realizou revisão sistemática da literatura e levantamento bibliográfico de estudos primários sobre a temática do ozônio em feridas, o que permitiu concluir que o ozônio poderia ser uma importante opção de tratamento.

Lucena et al. (2015) fizeram uma avaliação morfométrica do efeito do extrato hidroalcoólico da *mimosa tenuiflora* no processo de cicatrização de feridas cutâneas experimentais em camundongos. Aos 14 dias, as feridas que receberam tintura, exibiram significativa redução, apresentando um percentual de contração de 100%. O extrato hidroalcoólico da *Mimosa tenuiflora* beneficiou a cicatrização de feridas em camundongos, apresentando maiores efeitos na fase de remodelação.

Sant'Ana et al. (2012) avaliaram sobre os efeitos terapêuticos do óleo de andiroba puro e óleo de andiroba ozonizado na cicatrização de feridas cutâneas em ratos wistar e observaram que todas as feridas mostraram uma redução significativa na área afetada ( $p < 0,001$ ), sem diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os tratamentos propostos.

No experimento realizado por Araújo et al. (2013), onde estudou os efeitos do uso tópico do ozônio veiculado em solução fisiológica em feridas cutâneas de equinos. A avaliação macroscópica revelou perda de mobilidade da ferida já no 3º

dia de avaliação no grupo tratado (GO), com maior aderência da borda de transição do tecido subcutâneo.

O presente trabalho teve por finalidade avaliar os efeitos do uso tópico do óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) puro e ozonizado no tratamento de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos, na busca de novas alternativas terapêuticas, no processo de cicatrização da pele.

## 5. 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto de pesquisa teve aprovação da Comissão de Ética, Bioética e Bem-estar Animal (CEUA - UVV-ES), sendo registrado sob o número 4814/2014. O experimento foi realizado no laboratório de patologia animal da Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF). Foram usados vinte e dois ratos, machos, da linhagem Wistar (*Ratus norvegicus*), hípidos. Os animais pesavam entre 300-500 gramas, idade de 06 meses, considerados aptos após minucioso exame que envolveu a avaliação clínica (sem dermatopatias). Foram mantidos em caixas de polipropileno com cama de maravalha, acomodados de 3 a 5 animais, recebendo limpeza diária. Administrou-se alimentação apropriada com ração (Purina Labina) e água ad libitum. O ambiente manteve temperatura e umidade controladas e um fotoperíodo de 12 horas.

O óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) foi adquirido da região do Alto de Trombetas, comunidade da Tapagem, Oriximiná - Pará. Para ozonização de 100 mL de óleo de copaíba, foi utilizado um equipamento gerador de ozônio (Ozone & Life, modelo O&L3.0RM®). Para o processo de ozonização do óleo foram utilizadas as seguintes condições: fluxo de O<sub>2</sub> de 1,0 L/min e a concentração de ozônio de 25,0 mg-O<sub>3</sub>/L, durante um tempo de 5 minutos. As pomadas testes (com óleo de copaíba – GCP e com óleo de copaíba ozonizada – GCO) e placebo (GC) foram manipulados no laboratório de Produção Farmacêutica da UVV. As pomadas testes foram obtidas a partir da incorporação em gel de natrozol a 1,0% (peso/peso) de óleo de copaíba e óleo de copaíba ozonizado, utilizando solução tween 80 a 0,5% como tensoativo. O produto final foi armazenado em bisnagas de alumínio opacas, revestidas internamente por superfície plástica, fechadas com tampa rosqueável. Os

conservantes utilizados foram solução de parabenos e ácido sórbico (ALLEN et al., 2005). A preparação do placebo (GC) seguiu rigorosamente os mesmos passos da preparação e acondicionamento da pomada teste. Os geles receberam códigos que identificaram a concentração de 1,0%, bem como o placebo.

Os ratos foram submetidos a jejum alimentar de oito horas, com livre acesso à água. A sedação foi realizada com Cloridrato de Xilazina a 2% (1,0 mg/Kg, IM), seguida da indução e manutenção com Cetamina (30,0 mg/Kg, IM), conforme descrito por Magalhães et al. (2008). Após a tricotomia do dorso e antissepsia com polivinilpirrolidona iodo a 1% (PVP-I), foram realizadas 4 feridas no dorso de cada animal usando um punch de 6 mm. A pele foi incisada removendo o fragmento circular constituído de pele de 04 mm de diâmetro. A ferida foi protegida com uma bandagem de gaze estéril e esparadrapo. Após o procedimento cada animal recebeu uma injeção intraperitoneal do analgésico morfina na dose de 10 mg/kg e foram monitorados por 12 horas quanto à evolução das lesões e do estado geral.

Os animais foram aleatoriamente selecionados para compor três grupos (grupo controle (n=7), GC, com pomada sem princípio ativo; grupo (n=8), pomada a base de óleo de copaíba GCP, grupo tratado (n=7), GCO, com pomada a base de óleo de copaíba ozonizado). Para tal, os animais receberam identificação e um sorteio foi realizado para composição dos grupos. O início do tratamento ocorreu 12 horas após a indução cirúrgica das lesões e foi mantido diariamente até a cicatrização total das feridas. Inicialmente foi feita a limpeza das mesmas com gaze embebida em solução isotônica de cloreto de sódio (NaCl a 0,9%). Em seguida, foi feita aplicação dos tratamentos supracitados com auxílio de gaze nas feridas.

Diariamente, os animais foram avaliados quanto ao estado geral, presença de lesões, frequência de defecação e micção, presença de apetite e avaliação da ferida cirúrgica.

