



Avaliação do efeito de formulações com o látex da *Euphorbia tirucalli* na terapêutica tópica de feridas cutâneas: aspectos clínicos e histopatológicos

[Evaluation of the effect of formulations with the latex *Euphorbia tirucalli* topical wound in therapeutic skin: clinical and histopathological aspects]

"Artigo Científico/Scientific Article"

EKF Batista^{1*}, KKS Costa², E Sá², GEN Viana², JM Sousa², MCS Batista¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Anima/ UFPI, Campus Universitário Min. Petrônio Portella, Teresina, PI, Brasil.

² Centro de Ciências Agrárias/UFPI - Campus Universitário Min. Petrônio Portella, Teresina, PI, Brasil.

Resumo

Este trabalho objetiva avaliar o efeito do tratamento com soluções aquosas em diferentes concentrações do látex oriundo do aveloz (*Euphorbia tirucalli*) no processo cicatricial por segunda intenção, de feridas cutâneas experimentais em ratos. Foram utilizados 96 ratos divididos em oito grupos. As feridas foram confeccionadas cirurgicamente, na região lateral direita da linha dorsal. O látex da *Euphorbia tirucalli* foi coletado e diluído em seis concentrações: 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12% e 1,6%. Para comparação de resultados utilizou-se para controle negativo, água destilada e para controle positivo, pomada a base de clostebol. Após 24 horas da cirurgia, iniciou-se o tratamento duas vezes ao dia. A evolução da cicatrização foi avaliada diariamente e a mensuração da área das lesões realizada a cada quatro dias. Realizou-se coleta de material para avaliação histopatológica da cicatrização. Os resultados da avaliação macroscópica foram submetidos à Análise de Variância e comparação de médias pelo Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade, e os da avaliação histopatológica foram analisados pelo Teste de Kruskal-Wallis a 5% de probabilidade. O uso de formulações tópicas à base de látex de *Euphorbia tirucalli*, em distintas concentrações, não reduz o tempo final de cicatrização de feridas experimentais do dorso de ratos. Soluções aquosas do látex nas concentrações de 6,25% e 3,12% podem ser alternativamente empregadas na cicatrização de feridas, pois induzem menor hiperemia e exsudação e desencadeiam uma reparação tissular esteticamente melhor.

Palavras-chave: aveloz, cicatrização, reparação tissular.

Abstract

This study aims to evaluate the effect of treatment with aqueous solutions at different concentrations of latex derived from aveloz (*Euphorbia tirucalli*) on wound healing by secondary intention of experimental skin wounds in rats. A total of 96 rats were divided into eight groups. The wounds were surgically prepared, in the right side of the dorsal line. The latex of *Euphorbia tirucalli* was collected and diluted in six concentrations: 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12% and 1,6%. For comparison of the results was used for the negative control, distilled water for positive control, ointment base clostebol. After 24 hours of surgery, treatment was started twice a day. The progress of healing was assessed daily and measuring the area of the lesions performed every four days. Held collect material for histopathological evaluation of healing. The results of the macroscopic evaluation were submitted to analysis of

(*) Autor para correspondência/Corresponding author: Campus Universitário Min. Petrônio Portella, Av. Universitária s/nº CEP: 64049-550 – Teresina, PI, Brasil. CEP: 64049-550 – Teresina, PI, Brasil. Fone-Fax: (86) 3215-5753; e-mail: emanuellefrota@yahoo.com.br

Recebido em: 19 de março de 2014.

Aceito em: 05 de maio de 2014.

variance and comparison of means by Tukey test at 5% probability, and the histopathological evaluation were analyzed by Kruskal-Wallis test at 5% probability. The use of topical formulations based on latex of *Euphorbia tirucalli*, at different concentrations did not reduce the final time of healing of experimental wounds in the backs of rats. Aqueous solutions of latex at concentrations of 6,25% and 3,12% may alternatively be employed in healing of wounds, they induce hyperemia, exudation and lower trigger an aesthetically better tissue repair.

Key words: aveloz, wound healing, tissue repair.

Introdução

A pele é o maior órgão do corpo, e por estar em contato direto com o meio ambiente sua principal função é proteger o organismo de possíveis agressões, formando uma barreira entre os órgãos internos e o meio externo (SILVA, 2009). Qualquer interrupção na continuidade da pele representa uma ferida (MONTEIRO et al., 2007). A cicatrização das feridas se inicia com a perda de integridade da pele, gerando uma solução de continuidade que atinge os planos subjacentes em diversos graus, e depende de uma série de reações químicas. O processo cicatricial passa pelas seguintes etapas: fase inflamatória, fase proliferativa (que inclui reepitelização, síntese da matriz e neovascularização) e fase de maturação (SILVA e VIVAN, 2008; TAZIMA et al., 2008).

