

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

VIVIANE VASCONCELOS LEITE

**TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS COM
OLEORRESINA DE COPAÍBA**

Belo Horizonte
2022

VIVIANE VASCONCELOS LEITE

TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS COM OLEORRESINA DE COPAÍBA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Linha de pesquisa: Medicamentos em populações.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristina Mariano Ruas.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Eline Lima Borges.

Belo Horizonte
2022

L533t

Leite, Viviane Vasconcelos.

Tratamento de feridas crônicas com oleoresina de copaiba [recurso eletrônico] / Viviane Vasconcelos Leite. – 2022.

1 recurso eletrônico (204 f. : il.) : pdf

Orientadora: Cristina Mariano Ruas.

Coorientadora: Eline Lima Borges.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Células – Crescimento – Teses. 2. Cromatografia a gás – Teses. 3. Espectrometria de massa – Teses. 4. Plantas medicinais – Teses. 5. Copaíba. 6. Feridas. I. Ruas, Cristina Mariano. II. Borges, Eline Lima. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.537

Elaborado por Leandro da Conceição Borges – CRB-6/3448



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS COM OLEORRESINA DE COPAÍBA

VIVIANE VASCONCELOS LEITE

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 29 de junho de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Cristina Mariano Ruas - Orientadora (FAFAR-UFMG),
Profa. Eline Lima Borges - Coorientadora (Escola de Enfermagem-UFMG)
Profa. Leticia Mendes Ricardo (Ministério da Saúde-DF)
Profa. Rachel Oliveira Castilho (FAFAR-UFMG)
Profa. Cynthia Carolina Duarte Andrade (FHEMIG)
Profa. Leticia Helena Januário (UFSJ)
Profa. Sarah Nascimento Silva (Ministério da Saúde-MS)



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Mendes Ricardo**, Usuário Externo, em 29/06/2022, às 12:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Mariano Ruas**, Professora do Magistério Superior, em 29/06/2022, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rachel Oliveira Castilho**, Professora do Magistério Superior, em 29/06/2022, às 16:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Eline Lima Borges**, Membro, em 29/06/2022, às 16:59,



conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Sarah Nascimento Silva, Usuário Externo, em 29/06/2022, às 17:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cynthia Carolina Duarte Andrade, Usuária Externa, em 30/06/2022, às 13:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Leticia Helena Januário, Usuária Externa, em 07/07/2022, às 11:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1526739 e o código CRC C121D4E8.

*Dedico esta tese a todos os meus pacientes!
Às suas histórias, seus sofrimentos, suas
alegrias, seus olhares, a sua gratidão, a sua
confiança...
Vocês foram fundamentais para que eu me
transformasse na pessoa que sou hoje! ♥*

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por todas as bênçãos a mim concedidas!

Aos meus amores: Quel (filha), Luiz (esposo) e minha mãe Denilce pelo apoio de sempre e compreensão durante esta trajetória! Meu pai Paulo (in memorian) que sempre se orgulhou pelas minhas conquistas! Meu irmão César (in memorian): eu não tinha a dimensão do amor que sinto por você!

À minha amada família Vasconcelos!

Aos meus irmãos de alma que a vida me presenteou: Júnia, Clara e Hudson!

Ao meu sogro Francisco (in memorian) que foi meu incentivador sempre!

À Prof.^a Dr.^a Cristina, obrigada pela orientação e por me acolher como aluna em meio a tantos desafios! À Prof.^a Dr.^a Eline, minha co-orientadora, pela paciência, pelo incentivo e valiosa colaboração.

Gratidão imensa a Prof.^a Dr.^a Letícia Januário pelo apoio de sempre!

A todos os professores do PPGMAF que tanto contribuíram para que este curso pudesse acontecer. Em especial a Professora Sérgia, por me ouvir!

A todos os amigos maravilhosos que tenho, que não me deixaram desistir!

Aos colegas de curso, Ronaldo e Sandra, que dividiram momentos de alegria, de angústia e de muito crescimento. Aos colegas e grandes parceiros do ICB-UFMG (Lab. Microbiologia e Fisiologia) e Maria de Fátima (Lab. Microbiologia HC/UFMG):

Vocês foram fundamentais!!

Às queridas farmacêuticas da Farmácia Viva/Betim: Jaqueline Guimarães, Sidnéia e Letícia pelas informações e preparações fitoterápicas. Pela Farmácia Viva de Betim eu pude adentrar ao mundo maravilhoso da Fitoterapia.

Às amigas Divani, Nova Jersey e Estefânia pela ajuda com os dados em Betim!

Aos colegas do ambulatório Anália, Célia, Alzenira (in memorian), Éder que tanto me apoiaram em momentos de dificuldade e com os horários no curso das disciplinas.

E as grandes amigadas que Betim e a Enfermagem me trouxeram!

Imensa gratidão a todos que de alguma forma cruzaram meu caminho nesta longa jornada! Só foi possível por causa de vocês!

À Secretaria Municipal de Saúde e ao Hospital Público Regional de Betim por acreditarem na realização desta pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos!

Valeu demais!

RESUMO

A Organização Mundial da Saúde tem se manifestado sobre a necessidade de avaliar a efetividade do uso de plantas medicinais, tendo em vista que grande parte da população utiliza plantas ou suas preparações no seu cotidiano. Destaca-se o uso da fitoterapia no tratamento de feridas, desde a antiguidade até os dias atuais. No município de Betim (Minas Gerais/Brasil), a prática da fitoterapia tem se consolidado por meio do Programa Farmácia Viva, desde 2004. Dentre as preparações dispensadas estão o óleo de girassol + copaíba 7% e o creme de copaíba a 10% usadas no tratamento de feridas. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e a efetividade da oleorresina de copaíba no tratamento de feridas. A pesquisa teve três etapas: um estudo teórico, com revisão de literatura, em seguida estudos pré-clínicos e por último um estudo clínico de série de casos. A tese foi apresentada no formato de artigos, tendo sido desenvolvidos três. Na revisão bibliográfica sobre o uso tradicional de plantas medicinais para o tratamento de feridas, que incluiu a *Copaifera* spp., foram analisadas informações obtidas das bases de dados de periódicos com publicações etnobotânicas e no acervo bibliográfico do Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Na segunda etapa realizou-se caracterização da oleorresina de copaíba e do óleo de girassol. Estudou-se a concentração ideal das preparações com oleorresina de copaíba, sua ação sobre a proliferação de fibroblastos, teste de citotoxicidade e inibição microbiana. Estes resultados apresentados no primeiro e segundo artigos. A última etapa foi apresentada no terceiro artigo, na qual avaliou-se a efetividade da oleorresina de copaíba no tratamento de feridas crônicas em pacientes da atenção à saúde de Betim, por meio de estudo observacional retrospectivo. As preparações de referência foram: “creme de copaíba a 10%” ou “óleo de girassol + oleorresina de copaíba a 7%”, e os dados foram coletados do banco de dados do Programa Farmácia Viva, e nas evoluções clínicas nos prontuários. Os resultados da revisão bibliográfica destacam a copaíba como uma das plantas medicinais brasileiras que permanecem sendo objeto de estudo entre pesquisadores atualmente, demonstrando novas evidências da sua eficácia na cicatrização de feridas, entretanto com poucos estudos de efetividade em humanos. No segundo estudo observou-se que a concentração 10% da oleorresina de copaíba em óleo de girassol teve maior efeito no crescimento celular. Entretanto, a maior inibição microbiana ocorreu com extrato puro. O estudo de efetividade demonstrou que preparações com a copaíba utilizadas em Betim aceleraram o processo de cicatrização de feridas crônicas, facilitando a formação de tecido epitelial num curto intervalo de tempo. Conclui-se que os efeitos benéficos registrados nos dados históricos refletem as propriedades cicatrizantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias da oleorresina de copaíba, com ação no processo de cicatrização de feridas crônicas.

Palavras-chave: *Copaifera*; proliferação de células; feridas crônicas; testes de sensibilidade microbiana; cromatografia gasosa-espectrometria de massas.

ABSTRACT

The World Health Organization has expressed itself on the need to evaluate the effective and safe use of medicinal plants, given that a large part of the population uses plants or their preparations in everyday life. In this context, the use of phytotherapy in the treatment of wounds stands out, from antiquity to the present day. In the city of Betim (Minas Gerais/Brazil), the practice of phytotherapy has been consolidated through the Farmácia Viva Program, since 2004. Among the preparations dispensed in the program are sunflower oil + copaiba 7% and copaiba cream at 10 % used in wound care. Thus, the aim of the present study was to evaluate the efficacy and effectiveness of copaiba oleoresin in the treatment of wounds. The research was developed in three stages: initially a theoretical study, with literature review, then pre-clinical studies and finally a clinical study of the case series type. The thesis was presented in the form of articles, with three complementary articles being developed. In the literature review on the traditional use of medicinal plants for the treatment of wounds, which included *Copaifera* spp., information obtained from the databases of journals with ethnobotanical publications and from the bibliographic collection of the Center Specialized in Aromatic, Medicinal and Toxic Plants was analyzed. from the Federal University of Minas Gerais. In the second stage, the characterization of copaiba oleoresin and sunflower oil was carried out. The ideal concentration of preparations with copaiba oleoresin, its action on fibroblast proliferation, cytotoxicity test and microbial inhibition were also studied. These results are presented in the first and second articles. The last step was presented in the third article, in which the effectiveness of copaiba oleoresin in the treatment of chronic wounds in patients from the health care network of Betim was evaluated, through a retrospective observational study. The reference preparations were: "10% copaiba cream" or "sunflower oil + 7% copaiba oleoresin", and the data were collected from the Farmácia Viva Program database, and by surveying the clinical evolutions in the medical records. of patients. The results of the literature review highlight copaiba as one of the Brazilian medicinal plants that remain the object of study among researchers today, demonstrating new evidence of its effectiveness in wound healing, however with few studies of effectiveness in humans. The second study observed that the concentration of 10% of copaiba oleoresin in sunflower oil had the greatest effect on cell growth. However, the greatest microbial inhibition occurred with pure oleoresin. Finally, the effectiveness study showed that preparations with copaiba used in Betim accelerated the healing process of chronic wounds, facilitating the formation of epithelial tissue in a short period of time. This thesis concludes that the beneficial effects recorded in the historical data reflect the healing, antimicrobial and anti-inflammatory properties of copaiba oleoresin, with action in the healing process of chronic wounds.