As feridas foram submetidas a avaliações macroscópicas e microscópicas (histopatológicas). A avaliação macroscópica incluiu observação da presença de edema, hiperemia, exsudação, tecido de granulação e crostas, mensuração de área (usando paquímetro universal marca Vonder®), para determinação da área da ferida e os seus aspectos macroscópicos, foi realizado o registro fotográfico digital da ferida de todos os animais dos grupos experimentais no pós cirúrgico e nos dias de

eutanásia ( 0, 3, 7, 14 e 21 dias após e registro fotográfico). A fotografia foi efetuada com uma câmera digital, marca Sony, modelo Cyber-Shot DSC-H9, 16,2 mega, posicionada à distância padronizada de cerca de 30 cm para obtenção de um bom foco, conforme descrito por Magalhães et al. (2008). Tais avaliações foram realizadas nos momentos 0 (logo após o procedimento cirúrgico) e após 3, 7, 14 e 21 dias.

As medidas obtidas na mensuração foram usadas para estimar a área das feridas, conforme orientado por Prata et al. (1988) e Magalhães et al. (2008), usando a seguinte equação:

$A = \pi \times R \times r$ , onde A representa a área, R representa o eixo maior e r representa o eixo menor.

O grau de contração das feridas foi calculado por equação proposta por Ramsey et al. (1995):

Porcentagem de contração =  $100 \times (F0 - FA) / F0$ , onde F0 representa a área original da ferida e FA representa a área no momento da avaliação, feita com 14 dias.

A avaliação histológica foi feita sem o conhecimento do tratamento que o animal recebia, para evitar a indução de resultados (WENDT., 2005). O fragmento biopsiado compreendeu os limites da ferida e tecido íntegro, usando punch de 6 mm. Após a retirada, os fragmentos foram imersos em frascos contendo formol a 10%, onde permaneceram por 12 horas, identificados com o dia da retirada, o número do animal, sendo encaminhados ao laboratório de Patologia Veterinária da UENF. As peças histológicas foram processadas e feitos os cortes em parafina na espessura de 4  $\mu$ m com auxílio de um micrótomo (LEICA RM 2125 RT; Leica Licrosystems). Posteriormente, os mesmos foram corados com Hematoxilina Eosina (HE), sendo observados em microscopia óptica nos aumentos de 100x e 400x (Olympus DX51, Olympus Após o período de 3, 7, 14 e 21 dias de tratamento, os animais foram eutanasiados, de acordo com os princípios éticos adequados para a dissecação das amostras que foram submetidas à análise. Para a eutanásia, os animais receberam a aplicação via intracardíaca de anestésico Tiopental Sódico, na dose de 0,05

mL/100 g. Após 5 minutos, foi realizada a aplicação do cloreto de potássio 19,1%, via intracardiaca com dose única de 0,4 mL/100 g.

Logo após a eutanásia dos animais, a peça cirúrgica foi retirada sendo constituída da cicatriz ou lesão cutânea, com margem de 1 cm de pele em torno da lesão, com profundidade até a musculatura dorsal do animal. Foram coletados amostras de fígado, baço, pulmão e pele para avaliação microscópica.

A análise dos resultados foi realizada utilizando-se o programa estatístico computadorizado GraphPad InStat (versão 3.0). Devido à distribuição gaussiana dos dados registrados, os dados foram avaliados através de testes paramétricos (análise de variância – ANOVA), seguido da comparação entre médias (teste de Tukey) com nível de significância de 5%. Nessas análises, levou-se em consideração a influência dos tratamentos sobre o processo de cicatrização.

### 5. 3 RESULTADOS

Os animais foram avaliados diariamente durante todo o período do experimento e não demonstraram quaisquer alterações na avaliação clínica geral. Na lâmina foram analisadas a presença de células predominantes na reação inflamatória (infiltrado de células polimorfonucleares - PMN), formação de tecido de granulação, neovascularização e fibrose.

No Quadro 1 estão apresentados os valores médios e desvios-padrão das áreas das feridas lombares até o 14<sup>o</sup> dia de avaliação, onde é possível observar a redução significativa da área da ferida para todos os grupos estudados ( $p < 0,0001$ ).

**Quadro 1.** Valores médios e desvios-padrão das áreas das feridas lombares experimentalmente induzidas em ratos tratadas com pomada sem óleo (GC), pomada a base de óleo de copaíba (GCP) e pomada a base de óleo de copaíba ozonizado (GCO).

	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 03</b>	<b>Dia 07</b>	<b>Dia 14</b>	<b>P</b>
<b>GC (n=7)</b>	113,04±0,00a	127,38±35,05aA	77,52±24,46b	33,69±9,36c	<0,0001
<b>GCP (n=8)</b>	113,04±0,00a	95,50±29,05aB	65,05±27,24b	36,28±25,09c	<0,0001