A fase inflamatória inicia-se com a ocorrência do ferimento, havendo extravasamento sanguíneo que preenche a área lesada com plasma e elementos celulares, principalmente plaquetas, gerando um tampão rico em fibrina que restabelece a hemostasia, forma uma barreira contra a invasão de microrganismos e organiza uma matriz provisória necessária para a migração celular (MENDONÇA e COUTINHO-NETO, 2009). A fase de proliferação é responsável pelo fechamento da lesão e caracteriza-se pela formação de tecido de granulação. Esta fase tem início por volta do terceiro dia após a lesão perdurando de duas a três semanas (TAZIMA et al., 2008). Na fase de maturação ocorre uma tentativa de recuperação da estrutura tecidual normal, com maturação dos elementos e alterações na matriz extracelular, ocorrendo o depósito de proteoglicanas e colágeno. Posteriormente, os fibroblastos do tecido de

granulação transformam-se em miofibroblastos. Há reorganização da matriz extracelular, que se transforma de provisória em definitiva (MENDONÇA e COUTINHO-NETO, 2009).

A cicatrização pode ocorrer de três formas: por primeira intenção, quando as bordas estão aproximadas, com perda mínima de tecido; por segunda intenção, quando ocorre perda excessiva de tecido, com ou sem presença de infecção; e por terceira intenção, quando é feita a aproximação das margens, após tentativa de tratamento aberto inicial da ferida contaminada (TAZIMA et al., 2008). Apesar de haver uma grande quantidade de produtos disponíveis, sobretudo os industrializados à base de compostos sintéticos, nos últimos anos têm-se verificado a retomada da valorização de práticas terapêuticas consagradas como populares, inclusive com a reincorporação das ervas medicinais isoladamente ou em complementação a outros tratamentos (GARROS et al., 2006). A utilização de plantas medicinais é uma prática difundida nos países em desenvolvimento e vem crescendo nos desenvolvidos, onde a medicina alopática é a forma de terapia mais utilizada. O interesse da comunidade científica pela fitoterapia nos últimos anos levou ao desenvolvimento de pesquisas baseadas em práticas populares. Estima-se que 25 mil espécies de plantas sejam usadas nas preparações da medicina tradicional (LUCENA et al., 2006).

O uso de plantas da família *Euphorbiaceae*, principalmente do gênero *Euphorbia*, tem sido popularmente difundido para o tratamento de doenças de natureza infecciosa, tumoral e inflamatória. A família *Euphorbiaceae* apresenta como característica comum uma seiva leitosa em

caule, galho e folha, conhecida por látex. Popularmente, o látex extraído de qualquer parte da planta do gênero *Euphorbia*, é considerado tóxico, podendo causar conjuntivite, queratite ou cegueira quando em contato com os olhos, reação inflamatória e necrose dos tecidos quando em contato com a epiderme. De fato, alguns estudos apontam a presença de constituintes tóxicos no látex, porém há outros componentes dotados de atividade farmacológica, tais como enzimas proteolíticas (SILVA et al., 2007; VARRICCHIO et al., 2008; AVELAR, 2010; BALOCH e BALOCH, 2010).

Entre as espécies desse gênero, a *Euphorbia tirucalli* é muito conhecida no Brasil e a ela são atribuídas propriedades terapêuticas como larvicida, moluscida, bactericida, anti-helmíntica, anti-tumoral, antimutagênica, antibacteriana, antisséptica, laxativa, anticancerígena, antiinflamatória, anti-herpes, cicatrizante e anti-sifilíticos. Estas atividades são provavelmente relacionado com a presença de fitosteróis e triterpenos (SILVA et al., 2007; AVELAR, 2010; JAHAN et al., 2011; SAUAIA FILHO et al., 2013; DUKE, 2014).

De acordo com alguns autores, a propriedade cicatrizante do gênero *Euphorbia*, é explicada pela ação de fitoconstituintes como taninos e flavonóides, que aumentam o colágeno da matriz extracelular (OMALE e EMMANUEL, 2010; GOYAL et al., 2012).