Keywords: *Copaifera*; cell proliferation; chronic wound; microbial sensitivity tests; gas chromatography-mass spectrometry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenho esquemático dos métodos usados no estudo sobre o tratamento de feridas com oleoresina de copaíba	39
Figura 2 - Desenho esquemático da revisão bibliográfica sobre o tratamento de feridas com plantas medicinais	42
Figura 3 - Cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (cg/em).	44
Figura 4 – Gráficos representativos dos testes de proliferação de fibroblastos com extrato puro das oleorresinas de copaíba (100%), óleo de girassol (0%) e concentrações 7%, 10%, 12%, 15% em preparações com óleo de girassol.....	77
Figura 5 - Gráficos representativos do cálculo percentual (%) de viabilidade celular, resultado do teste de proliferação de fibroblastos na presença de extrato puro das oleorresinas de copaíba (100%), óleo de girassol (0%) e concentrações 7%, 10%, 12%, 15% em preparações com óleo de girassol.....	78
Figura 6 - Placa de 96 poços contendo amostras das preparações: óleo de girassol + oleorresina de copaíba 7%, 10%,12% e 50% inoculados com os microrganismos <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> e <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Volume de reagentes utilizados nas diferentes concentrações de oleorresina de copaíba e óleo de girassol	45
Tabela 2 - Principais compostos identificados nas preparações com oleorresina de copaíba, óleo de girassol e mistura do óleo de girassol e oleorresina de copaíba 10%.....	74
Tabela 3 - Principais constituintes químicos da oleorresina da <i>C. multijuga</i> descritos na literatura	75
Tabela 4 - Medidas dos halos de inibição do teste de sensibilidade antimicrobiana pelo método de disco-difusão	92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais legislações, normativas e programas que respaldaram o uso de fitoterápicos no brasil	27
Quadro 2 - Espécies de plantas medicinais com registros históricos no dataplant: uso tradicional para o tratamento de feridas.....	161
Quadro 3 - Espécies de plantas medicinais com registros de uso tradicional no dataplant e que apresentam estudos farmacológicos recentes, disponíveis na plataforma pubmed/medline, relacionados ao tratamento de feridas.	171
Quadro 4 - estudos com a <i>Copaifera</i> spp. Publicados na literatura etnobotânica.	183
Quadro 5 - Lista de revistas de publicações etnobotânicas	186

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGN	Bactérias Gram-positivas
BGP	Bactérias Gram-positivas
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
CC	Controle de crescimento
CEPLAMT	Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas
CG/EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas.
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CN	Controle negativo
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CP	Controle positivo
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>
ICB-UFMG	Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais
INPA	Instituto Nacional de Pesquisas do Amazonas
LP	Lesão por pressão
MTT	metil-tiazol-tetrazólio
OG	Óleo de girassol (<i>Helianthus annuus</i>) L.
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	Oleoresina
ORCM	Oleoresina de <i>Copaifera multijuga</i>
ORCO	Oleoresina de <i>Copaifera officinalis</i>
PA	Padrão de análises
PAD	Programa de Assistência Domiciliar
PID	Programa de Internação Domiciliar
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS
SAMU	Serviço Móvel de Emergência
SFB	Soro Fetal Bovino
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UBSF	Unidades Básicas com Estratégia de Saúde da Família

UD	Úlcera Diabética
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UPA	Unidades de Pronto Atendimento
USP	Universidade de São Paulo
UVC	Úlcera Venosa Crônica

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	17
1.1	APRESENTAÇÃO	18
1.2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
1.2.1	Feridas crônicas	20
1.2.1.1	<i>Cicatrização de feridas</i>	22
1.2.2	Uso de fitoterápicos no sistema público de saúde brasileiro	25
1.2.2.1	<i>Uso de fitoterápicos no município de Betim-MG</i>	31
1.2.3	Oleoresina de copaíba (<i>Copaifera</i> spp.)	32
1.2.4	Caracterização da oleoresina de copaíba	33
1.2.4.1	<i>Propriedades da copaíba relacionadas à cicatrização de feridas</i>	35
2	OBJETIVOS	38
2.1	OBJETIVO GERAL	38
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3	METODOLOGIA	39
3.1	IDENTIFICAÇÃO DAS PLANTAS UTILIZADAS NA MEDICINA TRADICIONAL PARA TRATAR FERIDAS	40
3.2	AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA	42
3.2.1	Preparo das amostras	43
3.2.2	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas	43
3.2.3	Testes de proliferação celular e citotoxicidade	44
3.2.4	Teste de sensibilidade antimicrobiana	47
3.3	ESTUDO CLÍNICO: SÉRIE DE CASOS	49
3.3.1	Desenho do estudo	49
3.3.2	Local do estudo	49
3.3.3	Definição de casos	50
3.3.4	Crterios de elegibilidade	51
3.3.5	Coleta de dados	51
3.3.6	Variáveis do estudo	51
3.3.7	Aspectos éticos	52
4	RESULTADOS	53
4.1	PLANTAS UTILIZADAS NA MEDICINA TRADICIONAL PARA TRATAR FERIDAS	53
4.1.1	Resultados relacionados à revisão de literatura	53

4.2 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA OLEORRESINA DE COPAÍBA: ESTUDO PRÉ-CLÍNICO.....	56
4.2.1 Resultados relacionados à caracterização das oleorresinas de copaíba .	73
4.2.2 Resultados relacionados à proliferação celular e citotoxicidade	76
4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA <i>COPAIFERA SPP</i>	78
4.3.1 Resultados relacionados aos testes de sensibilidade antimicrobiana.....	91
4.4 SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES COM FERIDAS CRÔNICAS TRATADOS COM OLEORRESINA DE COPAÍBA.....	94
4.5 RESULTADOS ADICIONAIS	111
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	127
6 CONCLUSÃO.....	130
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
APÊNDICE A - Espécies de plantas medicinais com registros históricos no dataplant: uso tradicional para o tratamento de feridas.....	161
APÊNDICE B - Espécies de plantas medicinais com registros de uso tradicional no dataplant e que apresentam estudos farmacológicos recentes, disponíveis na plataforma PUBMED/medline, relacionados ao tratamento de feridas.	171
APÊNDICE C - Estudos com a <i>Copaifera spp.</i> publicados na literatura etnobotânica.....	183
APÊNDICE D - Lista de revistas de publicações etnobotânicas	186
APÊNDICE E - Instrumento de coleta de dados	188
ANEXO 1 - LAUDO TÉCNICO: ÓLEO DE COPAÍBA B	191
ANEXO 2 - LAUDO TÉCNICO: ÓLEO DE GIRASSOL (Distriol®)	193
ANEXO 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP - UFMG	194
ANEXO 4 - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP-BETIM.....	199
ANEXO 5 - ACEITE DO ARTIGO	204

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Antes de apresentar a tese, irei descrever um pouco sobre a minha trajetória pessoal e profissional e a minha inserção na área de fitoterapia.

Estava finalizando o mestrado em Engenharias de materiais (2013) quando fui convidada a participar de uma reunião no Centro de Estudos do Hospital Público Regional de Betim, onde seria apresentado um projeto de pesquisa de uma doutoranda da Faculdade de Farmácia da UFMG, abordando o tópico da fitoterapia como tratamento de feridas. Muitos colegas presentes na mesma reunião me questionaram: “por que você não vai para o doutorado nessa área? Você tem vasta experiência em tratar feridas com fitoterápicos neste hospital”. Naquele momento, o cansaço pelas atividades do mestrado, em meio a episódios difíceis em família, devido à saúde e falecimento de meu pai, não me deixara criar expectativas pelo doutorado. Além disso, o mestrado finalizado no Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) era no curso de Engenharia de Materiais, com o tema “Resíduos de Serviços de Saúde” e o “normal” na academia é dar continuidade ao tema escolhido e previamente trabalhado.

Passado algum tempo, com minhas energias restabelecidas, a vontade de dar continuidade aos trabalhos acadêmicos retornou. Primeiramente, procurei a Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com o propósito de continuar na mesma área de pesquisa. Fiz algumas disciplinas que me acrescentaram muito. Conheci grandes mestres nessa área, mas faltava alguma coisa que me motivasse. Paralelamente, continuava com meu trabalho como enfermeira em Betim, apaixonando-me pela fitoterapia cada vez mais, ao testemunhar de perto seus resultados impressionantes no tratamento de feridas. Muitos daqueles pacientes encontravam-se céticos de algum dia verem sua pele íntegra e saudável novamente, alguns convivendo com a mesma ferida por anos. E assim, buscando entre uma planta e outra para cada fase dos tratamentos, analisando características das feridas, percebi o que faltava: entender melhor o que acontecia no tratamento daquelas feridas e buscar bases científicas para fundamentar cada vez mais a prática.

Era 2017, e comecei a analisar as linhas de pesquisa da Escola de Enfermagem, pesquisando em quais programas de pós-graduação eu poderia tentar um projeto de pesquisa na área da fitoterapia. Me lembrei da aluna doutoranda, na

reunião em Betim, e comecei a buscar informações sobre o programa no qual ela estava inserida. Encontrei o Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da UFMG! Questionei-me também: por que não tentar a Escola de Enfermagem? Concluí que poderia estar na Faculdade de Farmácia/UFMG e ter uma parceria na Escola de Enfermagem como coorientação. Agora, escrevendo este texto, me dou conta: tudo saiu como planejei! Sou muito abençoada.

Entre no programa em 2018. Novos desafios surgiram. O maior deles não foram as disciplinas, as atividades inerentes à pesquisa, ou qualquer assunto relacionado ao curso. O maior deles foi lidar com a morte terrena de meu irmão, em julho de 2019. Desisti do curso em vários momentos. Adoecei. Tive muito medo, muitos conflitos internos e muita dificuldade para retomar minha vida. Aos poucos fui compreendendo, me encontrando, encontrando pessoas maravilhosas em minha trajetória que me fizeram continuar. Cheguei até aqui, e escrevo este texto, porque hoje compreendo o maior legado que o doutorado me deixou: as pessoas. Professores, colegas de trabalho e de curso, meus orientadores e pacientes. Chegamos ao final e o título será uma grata consequência.

Atualmente, com quase 30 anos de profissão, estou me afastando da assistência de enfermagem. Meu próximo plano é contribuir um pouco, pela minha formação e experiência prática, com a formação daqueles iniciando carreira. Uma carreira muitas vezes árdua, ingrata financeiramente, mas de um significado e importância indiscutíveis na vida das pessoas! Sou enfermeira, e por isso mesmo, sou o que sou hoje e cheguei até aqui. Me sinto pronta para novos desafios!

1.1 APRESENTAÇÃO

A utilização das plantas para fins terapêuticos é tão antiga quanto a civilização humana. Existem evidências de que o ser humano utilizava plantas para fins medicinais desde antes do início dos registros escritos (DEBBARMA et al., 2017; PETROVSKA, 2012). A busca por espécies vegetais para estudo farmacológico comumente é baseada no seu uso tradicional por sociedades tradicionais, no seu conteúdo químico e toxicidade, na seleção ao acaso ou pela combinação de vários critérios. Estima-se que aproximadamente 25% dos medicamentos prescritos contém componentes ativos derivados de plantas (DEBBARMA et al., 2017; CALIXTO, 2019).

O uso de fitoterápicos está alinhado às recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), incentivadora da valorização de terapias tradicionais, reconhecidas como recursos terapêuticos úteis, podendo atender algumas demandas de saúde da população, além de contribuir com os sistemas públicos de saúde instaurados em cada nação (WHO, 2013). Pode-se afirmar que a fitoterapia se encontra amplamente difundida em todo o mundo, e o reconhecimento da sua importância como recurso farmacológico e econômico leva vários países a adotarem-na como política pública de saúde (MATSUCHITA, 2015). Assim, a OMS recomenda que sejam buscadas novas evidências científicas para o uso. Devendo-se avaliar a efetividade e segurança dessa utilização.