---

**GCO (n=7)** 113,04 $\square$ 0,00a 92,01 $\square$ 29,02bB 60,44 $\square$ 22,18c 25,41 $\square$ 8,08d <0,0001

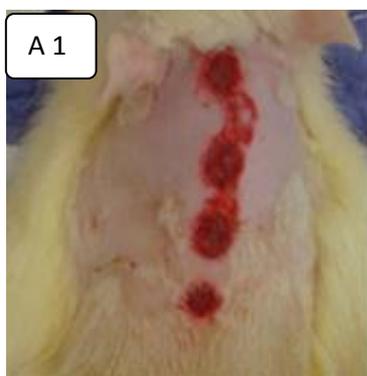
---

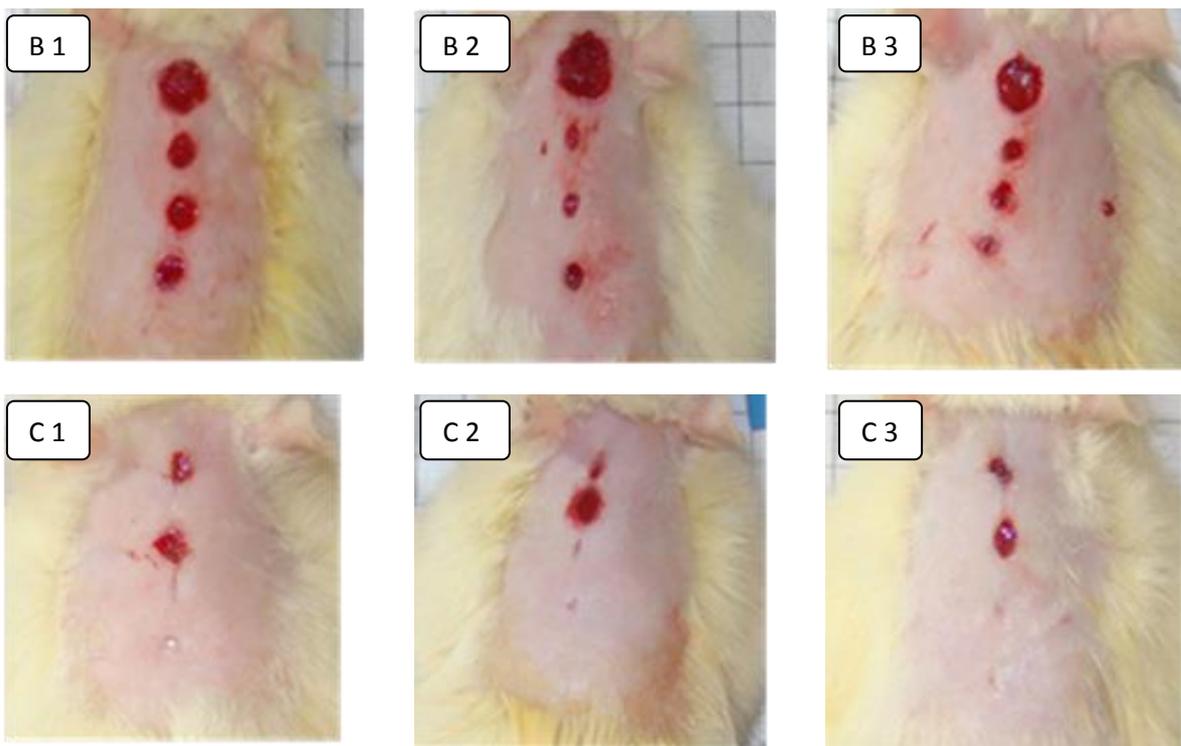
\* Letras minúsculas diferentes na mesma linha denotam diferença significativa entre as médias ( $p < 0,05$ ) obtido pelo teste de Tukey. / Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna denotam diferença significativa entre as médias ( $p < 0,05$ ) obtido pelo teste de Tukey.

Na comparação entre os momentos para os diferentes tratamentos, houve diferença significativa na área das feridas somente no dia 3 da avaliação ( $p < 0,0001$ ), onde é possível constatar um aumento da área do grupo controle (GC). Nos demais momentos não houve diferença significativa ( $p = 0,0769$  no dia 7;  $p = 0,1974$  para o dia 14). O grau de contração registrado nas feridas foi de 70,20%, 77,52% e 67,91% respectivamente, para os grupos GC, GCP e GCO no 14º dia. No 21º dia, não havia mais ferida em nenhum grupo experimental.

Não foram observados sinais de autoagressão ou de mordedura de animais sobre a área cruenta. A manipulação dos animais foi a mesma em ambos os grupos, não produzindo estresse que interferisse no processo de cicatrização, assemelhando-se ao registrado por Martins et al. (2006).

Na avaliação macroscópica (**Figura 01**) pudemos observar mudanças significativas entre o 3º e 7º dia de tratamento das feridas, em especial entre os grupos GCO e GCP, o grupo GCP já demonstrava um processo de regeneração, apresentando a pele da ferida de cor clara e limpa enquanto o grupo GCO ainda mostrava a pele rosada. Do 7º dia para o 14º não houve diferenças entre os grupos GCO e GCP nos quais já não haviam feridas e nem tecidos de granulação. Entretanto no grupo GC ainda havia uma casca da ferida em regeneração.