Portanto, baseando-se na importância do estudo de plantas medicinais e suas substâncias dotadas de efeito cicatrizante e as inúmeras utilizações da *Euphorbia tirucalli*, objetivou-se avaliar o efeito do tratamento com soluções aquosas contendo diferentes concentrações do látex oriundo do aveloz (*Euphorbia tirucalli*) no processo cicatricial, por segunda intenção, de feridas cutâneas experimentais em ratos.

Material e Métodos

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí (UFPI), protocolo n ° 002/12. Foram utilizados ratos *Wistar (Rattus norvegicus albinus)* oriundos do Biotério de Manutenção de Animais Destinados à Experimentação (BIOMADEx) do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí. Foram selecionados 96 animais, divididos em oito grupos de 12 animais, metade de cada sexo, mantidos em condições uniforme de manejo alimentar e sanitário, no Anexo do Laboratório de Ciências Fisiológicas do CCA-UFPI, onde passaram por período de adaptação.

Após a montagem do delineamento experimental, realizou-se a confecção das feridas pelo método cirúrgico, mediante prévia anestesia dissociativa (associação de xilazina com cetamina) na dosagem de 87mg/kg de cetamina e 13 mg/kg de xilazina, via intraperitoneal. Após a anestesia dos animais selecionou-se a região lateral direita da linha media dorsal realizando-se tricotomia. As feridas foram demarcadas usando-se um molde de esparadrapo com 1cm² e produzidas cirurgicamente, retirando-se a pele e tecido subcutâneo. Transcorridas 24 horas após a cirurgia, iniciou-se o tratamento, conforme o Quadro 1.

O látex da planta *Euphorbia tirucalli* foi coletado de um espécime em propriedade particular, na zona urbana da cidade de Teresina- PI, extraído por meio de incisão no tronco, utilizando-se um recipiente coletor esterilizado e imediatamente lacrado (BESSA, 2010). Após a coleta, foi feita a diluição em seis concentrações: 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12% e 1,6%. Para comparação de resultados utilizou-se como controle negativo, água destilada e como controle positivo, pomada a base de clostebol – (Trofodermin, Pfizer).

GRUPO	N (número de animais)	Tratamento	Esquema de administração
1	12	Látex de aveloz a 50%	Tópico, 2 vezes ao dia
2	12	Látex de aveloz a 25%	Tópico, 2 vezes ao dia
3	12	Látex de aveloz a 12,5%	Tópico, 2 vezes ao dia
4	12	Látex de aveloz a 6,25%	Tópico, 2 vezes ao dia
5	12	Látex de aveloz a 3,12%	Tópico, 2 vezes ao dia
6	12	Látex de aveloz a 1,6%	Tópico, 2 vezes ao dia
7	12	Água destilada	Tópico, 2 vezes ao dia
8	12	Pomada (a base clostebol)	Tópico, 2 vezes ao dia

Quadro 1. Delineamento experimental para determinação do tempo de cicatrização de feridas excisionais na pele de ratos, após a aplicação tópica do látex de *E. tirucalli*

A avaliação clínica do processo cicatricial foi feita diariamente pela observação das feridas, verificando-se edema, hiperemia, crosta, aspecto e coloração do exsudato quando presente (VITORINO FILHO et al., 2007; MARTINS, 2010). Para avaliação morfométrica, realizou-se mensuração planimétrica das áreas das feridas, a cada quatro dias, e feito o cálculo do percentual de contração da área das feridas através da seguinte fórmula: (área inicial- área do dia da medida) / área inicial x 100= percentual da contração no dia da medida. Para a análise microscópica do processo cicatricial, dois animais por grupo foram escolhidos aleatoriamente e eutanasiados por sobredose anestésica (cetamina-50mg/kg e xilazina-3mg/kg) intraperitoneal, seguindo a recomendação da resolução nº 714 de 20/06/2002 do Conselho Federal de Medicina Veterinária – CFMV. Coletou-se fragmentos da lesão que foram fixados em formol a 10% e submetidos à inclusão em parafina para a obtenção de cortes de 5 µm de espessura (BATISTA et al., 2010).

Os cortes histológicos foram corados pela hematoxilina-eosina (LUNA, 1968) para estudo histopatológico da reparação tecidual das feridas tratadas e não tratadas com solução aquosa de aveloz (EURIDES et al., 1996). Cada corte histológico foi analisado através dos

critérios inflamação, proliferação fibroblástica e reepitelização da ferida (SANTOS et al., 2006), sendo classificados e atribuídos índices aos achados histológicos de H-E: ausente=0, discreto=1, moderado=2 e acentuado=3.

