

EFEITO CICATRICIAL DA ARNICA MONTANA EM FERIDAS INDUZIDAS EM RATOS WISTAR

(Cicatrical effect of arnica montana on wounds induced in wistar rato)

Caroline Stephanny Alves de OLIVEIRA*; Thalita Moreira
PARAGUASSU; Guilherme Nascimento CUNHA

Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).
Rua Major Gote, 808. Caiçaras, Patos de Minas/MG. CEP: 38.700-207.

*E-mail: carolineoliveiradocs@gmail.com

RESUMO

Objetivou-se avaliar o efeito da arnica na cicatrização de feridas cutâneas induzidas em ratos Wistar. Foram utilizados 56 ratos machos saudáveis divididos em três grupos: controle (16 ratos), tratamento com gel de arnica (20 ratos) e tratamento oral com arnica (20 ratos). Após a realização de feridas no dorso dos animais, biópsias foram realizadas nos dias 3, 7, 14 e 21 pós-operatório para avaliação macro e microscópica das feridas. Os resultados macroscópicos mostraram o exsudato apenas no grupo controle no 3º dia pós-operatório, enquanto a coloração vermelha persistiu até o 7º dia em todos os grupos, exceto no de tratamento oral, que persistiu até o 14º dia. As crostas foram observadas somente até o 14º dia no tratamento oral. Prurido manteve-se apenas no 21º dia no grupo controle. Houve diferença estatisticamente significativa no tamanho das feridas entre os de tratamento e o controle. Não foram observadas diferenças estatísticas na quantidade de células de defesa nos grupos tratados. O grupo controle manteve epitelização parcial no 14º dia, enquanto os demais grupos apresentaram epitelização completa. A quantidade de fibroblastos mostrou-se estável no grupo controle no 14º dia, enquanto nos outros grupos apresentaram diminuição. As fibras de colágeno foram mais presentes nos grupos de tratamento, refletindo em uma organização mais eficaz. Conclui-se que o uso de Arnica no tratamento de feridas cutâneas estimulou colágeno e sua organização precoce, desempenhando com sucesso um papel fundamental na redução do tempo de cicatrização. No entanto, seu uso oral mostrou-se inferior aos encontrados pelo tratamento em Gel.

Palavras-Chave: Roedores, lesão de pele, fitoterápico.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effect of arnica on the healing of induced cutaneous wounds in Wistar rats. Fifty-six healthy male rats divided into three groups were used: control (16 rats), arnica gel treatment (20 rats), and oral arnica treatment (20 rats). After creating wounds on the dorsum of the animals, biopsies were performed on days 3, 7, 14, and 21 postoperative for macroscopic and microscopic evaluation of the wounds. Macroscopic results showed exudate only in the control group on the 3rd postoperative day, while redness persisted until the 7th day in all groups except the oral treatment group, which persisted until the 14th day. Crusts were observed only until the 14th day in the oral treatment group. Itching persisted only on the 21st day in the control group. There was a statistically significant difference in wound size between the treatment groups and the control. No statistical differences were observed in the amount of defense cells in the treated groups. The control group maintained partial epithelialization on the 14th day, while the other groups showed complete epithelialization. The amount of fibroblasts remained stable in the control group on the 14th day, while in the other groups, it decreased. Collagen fibers were more present in the treatment groups, reflecting a more effective organization. It was concluded that the use of Arnica in treating cutaneous wounds stimulated collagen and its early organization, successfully playing a fundamental role in reducing healing time. However, its oral use was inferior to that found with gel treatment.

Keywords: Rodents, skin injury, herbal medicine.

INTRODUÇÃO

Com crescimento desordenado de cães errantes, o atendimento clínico a pacientes poli-traumatizados decorrentes de acidentes automobilísticos, armas de fogo, quedas ou brigas vem

sendo consideravelmente as causas mais comuns de traumas e de feridas cutâneas (BIANCHI *et al.*, 2013).

Neste contexto, a cicatrização da ferida pode ser classificada de três diferentes formas, as quais dependem de eventos que desencadeiam mediadores bioquímicos estabelecendo o reparo dos danos do tecido, assim classificados como: primeira intenção, segunda intenção e terceira intenção (fechamento primário retardado). A cicatrização de primeira intenção ocorre quando as bordas opostas são aproximadas e não há infecção. Já a cicatrização de segunda intenção são aquelas em que ocorrem perda excessiva do tecido e por isso não é possível a aproximação do tecido que, portanto, é deixado aberto. Enfim, a cicatrização de terceira intenção é aquela onde ocorre a aproximação das margens da ferida após o tratamento aberto inicial (SANTOS, 2021).

O processo de cicatrização de uma ferida é um desenvolvimento dinâmico, ao qual se inicia imediatamente após a lesão, envolvendo processos celulares e moleculares. Esse processo é composto por três fases: inflamatória, reparação e maturação. A fase inflamatória é composta por uma vasoconstrição dos vasos lesionados e em seguida uma vasodilatação o que facilita a propagação das células, enzimas e proteínas que serão responsáveis pela formação de plug hemostático. A segunda fase, de reparação, é caracterizada principalmente pela proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno. Seguindo para a última fase, de maturação, que se inicia aproximadamente 8 dias após a lesão inicial. (SILVA, 2021)

Assim, decorrente da etiologia, o avanço da medicina veterinária e a necessidade de prover as insuficiências das mais diversas terapias convencionais de feridas cutâneas é possível observar uma procura considerável pela utilização de plantas consideradas medicinais para o tratamento de diversas enfermidades (RIBEIRO *et al.*, 2013).

O uso de produtos naturais vem sendo utilizado desde o início da história, sendo que plantas são usadas como tratamentos para humanos e animais. A aplicação desse uso se difunde por saberes populares e hoje utilizadas por tutores e médicos veterinários (XAVIER *et al.*, 2022).

No meio de diversas plantas, a que podemos citar é a *Arnica montana*, de fácil acesso à população e conhecida popularmente como arnica das montanhas. Desde o século XVI ela é conhecida, usada na prática para tratamento de hematomas. No presente, é proposto que a planta possui múltiplos efeitos, sendo eles: anti-inflamatórios, antirreumático, antiartrítico, analgésico, cicatrizante, antisséptico, antimicrobiano, fungicida, anti-histamínico, cardiotônico, sendo constantemente empregada localmente como anti-inflamatório, principalmente na forma de óleo essencial (ALONSO, 1998).

A *Arnica montana*, possui um princípio ativo bem expressivo. Os componentes mais significativos incluem lactonas sesquiterpênicas, flavonoides, álcoois, carotenoides, óleo essencial, ácido fenilcarboxílico, e outros constituintes. Entre estes, as lactonas sesquiterpênicas, especialmente os ésteres helenalina e dihidrohelenalina, são os mais importantes, sendo responsáveis pela atividade anti-inflamatória comprovada por diversos estudos tanto em ambientes controlados de laboratório quanto em organismos vivos (ALFREDO, 2008).