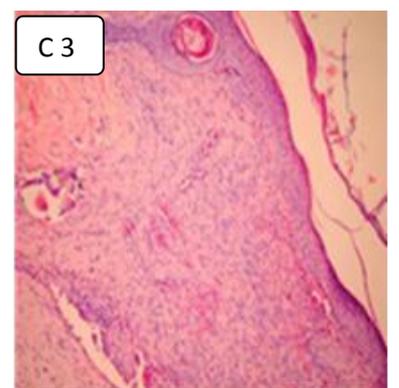
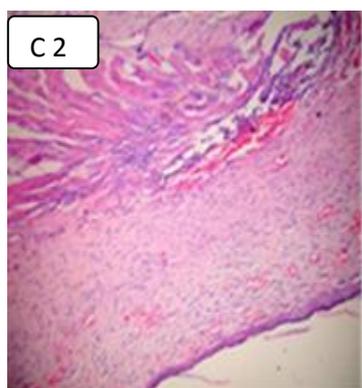
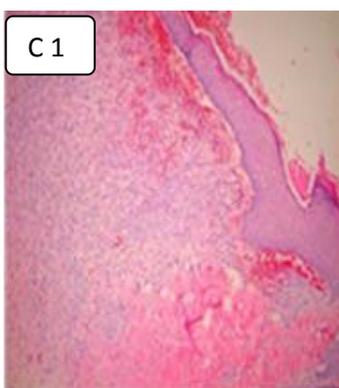
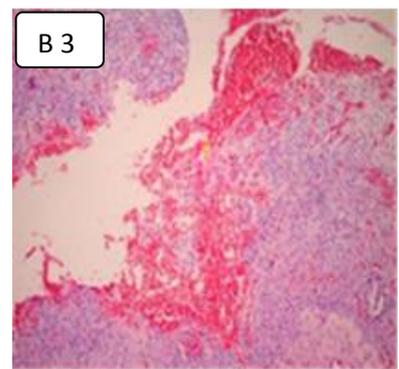
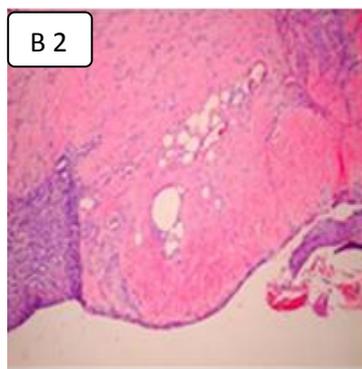
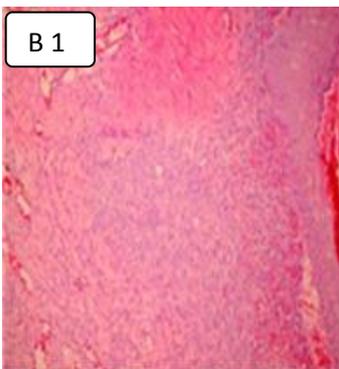
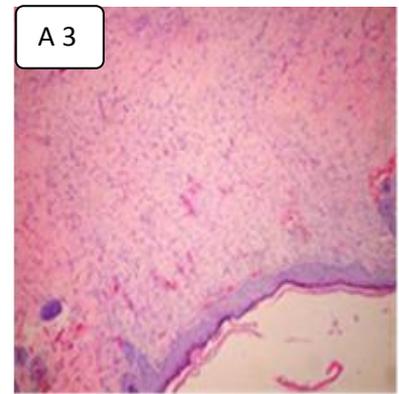
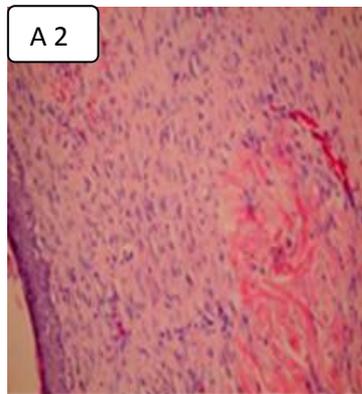
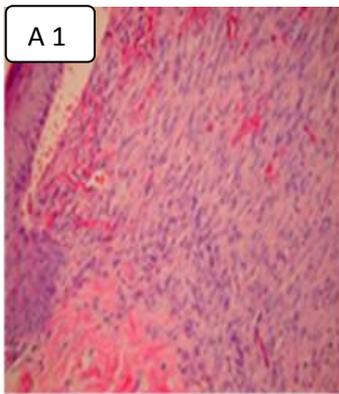




**Fig. 1.** Registro fotográfico das avaliações macroscópicas das feridas cutâneas lombares experimentalmente induzidas em ratos e tratadas com óleo de copaíba ozonizado (GCO) – 1, com pomada pura (GC) – 2 pomada com óleo de copaíba (GCP) nos dias – 3, – pomada com óleo de copaíba ozonizado (GCO). Nos momentos 1 (dia 3); 2 (dia 7), 3 (dia 14). Destaca-se a epitelização, a intensidade da reação inflamatória e da formação de tecido de granulação em e GC (3) nas 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> feridas no 14<sup>o</sup> dia de tratamento e GCP (2) nas 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> ferida. No GCO momento 3 e o processo de cicatrização avançada em GCO (3) no momento 3, com 14 dias de tratamento.

Na fase de fibroplasia que geralmente se inicia 48 horas após a lesão, surgem os fibroblastos que se multiplicam e produzem componentes do tecido conjuntivo, tais como a substância fundamental e o colágeno. Também se observam a proliferação de células conhecidas como miofibroblastos que possuem semelhança morfológica com os fibroblastos, mas que, por conter uma quantidade aumentada de filamentos de actina e de miosina, possui atividade contrátil, participando assim da redução do tamanho das feridas após as lesões.

Na avaliação histopatológica (**Figura 02,**) no dia 07 (2º) dia de tratamento do GC observou-se distúrbio vascular, edema, área morta, escassas células inflamatórias e epitelização incompleta, diferentemente do grupo com óleo de copaíba ozonizado, no qual observou perfeita reepitelização, fibrose do derma superior e tecido vitalizado. No (14º) dia de avaliação pode-se observar uma maior diferença entre os grupos testados, ou seja, GCP e GCO, pois neste momento, as feridas do GCP apresentaram fibrose do derma com retração, reepitelização perfeita, reparação perfeita, regeneração epidérmica, epiderme mais espessa (caranculas) e congestão leve. No grupo GCO observou-se epiderme espessa, reepitelização mais pronunciada, fibrose do derma superior e profundo, reepitelização perfeita, reparação modelada e perfeita.