O Brasil, reconhecido pela grande biodiversidade, possui diversas espécies utilizadas pela população como remédios naturais para o tratamento de doenças e condições de saúde (MASSON et al., 2013; PENIDO et al., 2016). Alguns fatores são incentivos ao uso dessa opção terapêutica tanto para os profissionais de saúde quanto para a população, como a grande diversidade vegetal, a facilidade de acesso às plantas medicinais, e o baixo custo para obtenção de medicamentos fitoterápicos (SANTOS et al., 2011). O tratamento de feridas com copaíba é um exemplo de aplicação atual dessa prática tradicionalmente respaldada. Ainda assim, em 2015 a Anvisa informou que uma lista de 60 espécies vegetais foi analisada por consultores da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), no sentido de se obter informações científicas e elaborar novas monografias. A atualização para a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, apresenta no 2º Formulário de Fitoterápicos, uma lista de 85 espécies vegetais. Foram acrescentadas 55 novas espécies e outras 38 foram excluídas da versão anterior, inclusive a *Copaifera* spp (BRASIL, 2021). Esta análise foi feita tendo como base o Mapa de Evidências de Efetividade Clínica das Plantas Medicinais Brasileiras, cujos dados subsidiaram a decisão naquele momento. Este fato certamente, contribui para a falta de qualidade dos produtos comerciais disponíveis.

Apesar da reconhecida importância e valorização do uso de fitoterápicos, é notória a carência de evidências científicas para avaliação da efetividade e segurança do uso da copaíba em humanos, principalmente relacionadas à concentração adequada e a indicação no tratamento de feridas crônicas. Assim, esta tese busca colaborar com a construção do conhecimento acerca da utilização tópica da oleoresina de copaíba em feridas crônicas. Nesse sentido, o principal objetivo do

presente estudo é avaliar a eficácia e a efetividade da oleorresina de copaíba no tratamento de feridas crônicas.

A tese seguirá o formato de artigos, tendo sido desenvolvidos três, complementares entre si. Inicia-se apresentando uma revisão bibliográfica sobre o uso tradicional de plantas medicinais para o tratamento de feridas, incluindo a *Copaifera* spp. Foram consideradas como referência as informações contidas no banco de dados do Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEPLAMT/UFMG), com o intuito de obter informações específicas, relacionadas ao contexto brasileiro. Também se analisou publicações científicas indexadas à base de dados do Pubmed/Medline. Por último, ocorreu a revisão de informações sobre o tema em revistas de estudos etnobotânicos. Esses resultados são apresentados no tópico 4.1 desta tese.

Sequencialmente, os tópicos 4.2 e 4.3 apresentam os resultados, relacionados às propriedades cicatrizantes e antimicrobianas das oleorresinas de *Copaifera multijuga* Hayne e *Copaifera officinalis* L. São apresentados dois artigos e resultados adicionais desta etapa. O tópico 4.4 contempla o terceiro artigo, no qual está apresentado o estudo clínico do tipo série de casos com pacientes que utilizaram a oleorresina de *Copaifera* sp. no tratamento de feridas crônicas.

Finalmente, o tópico 4.5 abrange os resultados adicionais desta tese, no qual está apresentado um artigo relacionado especificamente ao óleo de girassol. Em seguida descreve-se as considerações finais da tese, que envolvem a apresentação dos resultados mais importantes da pesquisa, análises próprias da autora com relação ao tema, e possíveis caminhos para futuras investigações.

1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.2.1 Feridas crônicas

No Brasil, as feridas crônicas constituem um grave problema de saúde, tendo em vista o impacto na qualidade de vida dos pacientes (NOGUEIRA et al., 2012). Assim, torna-se imprescindível a continuidade da busca por evidências científicas sobre a eficácia, efetividade e segurança dos tratamentos.

As feridas crônicas tendem a estar associadas às doenças comuns na população idosa, sendo determinantes da etiologia da ferida, além de prejudicar o processo de cicatrização. Em tais casos, as principais doenças associadas às feridas crônicas são diabetes, hipertensão arterial, e insuficiência venosa crônica. Dentre as feridas crônicas, as mais comuns são as lesões por pressão, as úlceras diabéticas, e as úlceras venosas crônicas (BRITO et al., 2013; OLIVEIRA; CASTRO; GRANJEIRO, 2013; WERDIN et al., 2009).

Na literatura científica, não há consenso sobre a definição de "feridas crônicas" (GOULD et al., 2015). Em linhas gerais, trata-se de feridas que apresentam falhas no processo de reparação, sem que haja restauração da integridade anatômica e funcional, ou que passem pelo processo de cicatrização sem estabelecer um resultado anatômico e funcional adequado (ROBSON; BARBUL, 2006; LAS HERAS et al.; 2020). Embora seja um tema amplamente debatido, de acordo com a bibliografia consultada, a ferida considerada "crônica" é aquela que não apresenta resultado após três meses de tratamento (NUNAN, et al., 2014; WERDIN; TENENHAUS; RENNEKAMPFF et al., 2008).

As feridas crônicas localizadas nos membros inferiores têm causas etiológicas diversas, majoritariamente associadas à insuficiência venosa crônica, representando cerca de 80% dos casos (AGALE, 2013; WANZELER et al., 2018). A principal causa é a hipertensão nas veias, ocorrendo devido à obstrução ou insuficiência das válvulas nas veias da perna. Assim, os danos ao sistema venoso superficial e/ou profundo nos membros inferiores reduzem o fluxo sanguíneo, interferindo no retorno do sangue (GREY et al., 2006; NELSON; BELL-SYER, 2014). A inadequação do funcionamento do sistema venoso é comum na população idosa e é causada por varizes primárias, sequelas de trombose profunda, anomalias valvulares venosas, além de outras causas (SALOME; FERREIRA, 2012).

É fundamental para o sucesso de um tratamento identificar e tratar a etiologia de uma ferida crônica (insuficiência venosa, perfusão arterial, ou diabetes), bem como os fatores sistêmicos (estado nutricional, imunossupressão ou infecção) que agravam falhas no processo de cicatrização (MUSTOE; O'SHAUGHNESSY; KLOETERS, 2006). Assim, o gerenciamento do tratamento de feridas crônicas pode necessitar de diferentes estratégias como terapia medicamentosa e alimentar e/ou mudanças no comportamento para promover a cicatrização de feridas (MAHMOUDI; GOULD, 2020). Ou seja, são necessários procedimentos individuais, especificamente

destinados a cada determinante da patogênese da ferida crônica, além de uma abordagem terapêutica combinada que alcance todos os componentes da fisiopatologia da ferida (MUSTOE; O'SHAUGHNESSY; KLOETERS, 2006).

Em vários tipos de feridas crônicas, mecanismos inflamatórios não controlados são considerados responsáveis pela falha de cicatrização, já que a longa duração desses mecanismos aumenta o risco de infecção e a possibilidade de recorrência das úlceras (OLIVEIRA; CASTRO; GRANJEIRO, 2013). Neste caso, a presença de infecção pode causar distúrbios no processo e afetar a cura (ROBSON, 1997), impactando a recuperação do paciente e aumentando significativamente os custos da assistência à saúde (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

1.2.1.1 Cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas é um processo de restauração que abrange vários eventos simultâneos e sobrepostos: a resposta inflamatória, a regeneração da epiderme, a contração da ferida e, finalmente, a formação do tecido conjuntivo e a remodelação. Tal processo envolve tipos celulares distintos, matriz extracelular, somado à ação de mediadores solúveis, como fatores de crescimento e citocinas (VELNAR et al., 2009). Esse processo é contínuo, mas pode ser didaticamente dividido em quatro fases: i. coagulação e hemostasia, ii. inflamação, iii. proliferação e iv. remodelação da ferida pelo tecido cicatricial. Diversos autores descreveram essas fases com algumas particularidades (BROUGHTON et al.; 2006; ROBSON et. al., 2001).

i. coagulação e hemostasia - O início do processo de reparo acontece nos primeiros momentos, imediatamente após a lesão. A primeira resposta ao dano tecidual é a vasoconstrição (ROBSON et. al., 2001). Em seguida, dispara-se uma sequência de eventos. Pela deposição e ativação de plaquetas ocorre a formação de um trombo que irá tamponar a lesão endotelial. Esse trombo rico em plaquetas é rapidamente infiltrado pela fibrina, formando uma rede que captura eritrócitos e oclui o vaso sanguíneo rompido. Forma-se uma matriz preliminar, servindo de base para a deposição das células responsáveis pelo desencadeamento do processo de reparo (BALBINO; PEREIRA; CURY, 2005).

ii. inflamação - A fase inflamatória é marcada por infiltração da ferida por células imunes (neutrófilos, monócitos e linfócitos), ativadas e direcionadas para o local da lesão, facilitada pela presença de mediadores inflamatórios (NGUYEN; SOULIKA, 2019). O meio da ferida durante esta fase apresenta altos níveis de mediadores pró-inflamatórios, que servem para recrutar outras células imunes da periferia. Inicialmente, os neutrófilos são as primeiras células a alcançarem a região inflamada através da circulação. Sua função principal neste processo é a eliminação de possíveis microorganismos pela fagocitose (BALBINO; PEREIRA; CURY, 2005). O objetivo da fase inflamatória é que o hospedeiro afaste quaisquer patógenos que tenham entrado na ferida; a prevenção de infecções. Além disso, os fagócitos limpam os restos necróticos (NGUYEN; SOULIKA, 2019).

Os macrófagos derivados de monócitos, ao contrário do papel desempenhado pelos neutrófilos, são os elementos mais críticos na indução do processo de reparo. Além de auxiliar os neutrófilos na eliminação de microorganismos pela fagocitose, são as células mais eficientes na eliminação de fragmentos teciduais, inclusive removendo neutrófilos que perderam função (BALBINO; PEREIRA; CURY, 2005).

iii. proliferação – Esta fase é caracterizada pela expansão de células residentes na pele (queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais). Os queratinócitos se expandem e migram para restaurar a função de barreira da epiderme. O tecido de granulação, uma matriz de células imunes, fibroblastos e vasos sanguíneos recém gerados, começam a se formar e substituem o coágulo de fibrina, formador do substrato para a adesão dos queratinócitos migratórios (NGUYEN; SOULIKA, 2019). Na fase de migração, a ativação de fibroblastos é intensificada, sendo essas células os principais componentes do tecido de granulação, que após a influência dos fatores de crescimento e demais mediadores, são ativados e migram para o centro da ferida (BALBINO; PEREIRA; CURY, 2005).

iv. remodelação - Há um aumento dos fibroblastos ativados para a produção de colágeno no local. A matriz extracelular começa a ser substituída por um tecido conjuntivo mais forte e mais elástico, processo denominado de fibroplasia. Para sua eficiência é necessário ocorrer paralelamente a formação de novos vasos sanguíneos (BALBINO; PEREIRA; CURY, 2005). A partir daí, inicia-se a formação do tecido de granulação, que é enriquecido com mais fibras colágenas, e a maioria das células desaparece. A ferida começa a ter o aspecto de cicatriz (NGUYEN; SOULIKA,

2019). O processo de remodelamento da cicatriz envolve etapas sucessivas de produção, digestão e orientação das fibrilas de colágeno.