Em estudo realizado em 75 ratos, os resultados obtidos com a *Arnica* se mostraram satisfatórios quanto o tempo de cicatrização, se apresentando menor que o restante, melhor formação e mais rápida formação de tecido cicatricial (ALECU *et al.*, 2007).

Outro estudo realizado por Nascimento *et al.* (2011) com 15 animais, utilizando três grupos, sendo um deles controle, o segundo placebo e o terceiro usado um gel com *Arnica montana* como princípio ativo, observou-se que o grupo utilizando a *Arnica montana* não apresentou edema em nenhum dos ratos, também se verificou no grupo tratado espessura epitelial melhor, o que torna a pele mais resistente a novas rupturas. Se mostrou também mais eficiente na fase de proliferação para a fase de maturação, obtendo maior cicatrização para os ratos tratados com *Arnica montana*. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial de cicatrização da *Arnica montana* em feridas cutâneas induzidas em ratos Wistar.

MATERIAL E MÉTODOS

Local

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), sob número de protocolo 137/19. Realizado utilizando-se ratos provenientes do Biotério do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, Patos de Minas/MG. Este possui sistema de dois corredores (limpo e sujo) entre as salas de experimentação com fluxo de pessoas e insumos definido e são protegidas com barreiras sanitárias (autoclave de barreira, sistema de filtração de ar, diferencial de pressão, air-lock etc.). A temperatura ambiente foi controlada a 22 °C. Possui um sistema de insuflação, exaustão e filtração do ar das salas, impedindo a dispersão da amônia no ambiente, realizando 15 a 20 trocas de ar/h e o ciclo de luz é definido 12 horas de claro e 12 horas de escuro. Os animais foram acondicionados em mini isoladores, contendo um rato cada, acoplados a uma rack ventilada. A alimentação e água foram fornecidas *ad libidum*. A cama foi de maravalha de pinus. Todo o sistema foi ligado a um gerador, que garante a manutenção em caso de falta de energia elétrica.

Grupos

Foram utilizados 56 ratos, machos hígidos, com peso entre 200 a 250g. Os animais foram divididos em três grupos: Grupo Controle (com 16 ratos); Grupo com tratamento tópico com gel de arnica e o Grupo com tratamento por via oral utilizando arnica, ambos com 20 animais cada

Em cada um dos animais pertencentes aos grupos (Controle, Gel e Gavagem), foi realizada uma ferida no terço proximal da linha média dorsal do tórax.

Os Grupos Gel e Grupo Gavagem foram então subdivididos em quatro subgrupos com cinco ratos cada: T3 - foram biopsados no 3º dia, T7 - no 7º dia, T14 - no 14º dia após e T21 – ao 21º dia após a realização das feridas. O Grupo Controle também foi subdividido em quatro subgrupos, o mesmo continha 4 animais que foram biopsados nos respectivos dias já descritos.

Protocolo Anestésico

Após contenção manual, por apreensão digital da região dorsal, os animais foram submetidos à anestesia dissociativa injetável utilizando a associação de midazolam, cloridrato de xilazina e cloridrato de cetamina nas doses de 2mg/kg, 10mg/kg e 70mg/Kg, respectivamente, todos por via intraperitoneal (IP). Foi realizada a analgesia com tramadol,

utilizando-se 8mg/kg por via subcutânea (SC). Em seguida os animais foram posicionados em decúbito ventral e realizada ampla tricotomia, na região torácica dorsal de cada animal, iniciando-se nas escapulas até o último par de costelas. Posteriormente a tricotomia, realizada antissepsia do campo cirúrgico com iodo povidona a 0,2%.

Procedimento Cirúrgico

Em seguida a anestesia, as áreas das incisões circulares foram demarcadas no dorso dos animais utilizando-se um *punch keys* metálico de biópsia de 1cm de diâmetro. Este foi introduzido em um local na linha sagital mediana torácica dorsal. Após a demarcação foram realizadas as incisões circulares nas áreas delimitadas transpassando a pele e o subcutâneo com auxílio de bisturi (cabo nº 3 e lâmina nº 11), tesoura metzenbaum reta e pinça anatômica, realizando desta forma a exérese do fragmento da pele e conseqüentemente expondo a fáscia dorsal muscular.

Pós-Operatório

O curativo tópico foi realizado diariamente, uma vez ao dia, sempre no mesmo período e pelo mesmo pesquisador sem a necessidade de anestesia, no qual o tipo de curativo foi definido conforme o grupo. Os animais do Grupo Controle foram tratados pelas vias tópica e oral (gavagem) com solução fisiológica a 0,9%. O Grupo Gel por via tópica com gel de Arnica 4dH (4:10). Por fim no Grupo Gavagem a ferida foi limpa utilizando solução fisiológica 0,9% associada administração oral (gavagem) de um glóbulo Arnica 4dH (4:10) diluindo em 1mL de água. Nos três primeiros dias do pós-operatório foi administrado nos animais dipirona sódica, na dose de 300mg/kg, por via subcutânea, uma vez ao dia, para analgesia e controle da dor.

Avaliação Macroscópica

Foi feita uma avaliação macroscópica das feridas, utilizando um paquímetro. Os valores encontrados foram adicionados em uma planilha para posterior análise estatística. Foram também avaliados aspecto, coloração do leito da ferida, presença de crostas, exsudação e prurido, sendo todas as lesões fotografadas.

Biópsia

Findado os 3º, 7º, 14º e 21º dias pós-incisão, os animais foram eutanasiados com o mesmo protocolo acima descrito e então realizado a biópsia da cicatriz, utilizando-se bisturi nº 3, sendo realizada incisão elíptica e retirando-se todo o tecido cicatricial. A amostra foi armazenada em frasco devidamente identificado e fixada em solução de formaldeído a 10% tamponada. Os fragmentos de biópsias foram encaminhados ao Laboratório de Histopatologia do Centro Clínico Veterinário (CCV).

Eutanásia

Imediatamente após a biópsia e com os animais ainda sob anestesia os mesmos foram eutanasiados com dose letal, três vezes a dose para anestesia, de cloridrato de cetamina (240mg/kg) associada a cloridrato de xilazina (45mg/kg).

Formulação Farmacêutica

Na Farmativa Florais e Homeopatia, farmácia de manipulação e homeopatia em Uberlândia/MG, foram confeccionados o gel de arnica e o glóbulo de arnica, ambos na potência de 4dH (4:10) a 10%.