Os dados da análise macroscópica foram analisados estatisticamente, fazendo-se a análise de variância e comparação de médias pelo Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade, e os da avaliação histopatológica foram analisados pelo Teste de Kruskal-Wallis a 5% de probabilidade.

Resultados e Discussão

O estudo macroscópico do efeito das formulações a base de aveloz (*Euphorbia tirucali*) nos diferentes esquemas de administração, na terapêutica tópica de feridas cutâneas, consistiu-se na observação clínica diária das lesões e mensuração da área das feridas (Tab. 1).

Todos os grupos analisados apresentaram uma evolução razoavelmente uniforme, com lesões apresentando hiperemia branda e pouco exsudato até o terceiro dia, excetuando os grupos 6,7 e 8 que apresentaram hiperemia e exsudato moderados. A partir do terceiro dia de tratamento todos os grupos apresentaram o surgimento de crosta amarelada. Os animais dos grupos 2, 5 e 7 apresentaram desprendimento de uma crosta fina a partir

do quarto dia de tratamento, enquanto que nos demais grupos isso ocorreu a partir do sétimo dia, seguindo a formação de uma nova crosta mais espessa e enegrecida. O mesmo foi observado por Santos et al.

(2006). Animais dos grupos 6 e 8 tiveram uma cicatrização mais lenta, pois estes apresentaram feridas com exsudato até o décimo quinto dia de tratamento.

Tabela 1. Média da área de feridas experimentais (cm²), confeccionadas em ratos, tratadas com formulações tópicas à base de látex de *Euphorbia tirucalli*, segundo as mensurações procedidas nos dias 0 (após a cirurgia), 5, 10, 15 após o início do tratamento

Tratamento	Média da área Dia 0	Média da área Dia 5	Média da área Dia 10	Média da área Dia 15
Látex 50%	1,196 a	0,555 a	0,244 a	0 a
Látex 25%	1,014 a	0,497 a	0,065 b	0 a
Látex 12,5%	0,925 a	0,469 a	0,052 b	0 a
Látex 6,25%	0,905 a	0,326 a	0,028 b	0 a
Látex 3,12%	0,900 a	0,312 a	0,014 b	0 a
Látex 1,6%	0,934 a	0,336 a	0,109 ab	0,03 a
Controle negativo	0,814 a	0,316 a	0,020 b	0 a
Controle positivo	1,059 a	0,497 a	0,117 ab	0,014 a

Nota: Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença significativa (P>0,05).

A partir do décimo primeiro dia alguns grupos já apresentavam animais com feridas cicatrizadas, sendo que o grupo 5 apresentou cicatrização das lesões em 100% dos animais, grupo 1 apresentou 50% dos animais com lesões cicatrizadas, os grupos 2 e 7 apresentaram cicatrização completa em 25% dos animais, o grupo 3 apresentou 15,3% dos animais com lesões cicatrizadas, os grupos 4 e 6 com cicatrização em 8,3% dos animais analisados e o grupo 8 com 33,3% dos animais possuindo cicatrização completa de suas lesões (Tab. 2).

A análise estatística do tempo de cicatrização quanto à área da ferida apresentou diferença significativa entre os tratamentos realizados no 10º dia após o início do tratamento, sendo que o grupo 5 apresentou uma área de lesão menor que os demais grupos. Quanto ao percentual de contração da ferida, a análise estatística não apresentou diferença significativa entre os tratamentos realizados. A análise histopatológica do material colhido no quinto dia após o início do tratamento com solução de aveloz em diferentes concentrações, possibilitou observar um

desenvolvimento da cicatrização razoavelmente uniforme entre os grupos, porém o grupo 5 destacou-se ao apresentar uma evolução mais rápida em todas as avaliações.