Em suma, cada fase do processo de cicatrização é orientada pela ação de proteínas que controlam os ciclos de desenvolvimento celular. A cicatrização eficiente ocorre quando há uma transição eficaz da fase inflamatória para a proliferativa. Para que isso aconteça, todos os seguintes eventos fisiológicos devem ocorrer: o número de neutrófilos na ferida deve diminuir; os macrófagos devem mudar o fenótipo de inflamatório para reparador; precisa acontecer a deposição de colágeno e a neovascularização (NGUYEN; SOULIKA, 2019).

Quando ocorrem falhas em qualquer uma das fases, haverá prejuízos na cicatrização. Por exemplo: uma fase inflamatória prolongada pode resultar em feridas crônicas devido à cicatrização ineficiente (ROBSON et. al., 2001). Tais feridas são caracterizadas por: altos níveis de inflamação e diminuição da produção de fatores de crescimento; pela diminuição da proliferação de células endoteliais; falta de reepitelização (NGUYEN; SOULIKA, 2019). Clinicamente, a definição de feridas agudas ou crônicas baseia-se no tempo de cura, ou seja, o tempo é uma variável importante na reparação de feridas (ROBSON et. al., 2001).

Embora os fibroblastos não sejam as únicas células responsáveis pela contração de feridas, durante os primeiros dias de cicatrização, seus movimentos na expressão da matriz extracelular podem mostrar-se requisitos essenciais para que o processo ocorra (PORTER, 2007). É importante considerar os estudos recentes que comprovam o efeito de extratos vegetais na indução da proliferação de fibroblastos (DI MARTINO et al., 2017; HERMAN; HERMAN, 2020; TEPLICKI et al., 2018; SARANDY et al., 2016), pois trazem evidências sobre o seu importante papel no processo de cicatrização (TOBIN, 2017). Em resposta às lesões, os fibroblastos se multiplicam para promover a cura das camadas inferiores da pele e restaurar a homeostase dos tecidos (CLARK, 1985; BALBINO; PEREIRA; CURY, 2005). Esses fibroblastos também atuam como sentinelas na produção de mediadores inflamatórios em resposta a diversos microrganismos, sintetizando moléculas envolvidas na resposta imune inata. Na presença de patógenos, citocinas e fatores de crescimento são sintetizados, expandindo respostas imunológicas e secretando peptídeos antimicrobianos (BAUTISTA-HERNÁNDEZ et al., 2017).

Diversas espécies vegetais têm sido utilizadas pela população como tratamentos naturais, sobretudo nas feridas (MASSON et al., 2013; PENIDO et al.,

2016). Trata-se de produtos vegetais estudados para produção de fitoterápicos como alternativa aos medicamentos sintéticos. Busca-se eficácia, baixa toxicidade e afastamento de resistência antimicrobiana. Esta propriedade pode estar relacionada a uma combinação complexa de metabólicos que dificulta a adaptabilidade dos patógenos (BONA et al., 2014; DAFERERA; ZIOGAS; POLISSIOU, 2003). Estudos *in vitro*, utilizando diferentes métodos, testaram a resistência antimicrobiana pelos microorganismos: *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* (MENDONÇA e ONOFRE, 2009; MARCHIORO PEREIRA, 2018). Ambos os estudos verificaram inibição de crescimento das três bactérias analisadas por meio da oleorresina de copaíba.

As feridas crônicas podem agravar-se quando acometidas por infecções causadas por microrganismos resistentes, podendo tratar-se de bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas (GELATTI et al., 2014). Dentre as bactérias mais frequentes estão *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Escherichia coli* (RODRÍGUEZ et al., 2014).

Um estudo conduzido em 428 pacientes, no Hospital de Medicina Tradicional Chinesa e Medicina Ocidental Integrada, afiliado à Universidade de Medicina Tradicional Chinesa de Shanghai/China, encontrou a *S. aureus* como a Gram-positiva mais comum entre as bactérias presentes no exsudato de feridas crônicas. Dentre as Gram-negativas, as mais comuns foram *Klebsiella* (14,7%), *E. coli* (18,7%), *P. aeruginosa* (17,7%) e *Proteus mirabilis* (31,6%) (WU et al., 2018). Perfil semelhante de colonização bacteriana em feridas infectadas também foi encontrado em estudos realizados na África, Índia e na região Amazônica do Brasil (KASSAM et al., 2017; PARAJULI et al., 2014; PONTES et al., 2020).

1.2.2 Uso de fitoterápicos no sistema público de saúde brasileiro

Historicamente, medicamentos de sucesso são originados de plantas medicinais, representando um conjunto importante para o desenvolvimento de novos fármacos (ATANASOV et al., 2015). Desde 1978, a OMS tem expressado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais no âmbito sanitário (BRASIL, 2015). O uso de medicamentos fitoterápicos é uma prática desenvolvida ao redor do mundo, estimando-se que até quatro bilhões de pessoas (80% da população mundial) utiliza a fitoterapia como fonte primária de assistência

terapêutica (BANDARANAYAKE, 2006; BODEKER et al., 2005; MUKHERJEE, 2002). A partir daí, a OMS reconhece oficialmente a fitoterapia e propõe a disseminação mundial do conhecimento necessário para seu uso.

A utilização de medicamentos à base de plantas medicinais tem sido amplamente adotada em diversos países desenvolvidos como medicamentos complementares; comuns no Reino Unido e restante da Europa, bem como na América do Norte e Austrália (ANQUEZ-TRAXLER, 2011; BRAUN et al., 2010; CALAPAI, 2008). Assim, percebe-se que medicamentos fitoterápicos, bem como os produtos tradicionais fitoterápicos têm recebido atenção significativa nos debates globais sobre saúde há várias décadas.

A OMS reconheceu que os estudos sobre uso tradicional de plantas medicinais fornecem informações importantes para subsidiar sua utilização na prática clínica (OMS, 2011). Um grande número de informações documentadas têm demonstrado que diversas espécies vegetais podem ser usadas para condições de saúde específicas e, dessa forma, demonstram evidências farmacológicas que justificam seu uso (ATANASOV et al., 2015; HEINRICH et al., 2006). Apesar disso, é notável a redução do uso de plantas medicinais ao longo do tempo, até mesmo de espécies nativas, que são pouco conhecidas e utilizadas no país (RICARDO et al., 2018).

No Brasil, a grande diversidade vegetal e o baixo custo para obter fitoterápicos facilita seu uso como opção terapêutica, assim despertando a atenção dos programas de assistência à saúde desde os anos 1980 (SANTOS et al., 2011). Deste modo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Ministério da Saúde vêm, ao longo das últimas décadas, buscando regulamentar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, inclusive no Sistema único de Saúde (SUS) (RICARDO et al., 2018).

A partir da década de 1980, vários documentos foram elaborados no sentido de destacar o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema público de saúde (Brasil, 2015). Com o propósito de apresentar o marco histórico do uso de fitoterápicos no Brasil, o Quadro 1 resume as principais legislações, normativas e programas que respaldam seu uso.

Quadro 1. Principais legislações, normativas e programas que respaldaram o uso de fitoterápicos no Brasil

LEI, NORMA OU PROGRAMA	OBJETIVO	AUTORIDADE QUE INSTAUROU	REFERÊNCIA
Portaria nº 212, de 11 de setembro de 1981	Define o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica	Ministério da Saúde	Brasil (1981)
Programa de Pesquisa de Plantas Mediciniais	Desenvolver uma terapêutica alternativa e complementar, com embasamento científico, pelo estabelecimento de medicamentos fitoterápicos, com base no valor real farmacológico de preparações de uso popular, à base de plantas medicinais	Central de Medicamentos do Ministério da Saúde	Brasil (1982)
Relatório Final da 8ª Conferência Nacional de Saúde	Introduzir práticas alternativas de atenção à saúde no âmbito dos serviços de saúde, possibilitando ao usuário o acesso democrático para a escolha da terapia preferida	Conferência Nacional de Saúde	Conferência Nacional de Saúde (1986)
Resolução nº 40.33 da 40ª Assembléia Mundial de Saúde	Iniciar amplos programas relacionados à identificação, avaliação, preparo, cultivo e conservação de plantas utilizadas na medicina tradicional Garantir a qualidade dos medicamentos derivados de medicamentos tradicionais extraídos de plantas, por meio da utilização de técnicas modernas e aplicação de padrões apropriados e boas práticas de fabricação	Assembléia Mundial de Saúde	Organização Mundial da Saúde (1987)
Resolução CIPLAN nº 8, de 8 de março de 1988	Implementar a prática da fitoterapia nos serviços de saúde, além de orientar e buscar inclusão da fitoterapia em Ações Integradas em Saúde (AIS), e/ou na programação do Sistema Único e Descentralizado de Saúde (SUDS), visando a colaborar com a prática oficial da medicina moderna, de forma complementar Criar procedimentos e rotinas relacionadas à prática de fitoterapia em Unidades de Assistência Médica	Ministérios da Previdência Social, da Educação e do Trabalho	Brasil (1988)
Parecer nº 04 de 1992	Reconhecer a fitoterapia como método terapêutico, portanto, deve ter estrita supervisão do Estado por meio da Vigilância Sanitária	Conselho Federal de Medicina	Conselho Federal de Medicina (1992)

LEI, NORMA OU PROGRAMA	OBJETIVO	AUTORIDADE QUE INSTAUROU	REFERÊNCIA
Portaria nº 31/SVS, de 6 de abril de 1994	Criar o Grupo de Estudos de Produtos Fitoterápicos	Secretaria de Vigilância Sanitária	Brasil (1994)
Portaria nº 6/SVS, de 31 de janeiro de 1995	Instituir e normatizar o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária	Secretaria de Vigilância Sanitária	Brasil (1995)
Portaria nº 665 de 1998	Criar a Subcomissão Nacional de Assessoramento em Fitoterápicos (CONAFIT)	Ministério da Saúde	Brasil (1998a)
Portaria nº 3.916, 1998 - Política Nacional de Medicamentos	Garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais	Ministério da Saúde	Brasil (1998b)
Resolução nº 17 de 2000	Atualizar a regulamentação de registro de medicamentos fitoterápicos Definir o medicamento fitoterápico tradicional	ANVISA	Brasil (2000)
Resolução nº 48 de 2004	Atualizar a regulamentação de registro de medicamentos fitoterápicos Definir o medicamento fitoterápico tradicional	ANVISA	Brasil (2004a)
Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, 2006	Estabelece diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento das ações dos diversos parceiros em torno de objetivos comuns que visam garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicas no Brasil	Ministério da Saúde	Brasil (2006a)
Portaria nº 886 de 2010.	Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).	Ministério da Saúde	Brasil (2010a)
Resolução nº 14 de 2010	Atualizar a regulamentação de registro de medicamentos fitoterápicos Definir o medicamento fitoterápico tradicional	ANVISA	Brasil (2010b)
Resolução nº 26, de 2014	Define as categorias de fitoterápicos e estabelece os requisitos mínimos para registro e renovação de registro de fitoterápicos	ANVISA	Brasil (2014)

LEI, NORMA OU PROGRAMA	OBJETIVO	AUTORIDADE QUE INSTAUROU	REFERÊNCIA
Resolução n° 327, de 2019	Dispõe sobre os procedimentos para concessão de Autorização Sanitária para fabricação e importação, bem como estabelece os requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, vigilância e fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências	ANVISA	Brasil (2019)
Resolução n° 463, de 2021	Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição	ANVISA	Brasil (2021)
Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - 2022	Relacionar a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS – inclui 12 fitoterápicos. Constitui-se como instrumento promotor do uso racional e lista orientadora do financiamento e acesso a medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica.	Ministério da Saúde	Brasil (2022)

Siglas e abreviaturas: ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Fonte: a autora.