Através de procedimento padrão de manipulação do laboratório e seguindo o compêndio de homeopatia, foi adicionado no gel de arnica 100 g de pomada base e 10mL de extrato de arnica na potência de 4dH (4:10). Para a formulação do glóbulo, foi seguido os mesmos padrões, sendo que cada 1g do glóbulo possuirá 100mg de *Arnica montana* 4dH (4:10). Estes procedimentos foram realizados obedecendo às normas de boas práticas de manipulação de fármacos.

Processamento e Análises das amostras

No Laboratório de Histopatologia do Centro Clínico Veterinário, as amostras foram fixadas, desidratadas e emblocadas em parafina. Em seguida, foram realizados os cortes histológicos com 5µm de espessura e fixados dois cortes por amostra em cada lâmina para leitura dupla. Após, as lâminas foram coradas com Hematoxilina Eosina (HE) para avaliar globalmente os cortes de tecido, e pelo Tricômico de Masson (TM) para avaliação das fibras colágenas.

Avaliação Histopatológica

Findado os processos de coloração e secagem, as lâminas foram analisadas em microscopia de luz em objetiva de 40 e 100x, observando-se: presença de células inflamatórias, proliferação fibroblástica, colagenização e reepitelização tecidual.

A leitura das lâminas foi feita em microscopia de luz com aumento de 40 e 100x. Nas observações de microscopia óptica, foram avaliados fibroblastos e a colagenização (fibras colágenas). Para tal, foram atribuídas três graduações pelo método de cruces: 0 ausente, + moderada e ++ acentuada. Referente à presença de células inflamatórias (linfócitos e monócitos), estas foram contadas em 10 campos, sendo então realizada a média. Avaliação da organização das fibras colágenas ocorreu da seguinte forma: desorganizadas, organizadas parcialmente ou completamente, enquanto para a reepitelização tecidual: 0 ausente, + parcial e ++ completa.

Análise Estatística

As variáveis diferenciam do tamanho da ferida e média de células de defesa foram inicialmente submetidas a uma análise de normalidade pelo teste de Shapiro-wilk ($p>0.05$), os dados que apresentaram distribuição normal foram avaliados pela ANOVA de duas vias com post hoc Sidak. Tanto as variáveis não normais quanto ordinais a comparação entre momentos e tratamentos foi feita pelo teste de Friedman. As variáveis de natureza qualitativa foram avaliadas entre momentos e tratamentos pelo teste de Qui quadrado de Person. As análises foram feitas no SPSS 20 ao nível de significância de 5%.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Em relação ao exsudato, sua presença foi observada somente no subgrupo de três dias

de tratamento pós-operatório (T3) do Grupo Controle ($p < 0,05$), conforme descrito na Tab. 01. Resultados diferentes foram descritos por Castro *et al.* (2012), o qual testou a aplicação de microcorrentes vinculadas a *Hypericum perforatum* (Erva de São João) e a *Arnica montana*, mostrou que a ação cicatricial da Arnica quando tratada isoladamente, sem os aditivos citados, tem efeito menor quanto ao aspecto de exsudato e edema local.

Tabela 01: Presença de exsudato nas feridas de pele induzidas em ratos Wistar aos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupo	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	Presente ^{aA}	Ausente ^b	Ausente ^b	Ausente ^b
Gel	Ausente ^B	Ausente	Ausente	Ausente
Gavagem	Ausente ^B	Ausente	Ausente	Ausente

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$.

No entanto, achados semelhantes foram descritos por Silva (2021), que utilizou arnica 5dH nas concentrações de 5% e 10% para avaliar a ferida nos dias 3, 7, 14 e 21 pós-operatório, observando a presença de exsudato e crosta até o 7º dia. O presente estudo revelou uma maior eficiência na redução do exsudato em comparação com o estudo de Silva (2021). Apesar de Silva (2021) ter utilizado uma concentração maior durante o mesmo período de tempo, nosso estudo obteve resultados semelhantes com uma concentração menor.

De acordo com Santos *et al.* (2006), após a remoção de um fragmento de pele, a área lesionada é inicialmente preenchida por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando uma crosta que cobre a ferida.

No entanto, conforme Bezerra *et al.* (2015), uma resposta inflamatória intensa e prolongada pode prejudicar o processo de cicatrização. Isso acontece porque essa reação inflamatória pode causar edema e um excesso de exsudato, criando condições propícias para o crescimento de bactérias, o que por sua vez inibe a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno.

Em relação a coloração do leito da ferida, apenas o subgrupo de 14 dias de tratamento pós-operatório (T14) do Grupo Gavagem ainda apresentava pigmentação avermelhada, diferente dos Grupos Controle e Gel, em que o leito se mostrou esbranquiçado (Tab. 02).

Tabela 02: Diferença da coloração (vermelho e branco) das feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	Vermelho ^a	Vermelho ^a	Branco ^{bA}	Branco ^b
Gel	Vermelho ^a	Vermelho ^a	Branco ^{bA}	Branco ^b
Gavagem	Vermelho ^a	Vermelho ^a	Vermelho ^{aB}	Branco ^b

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$.

Resultados similares foram encontrados por Silva (2021), o qual utilizou a *Arnica montana* juntamente com uma membrana de látex para o tratamento de queimaduras em ratos.

De modo geral, observou-se, no terceiro dia de tratamento, uma resposta positiva ao aplicar a membrana supracitada em casos de reepitelização avançada e presença de tecido de granulação maduro.

Sabe-se que o tecido de granulação, caracterizado por sua tonalidade vermelha intensa, surge aproximadamente entre três a quatro dias após a ocorrência da lesão que a partir do 20 dia começa a diminuir devido à grande ação do colágeno na fase de maturação da ferida (GUIMARÃES, 2020). Esse tecido preenche as lacunas resultantes, oferecendo proteção às feridas, criando uma barreira contra infecções e estabelecendo uma superfície propícia para a migração das células epiteliais. Ademais, desempenha um papel crucial na contração da ferida (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

Nesse sentido, a presença de tecido de granulação ao 14º dia de tratamento (T14) observado no Grupo Gavagem, sugere um atraso nos processos cicatriciais iniciais, evidenciado uma desvantagem em relação aos Grupos Controle e Gel, os quais já apresentavam um tecido de coloração branca, indicando, assim, um reparo maior da ferida.

No que concerne à formação de crostas, estas foram evidenciadas nos Grupos de três dias (T3) e sete dias (T7) de todos os grupos. No 14º (T14) e 21º dia (T21) de tratamento pós-operatório dos Grupo Controle e Gel as crostas estavam ausentes, exceto no tempo de tratamento T14 do Grupo de Gavagem. Esses resultados estão detalhados na Tab. 03.