**Fig. 2.** Registro fotográfico das avaliações microscópicas das feridas cutâneas lombares experimentalmente induzidas em ratos e tratadas com óleo de copaíba ozonizado (GCO) – 1, com pomada pura (GC) – 2 pomada com óleo de copaíba (GCP) – 3, – pomada com óleo de copaíba ozonizado (GCO). No GC, no momento 2 (A2), pode ser observado reepitelização incompleta, porém com grande quantidade de colágeno (seta azul). No momento 1 (B1) do GCP podemos observar também uma cicatrização perfeita, porém com retração do derma e grande quantidade de colágeno (seta amarela). Destaca-se no GCO, momento 1 (C1) pode ser observado áreas de epitelização completa, perfeita reepitelização, sem retração do derma (seta vermelha). No GCO, no momento 2 (C 2) podemos observar mais congestão e mais hemorragia (seta azul). No grupo GCO no momento 3 (C 3) podemos observar uma epiderme com espessura regular (seta branca). (Objetiva de 10X).

No 21º de tratamento a avaliação histopatológica dos três grupos apresentaram perfeita reepitelização, sem retração do derma, demonstrando assim sinais satisfatórios de cicatrização.

Após a eutanásia dos animais, foi retirada peça cirúrgica constituída da cicatriz ou lesão cutânea, com margem de 1 cm de pele em torno da lesão, com profundidade até a musculatura dorsal do animal. Foram coletados amostras de fígado, baço, pulmão e pele para avaliação microscópica.

#### **5. 4 DISCUSSÃO**

Esse estudo consiste na apresentação de uma pesquisa de Mestrado que objetivou investigar os efeitos do uso tópico do óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) ozonizado no tratamento de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos, visando novas alternativas terapêuticas na referida espécie.

Compreende-se que essa discussão ganha relevância mediante o fato de que, na atualidade, existe uma incessante busca de formas complementares de tratamento economicamente eficientes e viáveis. Isto porque, como bem apontam

Wouk et al. (1998), as lesões de pele, particularmente as feridas, possuem grande importância clínica em função da alta frequência com que ocorrem, da morbidade, da proliferação bacteriana e, também, do alto custo do tratamento face a demora dos mesmos quando para obtenção de uma cicatrização por segunda intenção.

De acordo com Mawaki et al. (2007), quando se pretende realizar um estudo com animais utilizando o modelo experimental de lesões cutâneas, uma das primeiras decisões a serem tomadas é a forma da ferida, realizando desenhos circulares, quadrados ou, simplesmente, incisões cirúrgicas. A escolha do tamanho das feridas foi baseada em trabalhos realizados de forma semelhante, como reportado por Martins et al. (2003).

Quando se deseja uma cicatrização mais lenta, com formação de maior quantidade de tecido de granulação, conhecida como união secundária ou por segunda intenção, as lesões quadradas ou circulares são mais sugeridas. Portanto, nesse estudo foram realizadas feridas circulares, conforme sugerido por Mawaki et al (2007).

Escolheu-se o rato da linhagem Wistar (*Ratus norvegicus*) para este estudo, devido à facilidade de aquisição, manuseio, acomodação, resistência à agressão cirúrgica e a baixa mortalidade apresentada nos processos infecciosos. Utilizaram-se animais adultos machos para evitar a interferência das variações hormonais do ciclo menstrual das fêmeas que poderiam interferir no mecanismo de reparação tecidual, conforme o estudo de Sérvio et al. (2011).

Semelhante da técnica operatória utilizada por Matias et al. (2006), a ferida foi realizada no dorso dos animais para que não houvesse interferência dele no mecanismo de cicatrização. A ferida foi estudada por observações macro e microscópicas nos dias considerados mais significantes para o estudo do processo de reparação tecidual da pele de ratos. Os animais foram avaliados diariamente quanto ao estado geral, presença de lesões, frequência de defecação e micção, presença de apetite e avaliação da ferida cirúrgica.

Nesses mesmos animais, as lesões lombares foram destinadas a biópsias realizadas nos momentos 0 (logo após o procedimento cirúrgico) e com 3, 7, 14 e 21 dias após. Para não haver influência das biópsias sobre a mensuração de área,

cada ferida foi biopsiada em um momento, assim discriminados: ferida 1 no dia 3, ferida 2 no dia 7, ferida 3 no dia 14 e ferida 4 no dia 21. Após a realização da biópsia, as feridas continuavam em tratamento, mas sua área não era mais avaliada. Para tal, os animais receberam o mesmo protocolo feito na indução das feridas.

O acompanhamento clínico dos animais foi realizado até o fechamento total das feridas. Esses períodos foram ligeiramente superiores ao descrito por Barroso et al. (2010), que citaram período de 14 dias para cicatrização de pele por segunda intenção em ovinos, semelhante ao descrito por Salgado et al. (2007) que reportaram 21-23 dias nas feridas tratadas com enxerto de pele parcial, e Paim et al. (2003) que citaram 20 dias para a cicatrização de enxerto autólogo de pele em malha, na reparação de feridas carpometacarpianas de cães.

A avaliação macroscópica também foi realizada diariamente até a cicatrização completa e a mensuração do halo das lesões a cada 7 dias, concluindo que a retração centrípeta foi beneficiada nos quatorze primeiros dias, e que a avaliação histológica é uma técnica aperfeiçoada e bem estabelecida para a análise do processo de cicatrização. As lesões foram analisadas por avaliação de sangramento, exsudação, secreções, formação e adesão das crostas, epitelização junto às bordas, edemas e a formação de tecido de granulação, conforme descrito por Linardi (2012) e Martins et al. (2003). Todas as amostras enviadas para a Patologia foram coletadas com a ferida no centro. Na terceira semana quase todas as feridas encontravam-se no mesmo estágio cicatricial, ou seja, na fase de maturação.