Destaca-se que em 1988, com a institucionalização do SUS e a garantia da integralidade da assistência à saúde, foi possível a inclusão de práticas de fitoterapia nos serviços assistenciais prestados à população brasileira. Desde então, foram estabelecidos marcos importantes no panorama da utilização de fitoterapia no país (SANTOS et al., 2011).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) - aprovada em 1998, previu a continuidade e expansão do apoio a pesquisas que visassem o aproveitamento do potencial terapêutico das plantas medicinais da biodiversidade brasileira, transformando-as em medicamentos (BRASIL, 1998b). Esse foi um marco importante que viabilizou o olhar específico do ponto de vista farmacêutico.

Na 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, realizada no ano de 2003, foi enfatizada a necessidade de se implantar práticas integrativas e complementares no SUS, assim como incentivada sua pesquisa e ensino, como forma de respaldar o uso de medicamentos fitoterápicos nos serviços de saúde. Originária das deliberações desta conferência, em 2004 foi instituída a Política Nacional de Assistência Farmacêutica que tem como um dos seus eixos

estratégicos: a modernização e ampliação da produção dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, visando o suprimento do SUS e o cumprimento de seu papel como referências de custo e qualidade da produção de medicamentos, incluindo-se os fitoterápicos (BRASIL, 2004b).

Em 2006, a Portaria do Ministério da Saúde nº 971 aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, que tem como uma de suas diretrizes o “*provimento do acesso a medicamentos fitoterápicos na perspectiva da ampliação da produção pública*” (BRASIL, 2006b, p. 8).

A partir daí, possibilitou-se a instauração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que conseqüentemente permitiu o desenvolvimento de diversas ações para sua implementação em estados e municípios. Especificamente, estes criaram políticas locais, e diversos serviços de saúde passaram a oferecer o tratamento com fitoterápicos, aumentando o número de profissionais que utilizam a fitoterapia com seus pacientes (FIGUEREDO et al., 2014).

Nesse contexto, desenvolveu-se a Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS (RENISUS), publicada pelo Ministério da Saúde em 2009, na qual constam 71 plantas medicinais com potencial de gerar novos produtos úteis ao sistema público de saúde brasileiro. Apresenta espécies utilizadas em municípios e estados, cujas monografias irão informar as lacunas de pesquisa e, conseqüentemente, orientar o desenvolvimento de novos estudos. Entre elas, constam plantas utilizadas tradicionalmente pela população como a *Copaífera* spp (BRASIL, 2009).

Já no ano seguinte, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 14 de 2010, a qual apresentou uma definição para “medicamento fitoterápico” e estabeleceu requisitos mínimos para seu registro (BRASIL, 2010b). Essa resolução considerou como medicamentos fitoterápicos aqueles obtidos com o uso exclusivo de matérias-primas vegetais ativas, e cuja segurança e eficácia fossem validadas por meio de pesquisas etnofarmacológicas, evidência clínica e documentação técnico-científica.

Em 2014, a RDC nº 26/2014 revoga a RDC 14/2010 e define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico de produto tradicional fitoterápico. Tanto os **medicamentos fitoterápicos** quanto os **produtos tradicionais fitoterápicos** são derivados de matérias-primas

vegetais. Entretanto, a segurança e a eficácia dos medicamentos fitoterápicos devem ser baseadas em evidências clínicas. Para os produtos fitoterápicos tradicionais, a segurança e a efetividade devem ser respaldadas pela comprovação de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos ou pelo registro simplificado (BRASIL, 2014).

Mais recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária atualizou o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Trata-se de um compêndio constituído de formulações fitoterápicas oficiais ou farmacopeicas, composto por monografias, organizadas por espécie vegetal, nas quais estão descritos o modo de preparo das fórmulas, a sua indicação, modo de usar e as principais advertências relacionadas (BRASIL, 2021).

1.2.2.1 Uso de fitoterápicos no município de Betim-MG

No início dos anos 2000, várias cidades brasileiras passaram a oferecer serviços envolvendo produção e utilização de plantas medicinais, drogas vegetais e seus derivados, e/ou medicamentos fitoterápicos, a partir de programas municipais e/ou estaduais vinculados ao SUS, sendo alguns regulamentados por legislações específicas (GIRÃO; RODRIGUES, 2005).

No município de Betim, em Minas Gerais (Brasil), o programa de fitoterapia é denominado Farmácia Viva. Sendo desenvolvido pela prefeitura desde 2004, o programa busca promover o uso das plantas medicinais na atenção à saúde, almejando valorizar conhecimento popular fundamentado no conhecimento científico (CAMARGO, 2010). Inicialmente, o Programa Farmácia Viva visava oferecer a fitoterapia como opção terapêutica no SUS-Betim, orientar a comunidade ao uso correto das plantas medicinais, e fornecer medicamentos fitoterápicos em todas as unidades de saúde do município (GUIMARÃES; MEDEIROS; VIEIRA, 2006).

Atualmente, são fornecidos pelo “Programa Farmácia Viva” medicamentos fitoterápicos a partir de 27 espécies vegetais. As formas farmacêuticas para tratamento de feridas são produzidas com uma única espécie ou com a combinação entre elas, manipulados na forma de cremes, óleos, loções, géis, tinturas e soluções aquosas. Dentre os vários produtos dispensados pelo programa estão algumas formulações com oleorresina de copaíba que são usadas no tratamento de feridas. As

preparações contendo a oleorresina de copaíba estão disponíveis em duas apresentações de uso tópico em feridas: “creme de copaíba 10%” e “óleo de girassol + copaíba 7%” (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BETIM, 2021). São bastante utilizados nas unidades de saúde devido à sua indicação como antimicrobiano, anti-inflamatório e ação cicatrizante, emoliente, quimiotóxica e angiogênica (AMARAL et al., 2005; CORREIA et. al., 2008; DE MOURA et al., 2009; DOS SANTOS, 2008; MENDONÇA; ONOFRE, 2009; VIEIRA et al., 2008).

No município de Betim, a preparação contendo o óleo de girassol + oleorresina de copaíba 7% é manipulada pela Farmácia Viva e está indicada na Protocolo de Prescrição de Medicamentos Fitoterápicos em Enfermagem para uso em feridas em processo de granulação, feridas em fase proliferativa com exsudato, queimadura de 1º grau, lesões sem necrose (PREFEITURA DE BETIM, 2012). No Protocolo de prescrição de medicamentos fitoterápicos para farmacêuticos, há a indicação do creme de copaíba 10% para aplicação em lesões psoriáticas, cicatrização de feridas, afecções cutâneas (acne, furúnculos), e processos inflamatórios na formulação em creme copaíba 10% (PREFEITURA DE BETIM, 2017).

De acordo com Guimarães, Medeiros e Vieira (2006), o Programa Fitoterápico Farmácia Viva em Betim se mostrou uma alternativa terapêutica eficiente e viável. Notou-se redução de custos dos medicamentos em cerca de três vezes, e restabelecimento suave e duradouro da saúde do paciente. O Programa Farmácia Viva realizado pela Rede SUS Betim foi reconhecido pelo Ministério da Saúde (MS) como uma das práticas exitosas no SUS (O TEMPO, 2022).

1.2.3 Oleorresina de copaíba (*Copaifera* spp.)

A oleorresina de copaíba (OR), também conhecido como bálsamo de copaíba, é obtida como um exsudado dos troncos das árvores do gênero *Copaifera* (família Leguminosae), considerado um remédio de longa tradição de uso nos países tropicais. Foram encontrados em registros históricos, feitos com base nas observações de naturalistas europeus, indicações de uso da OR da copaíba para o tratamento de doenças como a gonorreia, blenorragia, leucorreia e psoríase, sendo também descrito para o tratamento de feridas (BRANDÃO et al., 2008; BRANDÃO et al., 2012; DUCKE, 1939; RODRIGUES, 1989).

Espécies do gênero *Copaifera* podem ser encontradas nos biomas da Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica no Brasil (FLORA DO BRASIL, 2020). Entre as espécies mais abundantes no Brasil e América do Sul estão a *Copaifera officinalis* L. (presente em Roraima e no Norte do Amazonas) e a *Copaifera multijuga* Hayne (presente na Amazônia) (PIERI; MUSSI; MOREIRA, 2009). Especificamente na Amazônia, o gênero *Copaifera* destaca-se como um dos mais conhecidos pela população e um dos mais utilizados (RAMOS, 2006).

A indicação terapêutica para o creme de copaíba 10% foi descrita no Formulário de Fitoterápicos da 1ª edição da Farmacopeia Brasileira, como anti-inflamatório, antisséptico e cicatrizante (BRASIL, 2011). Pesquisas têm demonstrado ação antimicrobiana, anticancerígena e cicatrizante das oleorresinas da *C. officinalis* e da *C. multijuga* Hayne (BRITO et al., 2010; MARTINI et al., 2016; TOBOUTI et al., 2017). A OR de diferentes espécies já teve sua eficácia validada como anti-edematogênico (VEIGA JR et al., 2006; VEIGA JR et al., 2007), anti-inflamatório (VEIGA JR et al., 2001), antinociceptivo (CARVALHO et al., 2005; GOMES et al., 2007) e tratamento para colite induzida por ácido acético (PAIVA et al., 1998; 2004). Outros autores ainda descrevem seu uso como: diurético, laxativo, antiblenorrágico, analgésico, antirreumático, antisséptico, anti-inflamatório e cicatrizante (BASILE et al., 1988; CARVALHO et al., 2005; LIMA SILVA et al., 2009; PAIVA et al., 1998, 2002a, 2002b; VEIGA JR et al., 2006).

Partes e subprodutos das árvores do gênero *Copaifera* podem ser encontrados nos mercados e feiras, sendo que o gênero é conhecido por nomes populares como: copahyba, copaíbarana, copaúba, copaibo, copal, maram, marimari e bálsamo dos Jesuítas (VEIGA JR.; PINTO, 2002).