Segundo Martins (2006), o processo de regeneração dos tecidos passa por várias etapas distintas simultaneamente. Após a remoção do fragmento de pele, uma área de quebra de tecido é formada, e inicialmente preenchida por uma combinação de fibrina, coágulo e exsudato inflamatório. Esse processo leva à formação de uma crosta que cobre a ferida.

Tabela 03: Presença ou ausência de crostas das feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	Presente ^{aA}	Presente ^a	Ausente ^{bA}	Ausente ^b
Gel	Presente ^{aA}	Presente ^a	Ausente ^{bA}	Ausente ^b
Gavagem	Presente ^{aA}	Presente ^b	Presente ^{bB}	Ausente ^a

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$.

Em relação ao prurido, mostrou-se presente a partir do 7º dia de tratamento apenas nos Grupos Gel e Gavagem, diferente do Grupo Controle ($p < 0,05$) que permaneceu ausente. No 14º (T14) dia pós-operatório, o prurido se manteve presente em todos os grupos de tratamento diferente do observado no Grupo Controle aos 21 dias pós-operatório ($p < 0,05$), conforme descrito na Tab. 04.

Ainda nesse contexto, com base nos resultados apresentados, pode-se afirmar que a Arnica teve papel significativo na redução do processo inflamatório, sobretudo, nos primeiros 3 (T3) dias pós-operatório.

O prurido envolve uma sensação desconfortável e, em certos casos, dolorosa, levando o animal a coçar, lamber, morder ou arranhar sua própria pele. Esse comportamento desempenha um papel como um mecanismo de alerta e proteção, auxiliando na remoção de substâncias prejudiciais ou irritantes da pele (VANDERLEI *et al.*, 2013).

Tabela 04: Presença de prurido das feridas de pele induzidas em ratos Wistar aos 3°, 7°, 14° e 21° dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	Ausente ^a	Ausente ^{aA}	Presente ^b	Presente ^{bA}
Gel	Ausente ^a	Presente ^{bB}	Presente ^b	Ausente ^{aB}
Gavagem	Ausente ^a	Presente ^{bB}	Presente ^b	Ausente ^{aB}

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$.

O prurido envolve uma sensação desconfortável e, em certos casos, dolorosa, levando o animal a coçar, lamber, morder ou arranhar sua própria pele. Esse comportamento desempenha um papel como um mecanismo de alerta e proteção, auxiliando na remoção de substâncias prejudiciais ou irritantes da pele (VANDERLEI *et al.*, 2013).

Segundo Shimabucoro (2020), quando o processo de cicatrização está em curso e a ferida está prestes a fechar completamente, após aproximadamente o 7° dia, ocorre uma redução na presença de células inflamatórias. Isso pode levar à sensação residual de coceira.

Conseqüentemente, diversos fatores podem influenciar o processo de cicatrização. Por exemplo, pacientes diabéticos, queimaduras e a frequente manipulação da lesão podem interferir. Mesmo o prurido, ao estimular o contato com a lesão, também pode desempenhar um papel nesse contexto, conforme destacado por Szwed (2015). Na prática da clínica veterinária esse contato com a ferida é observado também na tentativa de obter alívio do prurido através de mordeduras ou arranhaduras, podendo se não corretamente prevenido gerar agravos em decorrência do ciclo vicioso, conhecido como “ciclo-coceira” (FUNDÃO e ALMEIDA, 2019).

No que se refere ao tamanho do diâmetro da ferida, o presente estudo observou diferença significativa ($p < 0,05$) entre o Grupo Controle (Figs. 01-A até 01D) com o Gel (Figs. 01-E até 01-H) e também com o Gavagem (Figs. 01-I até 01-L), no tempo de tratamento de 14 dias (Tab. 05). Pôde-se observar também que a evolução e o fechamento da ferida se mantiveram de forma gradual no decorrer de todo o processo.

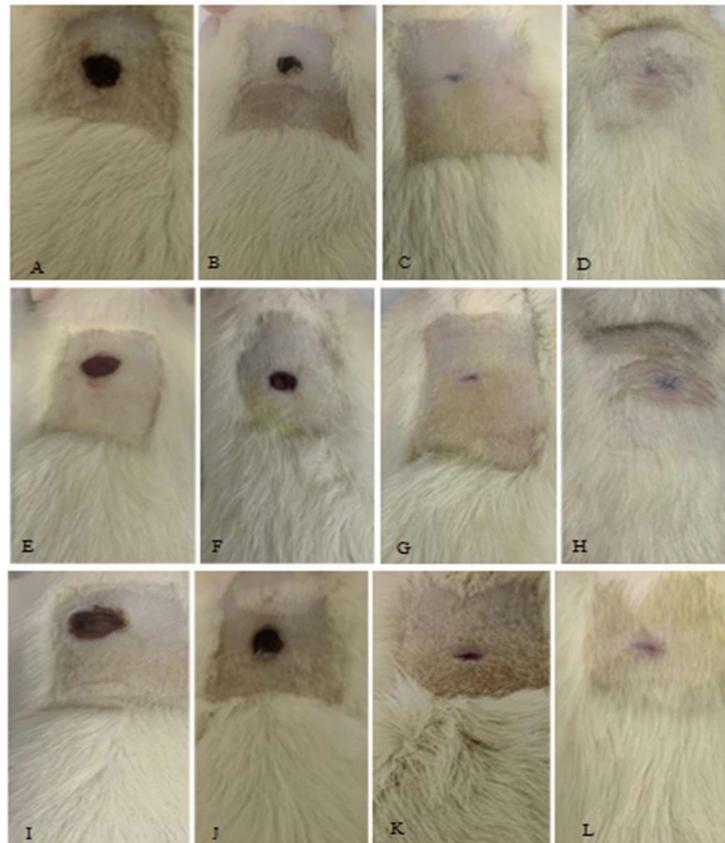
Tabela 05: Diferença do tamanho inicial e final (mm) do diâmetro das feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos grupos controle, gel e gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	1,15 (1,14) ^{aA}	-2,99 (1,10) ^{bA}	-4,78 (1,09) ^{cA}	-5,51 (1,06) ^{dA}
Gel	1,18 (0,41) ^{aA}	-3,65 (0,97) ^{bA}	-5,58 (1,43) ^{cB}	-6,88 (1,66) ^{dA}
Gavagem	1,15 (1,12) ^{aA}	-3,62 (0,88) ^{bA}	-4,14 (1,75) ^{cB}	-5,95 (1,16) ^{dA}

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$.