O processo de cicatrização apresenta várias fases com características próprias que se desenvolvem concomitantemente. Após a retirada do fragmento de pele ocorre a formação de uma solução de continuidade que é preenchida por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida. Após essa fase de reparação, tem início a fase inflamatória, com a presença de exsudato inflamatório, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócito, principalmente neutrófilos e monócitos seguida da presença de macrófagos (SANTOS et al., 2006). Nos grupos 3, 4, 5, 6 e CP (solução de aveloz a 12,5%, 6,25%, 3,12%, 1,6% e pomada a base de clostebol, respectivamente) havia animais que apresentavam células polimorfonucleadas em quantidade discreta, seguido de um aporte de macrófagos, que

propicia a continuidade da cicatrização. Os grupos 1 e 2 (solução de aveloz a 50% e 25% respectivamente) ainda apresentavam um processo inflamatório mais evidente, contendo células polimorfonucleadas ainda em quantidade moderada. Animais do grupo CN (água destilada) apresentavam células polimorfonucleadas em quantidades discreta e moderada.

A fibroplasia é a fase que segue a inflamação e se inicia em torno de 48 após início da lesão e é caracterizada pelo surgimento dos fibroblastos, que se multiplicam e produzem componentes como a substância fundamental e o colágeno, dando continuidade ao processo de cicatrização. Observa-se também intensa proliferação endotelial, que depende da presença de macrófagos, que promovem a neo-angiogênese devido às suas interações com prostaglandinas e tromboxanos. O conjuntivo recém-formado, intensamente vascularizado, constitui o tecido de granulação (GARROS et al., 2006; SANTOS et al., 2006). Constatou-se a presença fibroblastos de forma discreta em parte dos animais dos grupos 1 e 6 (solução de aveloz a 50% e 1,6%, respectivamente), de forma moderada em animais dos grupos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 (solução de aveloz a 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12% e 1,6%, respectivamente) e de forma bem discreta nos grupos CN (água destilada) e CP (pomada a base de clostebol).

A reepitelização se trata da reconstrução do epitélio através da proliferação endotelial e é observada pela contração das bordas da ferida. Esta fase é controlada por complexo glicoproteico denominado chalona, que estimula a atividade mitótica epitelial (GARROS et al., 2006). Animais dos grupos 4 e 5 (solução de aveloz a 6,25% e 3,12%,

respectivamente) apresentavam reepitelização acentuada. Os grupos 3 e 6 e CP (solução de aveloz a 12,5%, 1,6% e pomada a base de clostebol, respectivamente) apresentavam reepitelização moderada. Animais dos grupos 1, 2 e CN (solução de aveloz a 50%, 25% e água destilada, respectivamente) apresentavam reepitelização discreta.

A segunda avaliação se deu com material coletado no 10º dia após a confecção das feridas. Nesta avaliação foi constatada uma linearidade na evolução do processo cicatricial. A inflamação foi observada de forma discreta nos grupos 1 (solução a 50%), 2 (solução a 25%), 4 (solução a 6,25%) e 5 (solução a 3,12%), de forma ainda moderada nos grupos 3 (solução a 12,5%), 6 (solução a 1,6%), CN e CP. Havia presença de fibroblastos de forma moderada na maioria dos grupos e de forma muito acentuada no grupo 5 (solução de aveloz a 3,12%). A reepitelização foi observada na maioria dos grupos nas formas moderada e acentuada e de forma bastante acentuada no grupo 5.

A terceira avaliação foi realizada no 15º dia após a confecção das feridas e nesta se confirmou a linearidade observada na avaliação anterior. Os grupos em sua maioria apresentavam inflamação discreta, o grupo 5 já apresentava ausência de inflamação. A proliferação fibroblástica já se apresenta de forma moderada nos grupos 1, 2, 6, CN e CP, de forma acentuada 3,4 e no grupo 5 (solução de aveloz a 3,12%). A reepitelização apresentou-se de forma acentuada nos grupos 3, 4 e 5 de forma discreta nos grupos 6 e CN e de forma moderada nos grupos 1, 2, 6, CN e CP. Nesta última avaliação os animais do grupo 5 apresentavam reepitelização muito acentuada a completa.

Tabela 2. Média da área de feridas experimentais (cm²), confeccionadas em ratos, tratadas com formulações tópicas à base de látex de *Euphorbia tirucalli*, segundo as mensurações procedidas nos dias 0 (após a cirurgia), 5, 10, 15 após o início do tratamento

Tratamento	Média da área	Média da área	Média da área	Média da área
	Dia 0	Dia 5	Dia 10	Dia 15
Látex 50%	1,196 a	0,555 a	0,244 a	0 a
Látex 25%	1,014 a	0,497 a	0,065 b	0 a
Látex 12,5%	0,925 a	0,469 a	0,052 b	0 a
Látex 6,25%	0,905 a	0,326 a	0,028 b	0 a
Látex 3,12%	0,900 a	0,312 a	0,014 b	0 a
Látex 1,6%	0,934 a	0,336 a	0,109 ab	0,03 a
Controle negativo	0,814 a	0,316 a	0,020 b	0 a
Controle positivo	1,059 a	0,497 a	0,117 ab	0,014 a

No decorrer das três etapas de avaliação, se pôde observar o desenvolvimento da cicatrização em suas fases que consistem em inflamação,

proliferação e reepitelização da ferida, que ocorrem de forma gradativa e simultânea. Esse resultado pode ser melhor compreendido nas Tabelas 3, 4, 5 e 6.