1.2.4 Caracterização da oleorresina de copaíba

Diversos estudos têm demonstrado alta variabilidade dos componentes e suas respectivas concentrações da OR extraída de uma mesma população de copaíferas, variação possivelmente relacionada aos fatores ambientais, geográficos, a estação do ano, características genéticas, e manejo das extrações (HERRERO-JÁUREGUI et al., 2011). A OR de copaíba possui sesquiterpenos e diterpenos em sua composição, ativos responsáveis por sua atividade biológica. Dessa forma, a atividade

anti-inflamatória de uma espécie pode ser superior à de outra (VEIGA JR. et al., 2007; YASOJIMA et al., 2013).

As concentrações e a natureza dos sesquiterpenos e diterpenos podem variar, mas ambas classes devem estar sempre presentes nas oleorresinas de copaíba (VEIGA JR.; PINTO; MACIEL, 2005). Nesse sentido, os estudos fitoquímicos desenvolvidos com a copaíba mostraram que o ácido copálico, β -cariofileno, e α -copaeno são os principais constituintes da OR, encontrados em amostras de oleorresinas das espécies *C. piresii*, *C. paupera*, e *C. martii*, coletadas nos estados do Pará, Rondônia e Acre, respectivamente (CUSTÓDIO; VEIGA JR., 2012; LEANDRO et al., 2012; SOUZA-BARBOSA et al., 2013). Os mesmos estudos evidenciaram o α -copaeno como principal constituinte, dentre outros sesquiterpenos encontrados na OR.

A maior parte da composição química da OR de copaíba (*C. multijuga* Hayne) é constituída pelos sesquiterpenos, com predominância do β -cariofileno, e em menor proporção, pelos ácidos diterpênicos (LIMA et al., 2020b). Essa espécie apresenta uma característica diferente das outras espécies do gênero *Copaifera*, marcada pela composição química com 90% de sesquiterpenos, sendo o β -cariofileno o principal deles, representando 60% da sua composição total (BARBOSA et al., 2012; CASCON; GILBERT, 2000; LIMA et al., 2020b; VEIGA JR. et al., 2007).

Veiga Jr. e colaboradores (1997) afirmam que o número de diterpenos detectados nos óleos de copaíba sugere que amostras autênticas de uma mesma espécie devem ter entre 3 e 9 diterpenos. Sobre a composição química da OR da *C. officinalis*, Chen et al. (2009) e Lima et al. (2021) identificaram também estes compostos. No trabalho mais recente de Lima et al. (2021), os principais sesquiterpenos detectados nesta mesma espécie foram o β -cariofileno (58,96%), α -copaeno (11,16%), β -humuleno (8,25%), e δ -cadineno (4,4%).

De acordo com Lima et al. (2020b), que analisou 10 amostras de *C. multijuga*, o método adequado para a quantificação de marcadores químicos da copaíba são as análises feitas por meio da Cromatografia Gasosa associada à Espectrometria de Massas (CG/EM). Metodologia essa que permite detecção e quantificação do β -cariofileno e seu óxido nos óleos autênticos de *C. multijuga* e *C. officinalis*.

A cromatografia é considerada por muitos pesquisadores uma técnica eficiente para a separação de compostos, com um amplo espectro de aplicação em

diversas áreas da ciência. A separação dos compostos é estabelecida pela afinidade deles entre: uma fase estacionária e uma fase móvel, imiscíveis entre si. Na cromatografia gasosa, os compostos devem ser capazes de passar para o estado gasoso sem degradação dos mesmos, nas temperaturas de trabalho das colunas utilizadas para a separação dos compostos presentes na amostra (DEGANI; CASS; VIEIRA; 1998; MOREIRA, 2018; SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

A análise cromatográfica que utiliza o acoplamento entre a cromatografia gasosa e a espectrometria de massas fortalece o leque de aplicações desta técnica (ADAMS, 2007; PURCARO; TRANCHIDA; MONDELLO, 2017). Os experimentos gerados pelo equipamento permitem a análise de compostos orgânicos voláteis, termicamente estáveis até 300°C, e com massa molar até 750 g/mol. O equipamento dispõe de duas colunas cromatográficas que analisam quase a totalidade dos compostos orgânicos.

Neste caso, os compostos da *Copaifera sp.* são identificados por comparação do índice de retenção, que é separado e identificado através de bibliotecas de espectro-padrão disponíveis na literatura (RIBEIRO et al., 2019).

1.2.4.1 Propriedades da copaíba relacionadas à cicatrização de feridas

Alguns estudos confirmaram a eficácia da OR de copaíba na cicatrização de feridas em camundongos (MASSON, 2013; NOGUEIRA et al., 2012; PAIVA et al.; 2002a; VIEIRA et al., 2008). Um dos estudos com animais utilizou a OR a 10%, constatando o aumento na formação de crostas na lesão e no número de vasos sanguíneos, quando comparado ao grupo tratado com solução salina a 0,9% (BRITO et al., 1999a). Tais fatores são importantes para o processo de cicatrização.

A OR da *C. langsdorffii* também demonstrou reduzir o tempo necessário para a cicatrização de feridas cutâneas de ratos e aumentar a formação de tecido de granulação, quando comparadas a um grupo controle (EURIDES et al., 1998). Outros estudo, além de observadas propriedades antiedematogênicas, analgésicas confirmaram suas propriedades anti-inflamatórias (BASILE et al., 1988; CARVALHO et al., 2005; GUSHIKEN et al., 2017; LIMA SILVA et al., 2009).

Resultados semelhantes aos estudos descritos foram obtidos com utilização de pomada com 10% da OR de *C. langsdorffii* em feridas de ratos,

demonstrando a capacidade do produto para aumentar a vascularização (ESTEVÃO et al., 2013). Nessa pesquisa utilizou-se duas preparações: a pomada teste (glicerina e vaselina + 10% de OR) e outra para o controle (glicerina e vaselina). Comparado com o controle, o grupo experimental apresentou: menor área necrótica; fibroblastos mais volumosos; número significativamente maior de vasos sanguíneos, fibras de colágeno, e fibroblastos. É importante salientar que os fibroblastos têm um papel fundamental na cicatrização de feridas crônicas (BAUTISTA-HERNÁNDEZ et al., 2017; NGUYEN; SOULIKA, 2019).

Além dos estudos com animais, estudos pré-clínicos confirmaram efeito cicatrizante e anti-inflamatório da OR de copaíba a partir da presença de diterpenos e alguns fatores de crescimento (GOMES et al, 2010; PAIVA et al., 2002a), promovendo formação de colágeno e conseqüente contração da ferida (GABBIANI, 1970; MUSTOE et al., 1987).

Um ensaio clínico (duplo cego) buscou avaliar os efeitos para tratamento de acne de um gel com 1% (peso/peso) de óleo essencial de *C. langsdorfii*, em comparação ao placebo. O estudo foi executado em um grupo de 10 pacientes, com duas aplicações diárias durante 21 dias. Ambos os géis, copaíba e placebo, foram aplicados ao mesmo tempo nos mesmos voluntários. A área da pele afetada foi fotografada e analisada por meio de um software (*Windows release 3.0*), e os autores concluíram que o efeito de redução das pústulas nas áreas tratadas com o gel ativo foi significativamente maior do que na área tratada com o placebo (DA SILVA et al., 2012).

Estudos de toxicidade analisaram a administração oral da copaíba em ratos e relataram a ação discretamente irritante em contato com o tecido conjuntivo (COSTA et al., 1996), a ocorrência de diarreia (Brito et al. 1999b), alterações na implantação embrionária e na densidade urinária, congestão vascular do fígado, e possível interação hepática (BALDISSERA et al., 2014; BRITO et al., 2002). Por outro lado, estudos semelhantes não identificaram alterações nos valores de aminotransferases, na progressão da gestação e desempenho reprodutivo (ARAÚJO JR. et al., 2005; LIMA et al., 2011; GONÇALVES et al. 2014), bem como nas propriedades genotóxicas, mutagênicas, ou efeitos citotóxicos em células normais (ARRUDA, 2019). Avaliar a toxicidade celular da OR de copaíba é imprescindível para análise de segurança, riscos e benefícios da sua utilização. Devendo-se levar em conta as doses administradas, formulações e formas de administração.

Nesse sentido, uma revisão de literatura recente mostrou grande variação na composição química das espécies de copaíba (ARRUDA et al., 2019). Assim, a padronização de um produto fitoterápico constitui um desafio pois, esta variação altera suas atividades biológicas. Não obstante, considerando a riqueza de registros históricos do uso tradicional da OR de copaíba para tratar feridas, sua utilização no SUS datada desde 2004, e resultados bastante favoráveis em estudos tanto *in vitro* quanto em animais, mostra-se essencial a realização de estudos avaliando a efetividade de espécies utilizadas na prática clínica.

Uma característica importante a ser observada nos produtos utilizados para tratar feridas é a sua capacidade de controlar a multiplicação de microrganismos. Desse modo, a atividade antimicrobiana da OR de copaíba foi verificada contra uma variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Vários estudos demonstraram a atividade antimicrobiana da OR frente cepas de: *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguinis* (VASCONCELOS; ROCHA; BANDEIRA, 2008); *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* (MARCHIORO et al., 2018; MENDONÇA; ONOFRE, 2009); e *Staphylococcus coagulase-positiva* (ZIECH et al., 2013). O estudo de Biavatti (2006) analisou a composição da OR de *C. multijuga* (ORCM) e confirmou a atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *E. coli*, *S. mutans*.

A atividade da copaíba contra bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*) e Gram-negativas (*P. aeruginosa* e *E. coli*) relacionadas com infecções de feridas também foi testada no estudo de Masson et al. (2013). Contudo, nesse estudo a OR só apresentou atividade antimicrobiana *in vitro* frente às bactérias Gram-positivas.

Considerando que a presença de infecção dificulta o processo normal de cicatrização, a OR de copaíba pode indicar uma possibilidade coadjuvante no tratamento de feridas infectadas, especialmente por bactérias gram-positivas (MASSON et al., 2013). A presença do β -cariofileno como composto majoritário das oleorresinas sugere a ação da OR de copaíba contra diversas cepas bacterianas, já que este é um importante agente antimicrobiano (BONAN et al., 2015; PIERI et al., 2012, 2014; SIMÕES et al., 2016; ZIECH et al., 2013).

Assim, percebe-se a necessidade de novas pesquisas que possam verificar diferentes concentrações da OR de copaíba capazes de inibir o crescimento bacteriano sem inibição da proliferação celular.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e a efetividade da oleorresina de copaíba no tratamento de feridas crônicas.