Conforme discutido no estudo de Freitas (2021), a fase de contração durante o processo de cicatrização é caracterizada pelo movimento das bordas da ferida em direção ao seu centro. Esse fenômeno ocorre mesmo em lesões que envolvem toda a espessura da pele, incluindo situações em que enxertos são aplicados. Nos casos em que a cicatrização ocorre por segunda intenção, a contração da ferida pode levar a uma redução na área que pode chegar a até 62% da

superfície original do defeito na pele.



(Fonte: dados do autor, 2023)

Figura 01: Fotografias das feridas realizadas na linha mediana dorsal de ratos Wistar.

Obs.: Grupo Controle aos 3° (A), 7° (B), 14° (C) e 21° (D) dias após a cirurgia. Grupo Gel ao 3° (E), 7° (F), 14° (G), 21° (H) dias pós cirúrgico. Grupo Gavagem ao 3° (I), 7° (J), 14° (K), 21° (L) dias pós cirúrgico.

Os achados reportados por Esquisato (2019) revelaram que, dentro do contexto experimental, a aplicação de *Arnica montana* estimulou o aumento da produção de fibroblastos em feridas localizadas na região dorsal de ratos. Esse efeito demonstrou ser eficaz na promoção do fechamento mais eficiente das feridas.

Por outro lado, Craciunescu *et al.* (2012) ao examinarem a composição química da *Arnica montana* e compararem-na com a *A. absinthium* em diferentes concentrações de extratos, identificaram que a utilização da *A. montana* resultou em tempos de cicatrização mais favoráveis. Ademais, essa aplicação apresentou atividade antioxidante e exibiu um efeito citoprotetor sobre a lesão.

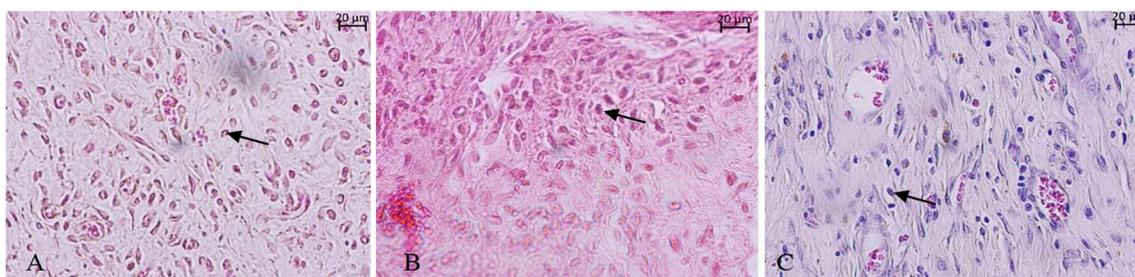
Comparado aos estudos de Craciunescu *et al.* (2012) e Esquisato (2019), a concentração de Arnica utilizada neste experimento segue o padrão esperado, independentemente das potências e das concentrações utilizadas em outros estudos.

No que diz respeito à avaliação histopatológica das feridas, conforme mostrado na Fig. 01, a média da contagem das células inflamatórias não demonstrou uma diferença significativa ($p > 0,05$) entre os Grupos Controle, Gel e Gavagem nos períodos de T3, T7, T14 e T21. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) quando comparado com os tempos de tratamento pós-operatório, conforme detalhado na Tab. 06 e Fig. 02.

Tabela 06: Média e desvio padrão de células inflamatórias observadas feridas de pele induzidas em ratos Wistar ao 3^o, 7^o, 14^o e 21^o dia pós-operatório.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	39,50 (18,59) ^{aA}	19,75 (8,57) ^{bB}	7,50 (1,73) ^{cC}	4,75 (0,50) ^{dD}
Gel	41,50 (9,29) ^{aA}	18,75 (5,18) ^{bB}	8,60 (3,30) ^{cC}	5,75 (1,70) ^{dD}
Gavagem	34,75 (10,84) ^{aA}	18,50 (6,55) ^{bB}	7,75 (0,89) ^{cC}	1,50 (0,57) ^{dD}

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$.



(Fonte: dados do autor, 2023)

Figura 02: Microfotografia, das lesões do Grupo Controle.

Obs.: Presença de células inflamatórias (setas) no 3^o dia do pós-operatório dos Grupos Controle (A), Gel (B) e Gavagem (C). Coloração H.E., Microscopia de luz no aumento 100x.

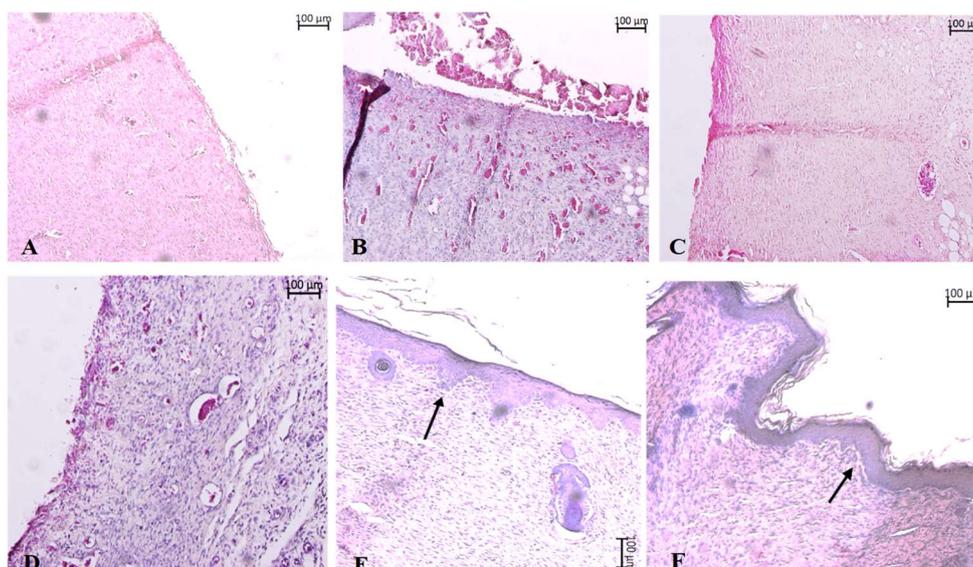
Resultados comparáveis aos obtidos no presente estudo foram identificados por Alfredo (2008). Ao investigar o processo inflamatório em ratos, o estudo revelou um aumento significativo na quantidade de células inflamatórias infiltradas nos primeiros quatro dias após a indução da ferida.

Conforme descrito por Santos (2019), a fase inicial do processo de cicatrização desempenha um papel crucial na reparação, uma vez que a ausência de inflamação pode comprometer o processo de cura. Nessa etapa, há um aumento na permeabilidade dos capilares, resultando na migração de células para a área afetada, incluindo macrófagos, neutrófilos, linfócitos e fibroblastos.