A aplicação tópica do óleo de copaíba puro e óleo de copaíba ozonizado sobre o leito de ferida favoreceu o processo de multiplicação do tecido de granulação, permitindo o avanço do mesmo em direção ao centro da ferida, colaborando para o processo cicatricial da lesão. Em relação à extensão da ferida, a aplicação tópica do produto contribuiu para a recuperação da tonicidade muscular, com aumento da perfusão sanguínea sobre a área onde foi aplicada. Além disso, o óleo atua eficientemente no restabelecimento das funções das membranas e mucosas, modificando as secreções e facilitando a cicatrização mostrando tecido conectivo bem formado e rico em fibras colágenas e ordenadas, semelhante ao reportado por Petroianu et al. (2001).

A escolha dos dias 7, 14, e 21 do pós-operatório foi baseada no trabalho de Miranda (2001), que não observou alterações em relação a outros dias referidos por alguns pesquisadores. Na literatura, encontram-se trabalhos em que os períodos de análise de cicatrização variam de três a 21 dias. Nesse estudo, foram escolhidos os períodos de 7, 14 e 21 dias, porque entre o 3º e o 7º as fases do processo não são muito diferentes e, no 21º dia, já existe cicatrização de ferida cirúrgica, podendo permitir comparação fiel. O mesmo observou que no dia 21 já havia um completo fechamento da ferida, o que tornou desnecessário o registro da área da lesão após esse período, conforme foi observado no presente experimento. Microscopicamente, verificou-se o efeito significativo positivo na cicatrização do grupo experimento em relação ao controle no 7 e 14 dias, no que diz respeito à reepitelização da ferida cirúrgica.

Como reportado por Monteiro et al. (2007), no estudo sobre cana-de-açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção, onde no 7º dia de tratamento, os mesmos observaram presença de escassas células inflamatórias, piócitos, fibroblastos, necrose e áreas hemorrágicas no GC. Na presente pesquisa tais achados foram observados no 3º dia de tratamento. No 21º dia de tratamento observamos completa reepitelização nos 03 grupos tratados, diferentemente dos mesmos autores que observaram apenas no 28º dia que todas as feridas do estudo estavam reepitelizadas. De fato, observou-se no estudo sobre cana-de-açúcar no tratamento de feridas, que o tecido de granulação demonstrou crescimento na fase inicial da reepitelização e que as feridas evoluíram sem intercorrências, demonstrando um tempo cicatricial menor.

Semelhante ao protocolo feito por Trindade et al. (2010), usando o metronidazol na dose de 50mg/kg/dia, em uso tópico, observou-se que as feridas dos grupos diminuíram sua área de modo significante com o evoluir do tempo. Porém, quando os grupos foram comparados entre si não houve diferença em nenhum dos momentos, demonstrando a contração da ferida com cicatrização por segunda intenção, repetindo outros resultados, apesar de as vias de administração não serem as mesmas.

Amorim et al. (2006) fizeram uso do extrato aquoso do mesocarpo de *Orbignya phalerata* (Babaçu) em feridas cutâneas de ratos e sugeriram que o mesmo contribui

positivamente para o processo de cicatrização. Aqui, nesse trabalho, observou-se também que o uso da pomada a base de óleo de copaíba puro e ozonizado não demonstrou nenhuma reação adversa e que apresentou uma leve atividade anti-inflamatória. Doses menores às utilizadas no presente estudo mostraram-se ineficazes.

Brito (1996) estudou os aspectos morfológicos e morfométricos do processo cicatricial de feridas cutâneas abertas em ratos tratadas com óleo de copaíba (*Copaifera reticulata*) e observou aumento da crosta da lesão, do tecido de granulação e do número de vasos sanguíneos, com diminuição do número de fibras colágenas.

No presente trabalho, observou-se o que não houve efeito significativo no processo de cicatrização, coincidindo com outros estudos da literatura, que também demonstram resultados semelhantes. Contudo, algumas questões podem ser levantadas para melhor caracterizar a ação cicatrizante e também melhorar seu efeito.

## **5. 5 CONCLUSÃO**

O uso tópico de pomada a base de óleo de copaíba pura e de pomada de óleo de copaíba ozonizada contribuíram de forma positiva no processo de cicatrização, tanto no nível macroscópico quanto no microscópico das feridas cutâneas em ratos, porém do 7º para o 14º dia de tratamento não houve diferença entre os grupos GCO e GCP e observou-se uma ação estimulante da cicatrização em feridas de pele com o uso da pomada a base de óleo de copaíba pura e da pomada de óleo de copaíba ozonizada e que os mesmos podem ser utilizados no tratamento tópico em várias espécies.

Apesar de ser um método acessível do ponto de vista econômico, não conduz a resultados inequívocos, contradizendo a conclusão dos autores, que o julgaram eficiente. Devido aos resultados encontrados neste trabalho, acredita-se que este método deve ser avaliado contemplando um número maior de amostras, antes de ser sugerido como método para controle de qualidade de óleos de copaíba.

Os resultados desse trabalho, ainda que baseados em uma amostragem pequena estimulam a realização de outros estudos que mostrem a atuação do óleo de copaíba puro e ozonizado no processo de cicatrização de feridas, observando a toxicidade tecidual e reação inflamatória. Novas vias de administração, como a utilização direta do gás, e concentrações diferentes de ozônio devem ser verificadas. Além disso, sua eficácia deve ser posta à prova em comparações com outras formas de tratamento.

## **6. AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem a UENF (Universidade Estadual do Norte Fluminense) pelo apoio pessoal e laboratorial e FAPES pelo apoio financeiro prestado.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, D. F. S.; JÚNIOR, F. C. C.; CABRAL, P. P. A. C.; JUNIOR, R. M. O.; REGO, A. C. M.; MEDEIROS, A. C. Efeitos da aplicação tópica do mel de melipona subnitida em feridas infectadas de ratos. Rev Col Bras Cir., v. 35, n. 3. p. 188- 193. 2008.