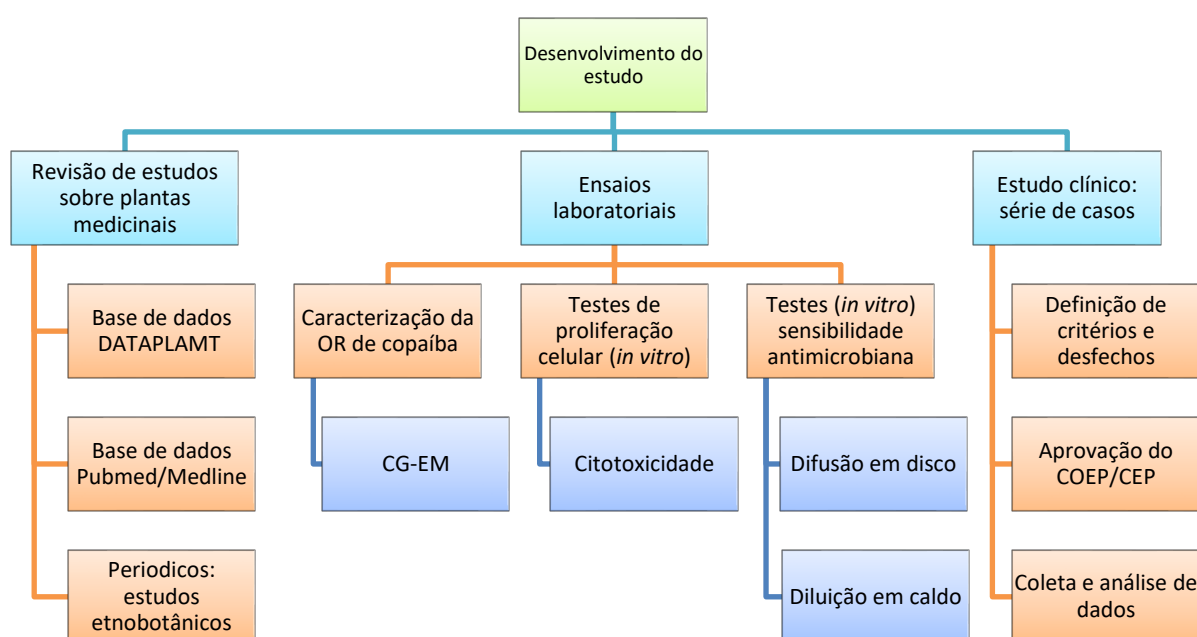
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Identificar as plantas utilizadas na medicina tradicional para tratar feridas;
- ii. Avaliar a eficácia da oleorresina de copaíba na proliferação celular por meio de análise *in vitro*;
- iii. Identificar a concentração mais adequada das preparações com oleorresina de copaíba na promoção da proliferação celular e da citotoxicidade, por meio do desenvolvimento de um estudo pré-clínico;
- iv. Analisar a ação antimicrobiana das preparações com oleorresina de copaíba em diferentes concentrações, sobre as bactérias de maior prevalência em feridas crônicas; e
- v. Analisar a efetividade da oleorresina de copaíba na cicatrização de feridas crônicas.

3 METODOLOGIA

Para responder os objetivos propostos na tese, este trabalho demandou três tipos de abordagens que foram desenvolvidas em três etapas distintas. O desenho esquemático relacionado aos métodos usados na presente pesquisa é apresentado na figura 1.

Figura 1 - Desenho esquemático dos métodos usados no estudo sobre o tratamento de feridas com oleoresina de copaíba



Fonte: a autora.

Para atingir o objetivo específico *i* (identificar as plantas utilizadas na medicina tradicional para tratar feridas) foi realizada uma revisão de estudos que abordassem plantas medicinais usadas para o tratamento de feridas. A revisão foi feita no banco de dados Dataplant, do Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEPLAMT/UFMG) e em outras bases de dados científicas e etnobotânicas.

Para atingir os objetivos específicos *ii* (avaliar a eficácia da oleoresina de copaíba na proliferação celular por meio de análise *in vitro*), *iii* (identificar a concentração mais adequada das preparações com oleoresina de copaíba na promoção da proliferação celular e da citotoxicidade, por meio do desenvolvimento de um estudo pré-clínico) e *iv* (analisar a ação antimicrobiana das preparações com

oleorresina de copaíba em diferentes concentrações, sobre as bactérias de maior prevalência em feridas crônicas) foi realizada uma caracterização da OR de copaíba por meio de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM), seguida de ensaios pré-clínicos de proliferação celular, citotoxicidade e de sensibilidade antimicrobiana.

E, por fim, para atingir o objetivo específico v (avaliar a efetividade da OR de copaíba na cicatrização de feridas crônicas) realizou-se um estudo observacional do tipo série de casos, nos quais pacientes com feridas crônicas foram tratados com as preparações contendo a OR de copaíba.

3.1 IDENTIFICAÇÃO DAS PLANTAS UTILIZADAS NA MEDICINA TRADICIONAL PARA TRATAR FERIDAS

A primeira abordagem deste trabalho foi a revisão de estudos relacionados às plantas medicinais usadas para o tratamento de feridas disponíveis no Dataplant (CEPLAMT-UFMG) com o intuito de obter informações específicas, relacionadas ao contexto brasileiro e em bases de dados científicas de publicações etnobotânicas. A revisão teve enfoque descritivo e analítico, almejando estabelecer uma conexão entre os dados históricos relatados na literatura que alimenta o Dataplant e os dados científicos atuais sobre a utilização de plantas medicinais no tratamento de feridas.

Iniciou-se pela busca no acervo bibliográfico catalogado no Dataplant (www.ceplamt.org.br/Dataplant). Ressalta-se que os documentos e referências bibliográficas que compõem o banco de dados são principalmente sobre uso tradicional de plantas aromáticas, medicinais e tóxicas nativas do Brasil. Nele já se encontram inseridos 25 mil relatos sobre cerca de 3.500 espécies, em constante revisão e atualização. Os autores integrantes da base de dados bibliográfica Dataplant são médicos, farmacêuticos, botânicos e mesmo leigos, descrevendo o uso das plantas nos séculos passados.

Assim, foram listadas todas as categorias elencadas no Dataplant, relacionadas ao uso tradicional de plantas medicinais para tratar algum tipo de ferida, doença de pele ou mucosa. A partir de cada uma das categorias, fez-se uma nova busca sobre todas as espécies de plantas medicinais descritas. Os resultados foram

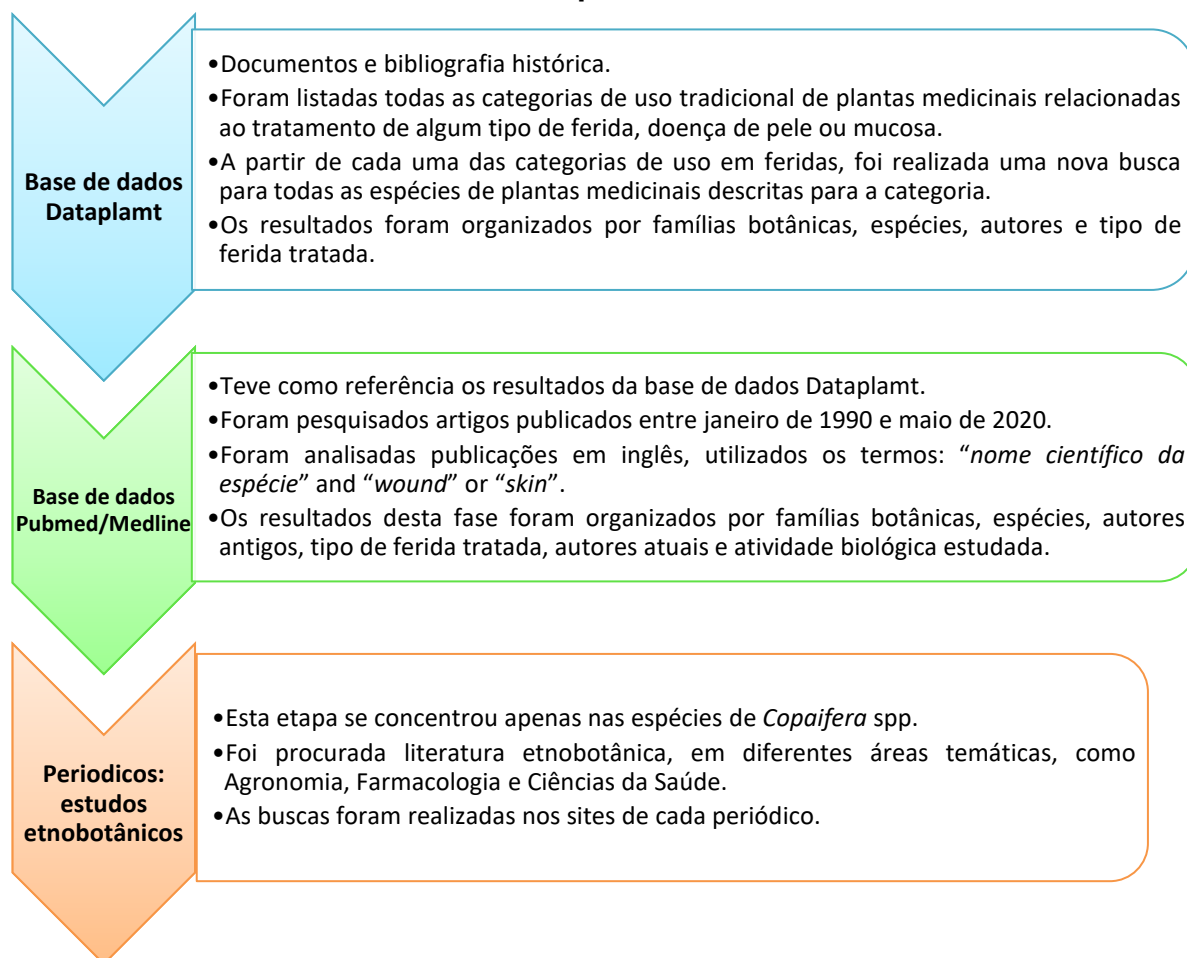
organizados por famílias botânicas, espécies, nomes populares, autores e tipo de ferida tratada.

A começar pelas espécies identificadas na Dataplant, novas buscas ocorreram em periódicos especializados e indexados à base de dados PubMed/Medline. As publicações foram pesquisadas nessa plataforma, utilizando os termos: “*nome científico da espécie*” e “ferida” ou “pele”, nas suas respectivas traduções ao inglês. Foram pesquisados artigos publicados entre janeiro de 1990 e maio de 2020. Os resultados foram então organizados por famílias botânicas, espécies, nomes populares, autores antigos, tipo de ferida tratada, atividade biológica estudada, e autores atuais.

Além disso, uma nova pesquisa foi realizada em 58 periódicos de publicações etnobotânicas, a maioria deles sediados no Brasil e de diferentes áreas temáticas como: agronomia, farmacologia e ciências da saúde. Esta etapa foi concentrada apenas nas espécies de *Copaifera spp.* As buscas foram realizadas nos sites de cada periódico.

Um desenho esquemático desta revisão é apresentado na figura 2.

Figura 2 - Desenho esquemático da revisão bibliográfica sobre o tratamento de feridas com plantas medicinais



Fonte: a autora

Os resultados das buscas foram organizados e consolidados em formato de tabelas disponibilizadas nos apêndices A, B e D deste trabalho. A lista de revistas consultadas está apresentada no apêndice C.

3.2 AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA

Esta etapa da pesquisa contempla a descrição do método relacionado à caracterização das oleorresinas de copaíba e do óleo de girassol (*Helianthus annuus*) L. (OG), sendo este último utilizado como veículo nas preparações usadas nos experimentos. Assim sendo, descreve-se a CG/EM, o preparo das amostras, os testes de proliferação celular, citotoxicidade, e sensibilidade antimicrobiana.