Em pesquisa conduzida por Perussolo (2015), que investigou a presença de macrófagos em úlceras orais de ratos tratados com *Arnica montana* revelou que a tintura de arnica não exerceu influência na produção dessas células. É observado que a produção de macrófagos continua a desempenhar um papel crucial na promoção de uma cicatrização mais eficaz das feridas. Segundo Marques (2006), a *Arnica montana* é capaz de estimular o sistema imune a promover melhor dinâmica interativa com o sistema de defesa do paciente após ser estimulado algum processo inflamatório.

Assim, a ausência de diferença estatística significativa ao comparar os Grupos entre si no mesmo tempo de tratamento, permitiu inferir que a arnica não influenciou o processo fisiológico, ocorrendo este como o esperado para fase inflamatória.

No que se refere à epitelização, notou-se que o processo de formação do epitélio começou a se tornar visível a partir do 14^o dia. Nesse ponto, observa-se que o Grupo Controle apresenta menor eficácia, exibindo uma formação parcial da epitelização, enquanto nos outros grupos a epitelização se manifesta de maneira completa conforme a Fig. 03 e a Tab. 07.



(Fonte: dados do autor, 2023)

Figura 03: Fotomicroscopia, de lesões apontando comparativo entre os Grupos avaliados.

Obs.: Ausência de epitélio no 7º dia dos Grupo Controle (A), Gel (B) e Gavagem (C). Formação de epitélio (setas) ao 14º dia nos Grupos Controle (D), Gel (E) e Gavagem (F). Coloração H.E., Microscopia de luz no aumento 40x.

Conforme observado por Nascimento *et al.* (2011), o grupo tratado com arnica apresentou resultados mais positivos em termos de taxa de epitelização e espessura do epitélio. Embora o presente estudo tenha utilizado pontência e concentração de 4dh (4%), diferente de Nascimento *et al.* (2011) que utilizou a concentração de 10%, os resultados indicam que a arnica pode promover uma melhora significativa na antecipação da epitelização, independentemente da concentração utilizada.

Segundo Alfredo *et al.* (2008), a etapa de epitelização ocorre durante a fase proliferativa do processo de cicatrização, subsequente às fases de angiogênese e fibroplasia. Nessa fase, o surgimento do epitélio deriva do desenvolvimento do tecido de granulação e o processo de contração da ferida se dá devido a mitose celular que o tecido de granulação proporciona (TILLMANN, 2014).

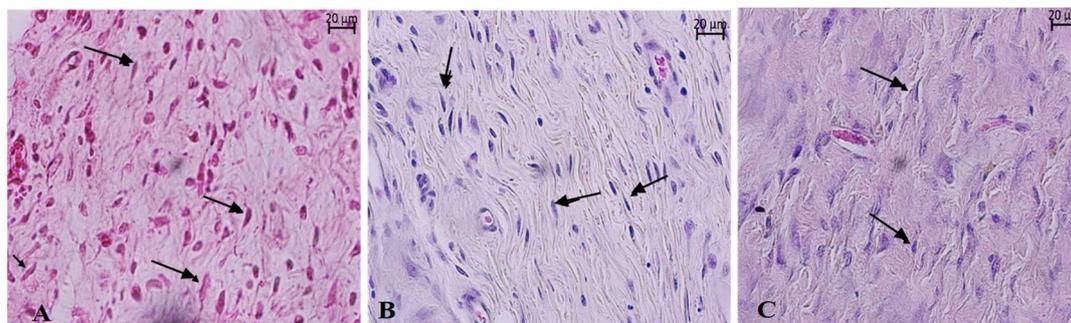
Importante ressaltar a relação entre a epitelização e a redução do diâmetro da ferida. Notou-se que o tempo pós-operatório em que ocorreu a diferença estatística ($p > 0,05$) entre os diâmetros das feridas, se sobrepôs ao tempo de evolução da epitelização, que ocorreu no 14º dia nos Grupos Gel e Gavagem. Notou-se que a Arnica foi um agente capaz de potencializar a redução do diâmetro da ferida, correlacionando-se diretamente com o processo de epitelização.

Tabela 07: Mediana de epitelização observadas nas feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	- aA	- aA	+ bC	++ cB
Gel	- aA	- aA	++ bB	++ bB
Gavagem	- aA	- aA	++ bB	++ bB

*Comparação entre os momentos letras minúsculas divergentes, diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes, diferenças significativas, $p < 0,05$. Epitelização = ausência (-); presença parcial (+); completa (++)

Ainda sobre a análise histopatológica, o fibroblasto se mostrou presente de forma acentuada a partir do 7º dia, em todos os grupos de tratamento. Porém, somente no 14º dia do Grupo Controle, observou-se a não redução dos fibroblastos em relação aos Grupos Gel e Gavagem (Fig. 04 e Tab. 08).



(Fonte: dados do autor, 2023)

Figura 04: Fotomicroscopia, para avaliação de fibroblastos.

Obs.: Presença de fibroblastos (setas) ao 14º dia nos Grupos Controle (A), Gel (B) e Gavagem (C). Coloração H.E., Microscopia de luz no aumento 100x.

Tabela 08: Mediana de fibroblastos observadas nas feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	+ aA	++ bB	++ bB	+ aA
Gel	+ aA	++ bB	+ aA	+ aA
Gavagem	+ aA	++ bB	+ aA	+ aA

*Comparação entre os momentos letras minúsculas diferentes, diferenças significativas; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas. Sendo (+) presença parcial; (++) presença acentuada.

Resultados semelhantes foram observados por Craciunescu (2012), que indicaram o aparecimento de fibroblastos a partir do quarto dia após a lesão. Reforçando o papel crucial que eles desempenharam no efeito citoprotetor e antioxidante da ferida investigado pelo autor.

Alfredo *et al.* (2008), ao analisarem o efeito da Arnica na cicatrização da musculatura esquelética, utilizaram uma concentração de 0,6% e observaram uma produção gradual em 10 animais avaliados até o 4º dia. Pode-se destacar que a Arnica desempenhou um papel semelhante ao encontrado no estudo de Craciunescu (2012), que utilizou uma concentração de Arnica 18dH de 18,44%. Sendo que no presente estudo foram obtidos resultados positivos utilizando uma concentração menor de 4%.

De acordo com as observações de Magalhães (2022), a proliferação de fibroblastos ocorre como resultado do estágio de angiogênese. Nesse período, ocorre a criação de novos vasos sanguíneos, o que facilita o influxo de um maior número de fibroblastos para a área afetada do tecido lesionado. Esses fibroblastos acumulam-se na superfície da ferida durante esse processo de cicatrização.

A produção de fibroblastos seguiu sua trajetória fisiológica usual nos grupos até o sétimo dia. No entanto, a presença significativamente aumentada ($p < 0,05$) de fibroblastos no

décimo quarto dia do Grupo Controle sugere um atraso no processo de cicatrização da ferida.