AMORIM, E.; MATIAS, J. E. F.; COELHO, J. C. U.; CAMPOS, A. C. L.; JUNIOR, H. J. S.; TIMI, J. R. R.; ROCHA, L. C. A.; MOREIRA, A. T. R.; RISPOLI, D. Z.; FERREIRA, L. M. Efeito do uso tópico do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (Babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas - estudo controlado em ratos. Acta Cirúrgica Brasileira., v. 21, n. 2, p. 67-76. 2006.

ARAÚJO, A. L. Efeitos do uso tópico do óleo de andiroba puro e ozonizado em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em equinos. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Vila Velha. 2014.

BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; ALCANTARA, E. M.; DALLAGNOL, J. C.; YOSHIZUMI, K. O.; TORRES, L. F. B.; SOLDATELLI, BORSATO K. S. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. Rev Col Bras Cir., v. 33, n. 2. 2006.

BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. Medical Gas Research., v. 1, n. 6. 2011.

BRAZ, C. E. C.; CUNHA, P. S.; NUNES, R. D.; DENISE, S.; HERRERA, S. C.; JÚNIOR, D. S. S. CARLOTTO, H. S. Aplicação de aparelho de alta frequência e do vapor de ozônio no fungo *malassezia* spp. Revista Amazônia Science & Health., v. 2, n. 2, p. 29-34. 2014.

COELHO, C. S.; GAMA, J. A. N.; OLIVEIRA, JUNIOR L. A.T.; SOUZA, V. R. C.; ENDRINGER, D., C.; LENZ, D. 2012. Use of extracts of sunflower-seed oil

(*Helianthus annuus* L.) for the treatment of cutaneous injuries in equine metatarsus: a case report. *Rev. Bras. Pl. Med.*, v. 14, n.1, p. 125-129. 2012.

ESTEVIÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J. P. M.; SCOGNAMILLO-SZABÓ M V. R.; EVÊNCIO, L. B.; GUIMARÃES, E. C.; CÂMARA, C. A. G.; NETO. L. E. Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de copaíba. *Pesq. agropec. Bras.*, v. 44, n.4, p.406-412, abr. 2009.

FERREIRA, S.; MARIANO, R. C.; JÚNIOR, I. R. G.; PELLIZER, E. P. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Revista Odontológica de Araçatuba.*, v. 34, n.1, p. 36-38. 2013.

FILHO, V. R. N. L., BATISTA, M. C. S., VERÇOSA, B. L. A., SILVA, S. M. M., MACHADO, A.S. F., BONFIM, J. M., BRANDÃO, A. A. C., SOUSA, J. B. B. Avaliação do uso de pomada à base de sementes de jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam) na terapêutica tópica de feridas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.*, v. 28, n. 3, 2007.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M.; TENÓRIO, S. B.; TORRES, O. J.M.; AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A. C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cirúrgica Brasileira.*, v. 21, n. 3, p. 66- 75. 2006.

LAKE, J. C.; FELBERG, S.; MALAVAZZI, G. R.; GOULART, D. A.; DANTAS, M. C. N.; DANTAS, P. E. C. Efeito terapêutico da aplicação intraocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. *Arq Bras Oftalmol.*, v. 67, n. 4, p. 575-579. 2004.

LINARDI, J. L. Avaliação da cicatrização de feridas cutâneas induzidas em teiús (*tupinambis merianae*) tratadas com policresuleno, tintura de iodo, clorexidine e enxerto Autólogo. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, São Paulo. 2012.

LUCENA, A. R. F.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, V. G.; MOREIRA, R. F.; SILVA, A. V. N.; SILVA, F. M. F. Avaliação morfológica do efeito do extrato hidroalcoólico da mimosa tenuiflora no processo de cicatrização de feridas cutâneas experimentais. file:///C:/Users/Nena/Downloads/anais\_conbravet\_2013.pdf. Acesso em 18 de Janeiro de 2015.

MAGALHÃES, M. S. F.; FECHINE, F. V.; MACEDO, R. N.; MONTEIRO, D. L. S.; OLIVEIRA, C. C.; BRITO, G. A. C.; MORAES, M. E. A. & MORAES, M. O. Effect of a combination of medium chain triglycerides, linoleic acid, soy lecithin and vitamins A and E on wound healing in rats. Acta Cir. Bras., v. 23, p. 262-269. 2008.

MARTINS, N. L. P.; MALAFAIA, O.; FILHO, J. M. R.; HEIBEL, M.; BALDEZ, R. N.; VASCONCELOS, P. R. L.; MOREIRA, H.; MAZZA, M.; NUNES, P. A.; NASSIF, T. Z. W. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de orbignya phalerata (babaçu). Estudo controlado em ratos. Acta Cirúrgica Brasileira., v. 21, n. 3, p. 66-75. 2006.

MARTINS, P. S.; ALVES, A. L. G.; HUSSNI, C. A.; SEQUEIRA, J. L.; NICOLETTI, J. L. M.; THOMASSIAN, A. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em equinos. Archives of Veterinary Science., v. 8, n. 2, p.1-7, 2003.

MAWAKI, A.; NAKATANI, T.; SUGAMA, J.; KONYA, C. Relationship between the distribution of myofibroblasts, and stella and circular wound healing. Anatomical science internacional., v. 82, p. 147-155. 2007.

MONTEIRO, V. L. C.; COELHO, M. C. O. C.; CARRAZZONI, P. G.; MOTA, R. A.; MELO, F. A. D.; CARVALHO, E. C.; ANDRADE, L. S. S. Cana de açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção. Medicina Veterinária., v. 1, n.1, p. 1-08. 2007.