Tabela 3. Contração de feridas experimentais confeccionadas de ratos (expressa em porcentagem), tratadas com formulações tópicas à base de látex de *Euphorbia tirucalli*, segundo as mensurações procedidas nos dias 5, 10, 15 após o início do tratamento

Tratamento	% de contração dia 5	% de contração dia 10	% de contração dia 15
Látex 50%	45,20 a	92,56 a	100 a
Látex 25%	54,07 a	91,96 a	100 a
Látex 12,5%	49,11 a	95,02 a	100 a
Látex 6,25%	48,10 a	86,99 a	100 a
Látex 3,12%	62,56 a	98,39 a	100 a
Látex 1,6%	59,20 a	87,71 a	96,94 a
Controle negativo	59,46 a	90,50 a	100 a
Controle positivo	52,51 a	87,99 a	99,72 a

Nota: Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença significativa (P>0,05).

Tabela 4. Intensidade da inflamação no 5º, 10º e 15º dia após confecção das feridas

	5º DIA								10º DIA								15º DIA							
	Tratamento								Tratamento								Tratamento							
	1	2	3	4	5	6	CN	CP	1	2	3	4	5	6	CN	CP	1	2	3	4	5	6	CN	CP
Ausente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Discreta	0	0	2	2	2	2	1	2	2	2	0	2	2	0	0	0	2	2	1	2	1	1	1	2
Moderada	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	2	1	2	0	0	1	0	0	1	1	0
Acentuada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	P= 0,9995								P= 1								P= 0,9999							

Tabela 5. Intensidade da proliferação fibroblástica no 5º, 10º e 15º dia após confecção das feridas

	5º DIA								10º DIA								15º DIA							
	Tratamento								Tratamento								Tratamento							
	1	2	3	4	5	6	CN	CP	1	2	3	4	5	6	CN	CP	1	2	3	4	5	6	CN	CP
Ausente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discreta	1	0	0	0	0	1	2	2	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderada	1	2	1	2	1	1	0	0	1	1	1	1	0	2	0	2	2	2	0	0	0	2	1	2
Acentuada	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0
	P= 0,9995								P= 0,9999								P= 0,9999							

Tabela 6: Intensidade da reepitelização no 5º, 10º e 15º dia após confecção das feridas

	5º DIA								10º DIA								15º DIA							
	Tratamento								Tratamento								Tratamento							
	1	2	3	4	5	6	CN	CP	1	2	3	4	5	6	CN	CP	1	2	3	4	5	6	CN	CP
Ausente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discreta	1	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Moderada	0	0	2	0	0	2	0	2	1	2	1	1	0	2	1	2	1	1	0	0	0	1	1	2
Acentuada	1	0	0	2	2	0	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	1	1	2	2	2	0	0	0
	P= 0,9999								P= 0,9995								P= 0,9999							

O potencial terapêutico da *E. tirucalli* é baseado em relatos de outros estudos e na existência de outras espécies da mesma família com o mesmo efeito, como *Jatopha gossypifolia*. Santos et al.

(2006) estudaram o uso de extrato bruto de *J. gossypifolia* na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. Em seu resultado, não houve diferença entre o grupo controle e o grupo tratado com a planta sob aspectos

macroscópicos, e em aspectos microscópicos, o grupo tratado com a planta apresentou resultado mais expressivos.

Muitos autores já avaliaram o emprego tópico de fitoterápicos com o objetivo de influenciar o processo cicatricial, com resultados variados. Ramos e Pimentel (2013) estudaram a ação da babosa no processo cicatricial e concluíram que o uso tópico da babosa favorece a cicatrização, pois fornece mais oxigênio, aumentando a vascularização e a quantidade de colágeno. Além disso, não há inflamação tecidual e ocorre multiplicação e remodelamento das células epiteliais. Sauer Filho et al. (2013), ao avaliarem a atividade cicatrizante do extrato bruto de *E. tirucalli* em feridas cutâneas em ratos, observaram que o referido extrato tem propriedades estimulantes sobre a secreção de colágeno, no entanto, não promove a atividade migratória ou replicadora de fibroblastos.