Referente a produção das fibras de colágeno pôde-se observar diferença estatística ($p < 0,05$) a partir do 14º dia pós-operatório, em que os Grupos Gel e Gavagem demonstraram-se com presença acentuada do mesmo, conforme detalhado na Tab. 09 e Fig. 05.

Tabela 09: Mediana de fibras de colágeno observadas nas feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

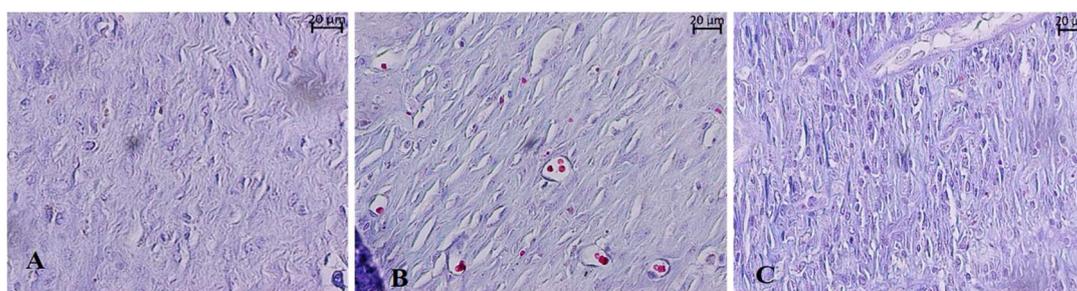
Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	-aA	+ bB	+bC	++ bB
Gel	-aA	+ bB	++bB	++ bB
Gavagem	-aA	+ bB	++bB	++ bB

*Comparação entre os momentos (T3 a T21) letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$. Colágeno = ausência (-); presença moderada (+); presença acentuada (++)

Resultados similares foram descritos por Silva (2021), que testaram *Arnica montana* a 5% em membrana de látex, observando que a produção de colágeno se deu a partir do 6º dia de tratamento, tendo maior eficiência para o processo de maturação das feridas induzidas.

Neste sentido, o atual estudo realizado com arnica em diferentes potência e concentração (4dH na concentração 4%) corrobora os achados de Silva (2021), em que o autor afirmar que a arnica na concentração de 4%, obteve resultados satisfatórios com relação a produção de colágeno.

Segundo Antunes *et al.* (2021), a fase de produção do colágeno é dependente da produção de fibroblastos. A síntese de novo colágeno pelos fibroblastos é o principal contribuinte para a resistência da cicatriz, com essa função sendo gradualmente assumida, ao longo de várias semanas, pela criação de conexões cruzadas entre as fibras de colágeno.



(Fonte: dados do autor, 2023)

Figura 05: Fotomicroscopia para avaliação das fibras de colágeno e sua organização.

Obs.: Presença e organização das fibras de colágeno no 14º dia dos Grupos Controle (A), Gel (B) e Gavagem (C). Coloração Tricômico de Masson. Microscopia de luz no aumento 100x.

Quanto a organização das fibras colágenas, notou-se que esta inciou-se no 14º dia pós-operatório para todos os grupos, sendo observada com maior quantidade de fibras organizadas nos Grupos Gel e Gavagem. (Tab. 10). Esses achados mostraram precoces quando comparados aos relatados por Tazima *et al.* (2008), a qual descreveu que este processo se torna aparente a partir da 3ª semana.

Os resultados estão em concordância com o processo fisiológico de cicatrização,

conforme descrito por Santos *et al.* (2019), no qual as fibras organizam-se em uma disposição paralela à superfície da lesão após cerca de duas semanas de evolução. Além disso, as observações de Triviliin *et al.* (2018) indicam que ocorre uma remodelação das fibras com mudanças em sua orientação e aumento das ligações cruzadas. Essas alterações contribuem para o aprimoramento da resistência da ferida, uma vez que as fibras com orientação funcional desenvolvem maior espessura.

Tabela 10: Organização fibras colágenas observadas nas feridas de pele induzidas em ratos Wistar nos tempos 03, 07, 14 e 21 dias pós-operatório nos Grupos Controle, Gel e Gavagem.

Grupos	Tempo de Tratamento Pós-Operatório			
	T3 (3 dias)	T7 (7 dias)	T14 (14 dias)	T21 (21 dias)
Controle	- aA	- aA	+ bB	++ cC
Gel	- aA	- aA	++ cC	++ cC
Gavagem	- aA	- aA	++ cC	++ cC

*Comparação entre os momentos (T3 a T21) letras minúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$; e entre os tratamentos letras maiúsculas diferentes diferenças significativas, $p < 0,05$. Fibras = ausência (-); presença moderada (+); presença acentuada (++)

CONCLUSÕES

Concluiu-se que o tamanho da ferida e o padrão das células inflamatórias, que são indicativos iniciais do processo de cicatrização, foram semelhantes nos grupos controle e nos grupos de teste. No entanto, a cicatrização nos grupos de teste demonstrou-se mais rápida em comparação com o controle, devido à organização precoce das fibras de colágeno aos 14 dias.

Concluiu-se também que a arnica montana estimulou a presença e a organização precoce do colágeno, desempenhando um papel crucial na redução do tempo de cicatrização, destacando-se que o uso oral mostrou-se menos eficaz do que o tópico.

REFERÊNCIAS

- ALECU, A.; ALECU, M.; MĂRCUS, G.; BREZEANU, R.; COJOCARU, A. Efeito dos medicamentos homeopáticos Arnica montana e Staphisagria no tempo de cicatrização de incisões cirúrgicas. **Cultura Homeopática**, v.20, n.5, p.19-21, 2007.
- ALFREDO, P.P. **Estudo experimental dos efeitos da sonoforese com Arnica montana sobre o processo de regeneração do músculo esquelético em ratos Wistar**, 2008. 80p. (Tese de Doutorado em Medicina). Programa de Pós-graduação em Ciências de Reabilitação, Universidade de São Paulo, 2008.
- ALENCAR, B.L.F.; MALAFAIA, O.; RIBAS, C.A.P.M.; TRAUTWEIN, V.M.; HENRIQUES, G.S.; MAIA, J.M.A.; BITTENCOURT, R.C.A. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.21, n.3, p.2-7, 2006.
- ALONSO, J.R. **Tratado de Fitomedicina**. 1. ed., Editora Isis, Buenos Aires, 1998.
- ANTUNES, M.M.; MOTTA, A.G.; SANTOS, I.P.O.; NETO, M.E.; NOGUEIRA, C.E.W. **Associação de terapias em ferida lacerante de equino**, Pelotas. In: XXX Congresso de Iniciação Científica (CIC), 2021.