MONTES, L. V.; BROSEGHINI, L. P.; ANDREATTA, F. S.; SANT'ANNA, M. E. S.; VÍVIAN, M. NEVES V. M.; SILVA, A. G. Evidências para o uso da óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br>. Acesso em 18 de jan. de 2014. 15:29:14.

NETO, A. T. C.; ARRUDA, T. E. P.; ARRUDA, T. T. P.; PEREIRA, S. L. S.; TURATTI, E. Análise comparativa entre o óleo resina de copaíba e o digluconato de clorexidina no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. Revista de Odontologia da UNESP., v. 34, n. 2, p. 107-112. 2005.

NORONHA, L.; CHIN, E. W. K.; KIMURA, L. Y.; GRAF, R. Estudo morfométrico e morfológico da cicatrização após o laser erbium: Yag em tecidos cutâneos de ratos. Jornal brasileiro de patologia medicina laboratorial., v. 40, n. 1, p. 41- 8. 2004.

OLIVEIRA, F. Q.; GOBIRA, B.; GUIMARÃES, C.; BATISTA, J.; BARRETO, M.; SOUZA, M. Espécies vegetais indicadas na odontologia. Brazilian Journal of Pharmacognosy., v. 17, n. 3, p. 466-476. 2007.

OLIVEIRA, L. M. N. Utilização do ozônio através do aparelho de alta frequência no tratamento da úlcera por pressão. Revista Brasileira de Ciências da Saúde., v. 9, n. 30. 2011.

OLIVEIRA, S. T.; LEME, M. C.; PIPPI, N. L.; RAISER, A. G.; MANFRON, M. P. Formulações de confrei (*symphytum officinale* L) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. Uruguiana. Revista da FZVA., v. 7, n. 8, p. 65-74. 2001.

PAGANELA, J. C.; RIBAS, L. M.; SANTOS, C. A.; FEIJÓ, L. S.; CARLOS, E.W; NOGUEIRA, C. E. W.; FERNANDES, C. G. Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. Revista portuguesa ciências veterinárias. RPCV., v. 13, n.18, p. 569-572. 2009.

PAIM, C. B. V.; RAISER A. G.; GRAÇA, D. L. Enxerto autólogo de pele em malha, com espessura completa, na reparação de feridas carpometacarpianas de cães. Avaliação microscópica a irradiação laser AsGa. Bioscience jornal., v. 19, n. 3, p. 117-121. 2003.

PASINI, J. S.; RANOSKI, A. S.; AMARAL, B. P.; ALBERELLO, J. R.; FRITZEN, H. S.; MÜLLER, D. C. M. Uso de alecrim-do-campo no tratamento de feridas cirúrgicas. In: SALÃO DO CONHECIMENTO. Anais do relatório técnico científico., UNIJUI. 2013.

PETROIANU, A.; SILVA, A. A.; MELO, M. A. B.; VASCONCELLOS, L. S. Comparação entre cola biológica e sutura em cicatrização da pele. Minas Gerais. Rev. Col. Bras. Cir., v. 28, n. 4, p. 249-253. 2001.

PIERI, F.A.; MUSSI, M.C.; MOREIRA, M. A. S. Óleo de copaíba (*Copaifera sp.*): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v. 11, n. 4. p. 465-472, 2009.

PRATA, M. B.; HADDAD, C. M.; GOLDENBERG; S.; SIMÕES, M. J.; MOURA, L. A. R. & TRABULSI, L. R.. Uso tópico do açúcar em feridas cutâneas: estudo experimental em ratos. Acta Cir. Bras., v. 3, p. 43-48. 1988.

SALGADO, M. I.; PETROIANU, A.; BURGARELLI, G. L.; BARBOSA, A. J. A.; ALBERTI, L. R. Cicatrização conduzida e enxerto de pele parcial no tratamento de feridas. Rev Assoc Med Bras., v. 53, n. 1, p. 80-84. 2007.

SANT'ANA, G. C. S. F. Efeito terapêutico do óleo de andiroba ozonizado no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos da linhagem wistar. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Vila Velha. 2012.

SÉRVIO, L.; ARAÚJO, E. M. S.; NASCIMENTO, K. S.; COSTA, L. R. S.; MENDES, C. L. S.; FILHO, L. M. M. M.; SANTOS, A. L. S. P. MANOELA, I. Cicatrização de feridas com a utilização do extrato de *Chenopodium ambrosioides* (mastruz) e cobertura secundária estéril de gaze em ratos. ComScientiae Saúde, v. 10, n. 3, p. 441- 448. Universidade Nove de Julho. São Paulo. 2011.

SOARES, R. P.; ARAÚJO, A. L.; FLECHER, M. C.; SOUZA, V. R. C.; COELHO, C. S. Efeitos do uso tópico do ozônio veiculado em solução fisiológica em feridas cutâneas experimentalmente induzidas. International journal of ozone therapy., v. 12, n. 2. 2013.

SOUSA, M. K. M.; CAVALCANTE, S. P C.; SOUZA, C. I.; SILVA, L T R.; AMARAL, C. R. A.; COELHO, M. C. O. C. Produção do gel da babosa (*Aloe vera*) para cicatrização de feridas cutâneas de cães e gatos. In: XIII JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 2013, Recife, Anais: JEPEX. Recife. UFRPE. 2013.

TRINDADE, L. C. T.; BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; SAMPAIO, C. P. P.; FARIAS, R. E.; PIERIN, R. J.; NETTO, M. C. Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental. Rev. Col. Bras, v. 37, n. 5. p. 358-363. 2010.

WENDT, S. B. T. Comparação da eficácia da calêndula e do óleo de girassol na cicatrização por segunda intenção de feridas em pequenos animais. Dissertação (Mestrado Ciências Veterinárias)- Faculdade de Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Paraná. 2005.