No presente trabalho, a análise histopatológica não apresentou diferença significativa entre as diferentes concentrações da solução do látex de aveloz e os grupos controle positivo e negativo nas três avaliações. Porém foi observado que o grupo 5 (látex de aveloz a 3,12%) teve suas feridas reepitelizadas em menor tempo. Este na primeira coleta, que ocorreu cinco dias após o início do tratamento, já apresentavam feridas com reepitelização bastante acentuada, enquanto que no grupo controle houve uma reepitelização mais lenta e demorada.

Os resultados obtidos nesse trabalho confirmam os resultados obtidos por Bessa (2010), que ao avaliar a atividade cicatrizante do Látex de *E. tirucalli* também alcançou resultados benéficos à cicatrização de feridas cutâneas em dorso de ratos. Sauer Filho et al. (2013) ao avaliarem a atividade do extrato bruto de *E. tirucalli* na cicatrização de feridas em ratos observou um maior grau de organização dos fibroblastos, sem aumento no número de células, no grupo Aveloz em comparação

com o grupo controle e concluiu que o extrato bruto de *E. tirucalli* tem propriedades estimulantes sobre a secreção de colágeno sem promover a atividade migratória ou replicadora de fibroblastos.

Na realização do presente experimento foi observada a cobertura das feridas com o surgimento de crostas que foram se desprendendo, e também uma contração das bordas das feridas que se deu pela proliferação de tecido de granulação. Esse fato é importante, pois as feridas atuam como entrada para os mais diversos microrganismos que promovem risco ao indivíduo. Isso está relacionado à presença de enzimas proteolíticas no látex do aveloz, que apresentam importantes funções em processos regulatórios das células. Nos mamíferos essas enzimas estão relacionadas com coagulação sanguínea, fibrinólise, degradação de proteínas estranhas, angiogênese, entre outras funções (ZIJLSTRA et al., 2006). As soluções do látex de aveloz com as mais elevadas concentrações não foram benéficas, o que se justifica pela presença de componentes pró-inflamatórios no referido látex, que acentuou a fase inflamatória do processo cicatricial.

Apesar de não ter havido diferenças significativas entre grupos quanto ao tempo final de cicatrização e também no percentual de contração de feridas, as soluções aquosas do látex da referida planta, nas concentrações de 6,25% e 3,12% desencadeiam a cicatrização esteticamente melhor do ponto de vista clínico, por apresentar uma menor hiperemia e uma menor quantidade de exsudato.

Conclusão

Formulações tópicas à base de látex de aveloz (*Euphorbia tirucalli*) diluído em água, em distintas concentrações, não reduzem o tempo final de cicatrização de feridas experimentais do dorso de ratos.

Soluções aquosas do látex da referida planta, nas concentrações de 6,25% e 3,12% podem ser alternativamente

empregadas na cicatrização de feridas, pois induzem menor hiperemia e exsudação e desencadeiam uma reparação tissular esteticamente melhor.

Referências

AVELAR, B. A. **Detecção in vitro de citocinas intracitoplasmáticas (interferon gama, fator de necrose tumoral, interleucina 4 e interleucina 10) em leucócitos humanos tratados com extrato bruto diluído de *Euphorbia tirucalli***. 2010. 79f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina.

BALOGH, I. B.; BALOGH, M. K. Irritant and co-carcinogenic diterpene esters from the latex of *Euphorbia cauducifolia* L. **Journal of Asian Natural Product Research**, Dera Ismail Khan, v. 12, n. 7, p. 600-13, 2010.

BATISTA, J. S.; SILVA, A.E.; RODRIGUES, C.M.F. et al. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum wittm*) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.77, n. 3, p.441-447, 2010. BESSA, G.O. **Avaliação da atividade angiogênica e do potencial de cicatrização do látex de *Euphorbia tirucalli* (Aveloz)**. 2010. 49f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia.

DUKE, J. A. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Disponível em <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy2.pl>. Acesso em: 21/01/2014.