BEZERRA, N.K.M.S.; BARROS, T.L.; COELHO, N.P.M.F. A ação do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) no processo cicatricial de lesões cutâneas em ratos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.17, n.4, p.875-880, 2015.

BIANCHI, S.P.; SANTOS, F.R.; GOUVÊA, A.S.; MOMBACH, V.S.; PINTO, L.A.T.; CONTESINI, E.A. Evisceração por acidente automobilístico em cão da raça pitbull. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, Lages, v.12, supl.1, p.65-66, 2013.

CASTRO, F.C.B.; MAGRE, A.; CHERPINSKI, R.; ZELANTE, M.P.; NEVES, M.G.L.; ESQUISATTO, M.A.M.; MENDONÇA, F.A.S.; SANTOS, G.M.T. Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. **Homeopathy**, v.101, n.3, p.147-153, 2012.

CRACIUNESCU, O., CONSTANTIN, D., GASPARI, A., TOMA, L., MOLDOVAN, E.U.A.L. Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of *Arnica montana* L. and *Artemisia absinthium* L. ethanolic extracts. **Chemistry Central Journal**, v. 6, n.1, p.1-11, 2012.

DOS SANTOS, T.L.; CERÁVOLO, M.K.; ANDREAZZI, M.P.; DOS SANTOS, M.G. **Mecanismo de cicatrização visando tratamentos alternativos em feridas na equinocultura**, 2021. Disponível em: www.unicesumar.edu.br/epcc2021. Acesso em: 15 set. 2023.

ESQUISATTO, M.A.M.; MICROCORRENTE, E. *Arnica montana* na cicatrização em ratos. **Revista Ensaios Pioneiros**, v.3, n.1, p.37-46, 2019.

FUNDÃO J.M.; ALMEIDA, T.O. **Dermatite atópica canina, atualizações terapêuticas: revisão de literatura**, 2022. Disponível em: <https://multivix.edu.br/wpcontent/uploads/2019/11/dermatite-atopica-canina-atualizacoes-terapeuticas-revisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 15 set. 2023.

FREITAS, K.A.B.S.; MINICUCCI, E.M.; LIMA, T.O.; SILVA, K.A.B.; MENOZZI, B.D.; SILVA, V.F.B.; POPIM, R.C. Effects of photobiomodulation (low-intensity laser) on wound healing: an integrative review. **Research, Society and Development**, v.10, n.11, p.1-11, 2021.

GUIMARÃES, Q. **As três fases da cicatrização**, 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/as-tres-fases-da-cicatrizacao-colunistas>. Acessado em: 15 set. 2023.

MAGALHÃES, R.N.M. **Fisiologia da cicatrização**. 1. ed. Gama, DF, 2022.

MARTINS, N.L.P.; MALAFAIA, O.; FILHO, J.M.R.; HEIBEL, M.; BALDEZ, R.N.; VASCONCELOS, P.R.L.; MOREIRA, A.; MAZZA, M.; NASSIF, P.A.N.; WALLBACH, T, Z. 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.

NASCIMENTO, E.D.M.; CESARETTI, M.L.R. Estudo do efeito da arnica (*Arnica montana* L.) Sobre a cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Revista Eletrônica de Biologia (REB)**, v.4, n.3, p.63-69, 2011.

OLIVEIRA, I.V.P.M.; DIAS, R.V.C. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. **Acta Veterinaria Brasília**, v.6, n.4, p.267-271, 2012.

PERUSSOLO, L.B.; GRÉGIO, A.M.T.; ALANIS, L.R.A.; MACHADO, M.A.N.; JOHANN, A.C.B.R.; LIMA, A.A.S. *Arnica montana* does not affect mast cell populations in experimentally induced oral ulcers in rats. **Medical Express**, v.2, n.1, p.M150306, 2015.

RIBEIRO, G.; SILVA, M.A.G.; MARTINS, C.B.; BORGES, V.P.; LACERDA NETO, J.C. Associação fitoterápica no tratamento de feridas cutâneas induzidas em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.65, m.5, p.1427-1433, 2013.

MARQUES, M.F. **Estudo da resposta imunológica induzida por Arnica montana L**, 2006. 112p. (Dissertação de Mestrado em Análises Clínicas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, 2006.

SILVA, L.C.S.C. **Membrana de látex com incorporação de arnica visando o tratamento de queimaduras de segundo grau**, 2021. 97p. (Dissertação de Mestrado em Ciência dos Materiais). Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal de São Carlos, 2021.

SILVA, J.R.M.; FERNANDES, M.A.L; NEIVA, L.M. Análise comparativa dos efeitos do laser de baixa potência na cicatrização de lesões cutâneas: revisão sistemática Comparative analysis of the effects of low power laser on the healing of skin lesions: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p.13949-13960, 2021.

SANTOS, A.T.; ROCHA JUNIOR, J.M.; CUNHA, G.N. Cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas em ratos Wistar com uso de Stryphnodendron adstringens. **Ciência Animal (UECE)**, v.29, n.1, p.15-29, 2019.

SHIMABUCORO E.S. **A coceira no processo de cicatrização**, 2020. Disponível em: [SZWED, D.N.; DOS SANTOS, V.L.P. Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de pele. **Cadernos da Escola de Saúde**, v.1, n.15, p.7-17, 2016.](https://fdgcirurgioplastica.com.br/a-coceira-no-processo-decicatrizacao/#:~:text=Quando%20a%20ferida%20j%C3%A1%20est%C3%A1,o%20sintoma%20m%C3%ADnimo%20da%20dor. Acesso em: 15 set. 2023.</p></div><div data-bbox=)

TAZIMA, M.F. G.S.; VICENTE, Y.A.M.V.A.; MORLYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Biblioteca Escolar em Revista**, v.41, n.3, p.259-264, 2008.

VANDERLEI, S.R.S.; NASCIMENTO, J.C.S.; AMORIM, M.J.A.A.L.; CORREIA, J.M.J.; MESQUITA, E.P.; SILVA, M.H. Dermatologia veterinária: estudo sobre o prurido no cão. **Jornada de ensino, pesquisa e extensão**, v.13, n.1, p.1-3, 2013

XAVIER, J.C.; BARROSO, M.I.R.; ARARIPE, M.G.A. PRODUTOS NATURAIS PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM EQUINOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Ciência Animal**, v.32, n.2, p.123-135, 2022.

TRIVILIN, L.O.; CARDOSO, L.D.; DA SILVA, M.A.; MENDONÇA, P.P. Potencial terapêutico de plantas com mucilagens na cicatrização de feridas. **Tópicos especiais em Ciências Veterinárias**, v.8, n.1, p.198-207, 2018.