EURIDES, D., MAZZANTI, A., BELLETI, M. E. et al. Morfologia e morfometria da reparação tecidual em feridas cutâneas em camundongos tratadas com solução aquosa de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Martius). **Revista da FZVA**, Uruguaiana v.2/3, n.1, p. 30-40, 1996.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M. et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo. v. 21, suppl. 3, p. 55-65, 2006.

GOYAL, M.; NAGORI, B. P.; SASMAL, D. Wound healing activity of latex of *Euphorbia caducifolia*. **Journal Ethnopharmacology**, vol.144, issue 3, p.786-790. 2012.

JAHAN, N.; KHALIL, U. R.; ALI, S. et al. Antimicrobial Potential of Gemmo-modified

Extracts of *Terminalia arjuna* and *Euphorbia tirucalli*. **International Journal of Agriculture & Biology**. vol. 13, issue 6, p.1001-1005, 2011.

LUCENA, P. L. H.; RIBAS FILHO, J. M.; MAZZA, M. et al. Avaliação da ação da aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) na cicatrização de feridas cirúrgicas em bexigas de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo. v. 21, suppl. 2, p. 46-51, 2006.

LUNA, L.G. **Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology**. 3rd.ed. New York: Mcgrow-Hills Book, 1968. 258p.

MARTINS, J. M. **Uso da babosa (*Aloe vera*) na reparação de feridas abertas provocadas cirurgicamente em cães**. 2010. 55f. Monografia (Curso de Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba.

MENDONÇA, R.J.; COUTINHO-NETO, J. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro. v. 84, n. 3, p. 257-62, 2009.

MONTEIRO, V. L. C.; COELHO, M. C. O. C.; CARRAZZONI, P. G. et al. Cana-de-açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção. **Medicina Veterinária**, Recife. v.1, n.1, p.1-8, 2007.

OMALE, J.; EMMANUEL, T. F. Phytochemical composition, bioactivity and wound healing potential of *Euphorbia heterophylla* (Euphorbiaceae) leaf extract. **International Journal of Biological and Pharmaceutical and Biomedical Research**. vol.1, n. 1, p. 54-63. 2010.

RAMOS, A. de P.; PIMENTEL, L. C. Ação da Babosa no reparo tecidual e cicatrização. **Brazilian Journal of Health**. v. 1, p. 40-48, 2011.

SANTOS, M. F. S.; CZECZKO, N. G.; NASSIF, P. A. N. et al. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo. v. 21, suppl.3, p. 2-7, 2006.

SAUAIA FILHO, E. N.; SANTOS, O. J. dos; BARROS FILHO, A. K. D. et al. Evaluation of the use of raw extract of *Euphorbia tirucalli* L. in the healing process of skin wounds in mice. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo. vol.28, n.10, 2013.

SILVA, A. C.; FARIA, B. N. B. de; SOUZA, I. A. et al. Toxicological screening of *Euphorbia tirucalli* L.: developmental toxicity studies in rats. **Journal Ethnopharmacology**. vol. 110, issue 1, p. 154-159. 2007.

SILVA, C. D. Da. **Combretum leprosum Mart. (Combretaceae) – Avaliação da atividade antiinflamatória tópica em modelos de inflamação de pele agudo e crônico em camundongos.** 2009. 82f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Paraná, Paraná.

SILVA, C. H.; VIVAN, R. H. F. Avaliação dos efeitos antiinflamatório e cicatrizante da *Aloe Vera* in vivo. **XVI SIMPÓSIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E I MOSTRA DE TRABALHOS DA PÓS-GRADUAÇÃO.** 2008.

TAZIMA, M. De F. G. S., VICENTE, Y. A. de M. V. A., MORYIA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, Ribeirao Preto. v. 41, n. 3, p. 259-64, 2008.

VARRICCHIO, M. C. B. N.; SALES, F.; SILVA, S. da. et al. Efeitos toxicológicos

crônicos do látex bruto de *E. Tirucalli* (aveloz) sobre peso de fígado e baço conforme uso tradicional: um estudo preliminar. **Revista de Biologia e Farmácia**, Paraíba. vol. 2, n. 2, p.6-11. 2008.

VITORINO FILHO, R. N. L.; BATISTA, M. C. S.; VERÇOSA, B. L. A. et al. 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, p.279-286, 2007.

ZIJLSTRA, A.; SEANDEL, M.; KUPRIYANOVA, T. A. et al. Proangiogenic role of neutrophil-like inflammatory heterophils during neovascularization induced by growth factors and human tumor cells. **Blood.** v. 107, n. 1, p. 317-327, 2006.