A OR de *C. multijuga* (ORCM) foi coletada no estado do Amazonas pela equipe do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA (Manaus, Brasil) onde a exsicata está depositada. A OR de *C. officinalis* (ORCO) foi extraída na Amazônia Brasileira e adquirida no mercado local, conforme laudo técnico (ANEXO 1). O OG, prensado a frio, foi adquirido também no mercado local conforme laudo técnico (ANEXO 2).

3.2.1 Preparo das amostras

As amostras iniciais constaram das preparações de OR+OG na concentração de 10% por ser habitualmente utilizada nas indicações terapêuticas do Formulário de Fitoterápicos e relatadas na literatura. Também foram utilizadas as concentrações de 7% e 12% para controle da evolução da proliferação celular. A partir dos resultados iniciais utilizou-se a concentração de 15% com o objetivo de avaliar a toxicidade. As amostras foram preparadas pela Farmácia Viva (Betim) nas seguintes proporções: 93 mL de OG + 7 mL de OR, 90 mL de OG + 10 mL de OR, 88 mL de OG + 12 mL de OR, e 85 mL de OG + 15 mL de OR. Todas as amostras, incluindo OR e OG puros, foram envasadas em frascos protegidos da luz, e mantidas em local fresco.

Para cada um dos ensaios realizados foram necessárias adaptações no preparo das amostras, visando atender a metodologia preconizada para cada experimento, conforme descrito nos tópicos específicos.

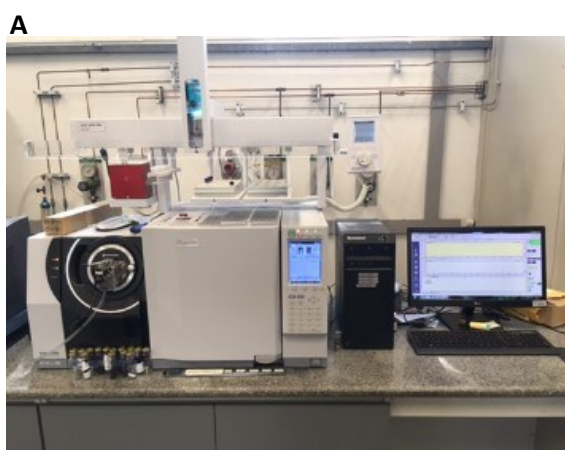
3.2.2 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

O extrato puro de *C. multijuga* e sua preparação ORCM 10% foram analisados no Cromatógrafo a Gás acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG-EM) marca CG-MS QP2010 Ultra, Shimadzu®, equipado com a coluna Agilent Technologies DB-5MS (FIGURA 3A). Este equipamento pertence à Central Analítica da Universidade de São Paulo (USP). As condições cromatográficas foram: iniciou-se com a temperatura de 60°C, com taxa de aquecimento de 10°C por minuto, até 280°C por 35 minutos. O gás de arraste foi o Hélio, a temperatura do injetor foi de 280°C, a

do detector foi de 280°C e da fonte de ionização foi de 200°C. Foi injetado 1 µL de amostra diluída em 1 mL de diclorometano, padrão de análises (PA).

A análise cromatográfica da *C. officinalis* foi realizada no equipamento CG Agilent modelo-7890A, acoplado ao MS modelo-5975C, equipado com Coluna-HP-5MS (FIGURA 3B). Os ensaios foram realizados na Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). As condições cromatográficas iniciaram-se com temperatura de 60°C, taxa de aquecimento de 3°C por minuto, até 246°C por 35 minutos. O gás de arraste também foi o Hélio. A temperatura do injetor foi de 220°C, a do detector de 240°C, e 200°C a da fonte de ionização. Foi injetado 1 µL de amostra diluída em 1 mL de padrões internos (n-octano e n-eicosano).

Figura 3 - Cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG/EM).



Fonte <http://ca.iq.usp.br/novo/index.php>



Fonte: <https://eqanalises.ufsc.br/equipamentos/cromatografia-gasosa/>

A identificação dos compostos foi realizada por comparação com os espectros de massas e o índice de retenção da biblioteca do equipamento: *Mass Spectral Library* - NIST. Os resultados foram expressos em percentual (%) da área dos compostos em relação à área total da amostra.

3.2.3 Testes de proliferação celular e citotoxicidade

Esta etapa do estudo foi realizada no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG. Buscou avaliar se a OR de *Copaifera* spp. poderia potencializar a proliferação de fibroblastos, sem provocar citotoxicidade, em diferentes concentrações, já que estas células têm papel fundamental na regeneração da pele, sendo responsáveis pela produção de fibras de colágeno na ferida (CAMPOS et al., 2007; ISAAC et al., 2010)

A partir das amostras iniciais, foram utilizados os valores de densidade dos óleos e calculado o volume necessário para cada proporção: óleo de girassol 0,891 g/mL, OR de copaíba 0,91 g/ml. Em seguida, foram calculados os volumes das proporções ajustados de acordo com a densidade, para uma solução 50 mg/mL utilizada como estoque, e realizadas sucessivas diluições (TABELA 1).

Tabela 1 - Volume de reagentes utilizados nas diferentes concentrações de oleorresina de copaíba e óleo de girassol

Proporção	Girassol (µL)	Copaíba (µL)
0%	56,10	0
7%	52,17	3,93
10%	50,49	5,61
12%	49,40	6,73
15%	47,70	8,42

Fonte: a autora

Para solubilizar a 50 mg/mL, as quantidades dos óleos foram adicionadas ao soro fetal bovino (SFB) e 100 µL de Tween 20. Na diluição seguinte para 10 mg/mL, foram utilizados 100 µL da primeira solução e colocadas em 400 µL de SFB com 20 µL de Tween 20. Para cada diluição, foi feita homogeneização em vórtex antes de iniciar a diluição seguinte. A próxima diluição foi feita com 100 µL da segunda em 900 µL de meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*¹ (DMEM), sem Tween. A partir dessa solução, diluiu-se para 100 e para 10 µg/mL em DMEM. Para cada diluição seriada em que foi adicionado Tween foi feito um controle de crescimento, utilizando somente o Tween em SFB e adicionado às células.

¹ Composição: 4500 mg/l de glicose, L-glutamina, piruvato de sódio e bicarbonato de sódio, líquido, filtrado estéril, adequado para cultura de células (Merck®).

As células utilizadas neste ensaio *in vitro* foram de uma linhagem de fibroblastos embrionários murinos (MEF) cultivada em meio DMEM suplementado com SFB 10% (Gibco®) e 1 mg/mL de penicilina/estreptomicina 10% (Gibco®). Foram mantidos a 37°C, sob atmosfera de 5% de CO₂. Em seguida foram plaqueadas na densidade de 8,5 x 10³ células/poço, em placas de 96 poços e incubadas por 24 horas antes do início dos tratamentos.

Os tratamentos foram realizados por um período de 48 horas, utilizando diferentes frações e concentrações da OR estudada. As preparações foram adicionadas ao meio de cultura das células em uma concentração final de 100 e 10µg/mL da mistura correspondente. Da mesma forma, o veículo (representado pelo OG) também foi levado em consideração para a execução do experimento. O controle negativo foi o tratamento com dimetilsulfóxido (DMSO), enquanto o controle positivo foi o tratamento com SFB.

O ensaio de metabolização do metil-tiazol-tetrazólio² (MTT) foi usado como ensaio colorimétrico padrão para mensurar a proliferação celular e a citotoxicidade. O teste de citotoxicidade da OR foi realizado de acordo com o estudo de Nogueira et al. (2010), baseado na norma ISO 10993-5 (2009), desenvolvendo as modificações necessárias. A técnica usada promove a redução do sal de tetrazólio (MTT) por meio do complexo piruvato desidrogenase, presente na matriz mitocondrial. O referido complexo enzimático converte o sal de tetrazólio em produtos metabólicos chamados cristais de formazan, que podem ser medidos quantitativamente em um espectrofotômetro. O ensaio avalia a função mitocondrial, portanto, a quantificação de sua viabilidade leva indiretamente à viabilidade celular (GOES, et al., 2012).

Após 48 horas de incubação, a viabilidade celular foi determinada por ensaio colorimétrico de brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). As culturas foram incubadas com 10 µL de MTT por 3h. Após incubação, 100 µL de DMSO foram adicionados em todos os poços até a completa solubilização do precipitado. A absorbância foi mensurada em espectrofotômetro a 570nm. A porcentagem (%) de viabilidade e/ou proliferação das células foi calculada para cada tratamento como a razão entre a absorbância das células tratadas com copaíba, em relação aos respectivos controles negativos.

² MTT: Marcador para atividade enzimática das mitocôndrias

Foram realizadas duas rodadas independentes de experimentos, com 8 repetições técnicas para cada tratamento em cada placa (n = 96) e controles. O resultado do ensaio foi dado em densidade ótica (D. O.) e calculado percentual de células viáveis em relação ao controle negativo (MAGALHÃES et al., 2018).

$$\text{Células viáveis (\%)} = \frac{\text{absorbância dos poços (com droga)} \times 100}{\text{absorbância do controle negativo}}$$

Os resultados foram apresentados como média + EP (erro padrão da média), submetidos à análise estatística de variância (ANOVA) de uma via, seguido de teste de Tukey. Diferenças com valores de $p < 0,001$ foram considerados significativamente estatísticas em relação ao controle negativo. As análises foram realizadas no programa GraphPad Prism 9.

3.2.4 Teste de sensibilidade antimicrobiana

O teste comparativo com o antibiótico para avaliar a sensibilidade antimicrobiana *in vitro* foi realizado no ICB-UFMG. Utilizou-se de duas técnicas: teste por disco-difusão em ágar e teste de diluição em caldo; ambos descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2020).

A partir da análise dos dados da revisão de literatura, definiu-se por testar a atividade antimicrobiana da OR de copaíba frente às cepas dos microrganismos: bactérias gram-negativas *E.coli* (ATCC 25723) e *P.aeruginosa* (ATCC 25853); e bactérias gram-positivas *E.faecalis* (ATCC 19433) e *S.aureus* (ATCC 29213); cedidas pelo Laboratório de Ecologia e Fisiologia de Microrganismos do ICB-UFMG; além da *K.pneumoniae* (selvagem/multissensível), cedida pelo Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas/UFMG.

De posse dos resultados dos testes de proliferação celular, em que a concentração a 10% de OR de copaíba foi a que apresentou melhor resultado, optou-se por testar uma concentração abaixo (7%) e outra acima (12%) frente a todas as cepas bacterianas definidas para este estudo.

Como controle negativo, usou-se solução salina 0,85%. Como controle positivo, os seguintes antimicrobianos: Tetraciclina (Laborclin®) para *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, e *E. fecalis*; além de Amicacina (Laborclin®) para a *K. pneumoniae*.

Para o teste de disco-difusão, o ágar foi preparado de acordo com as indicações do fabricante. Ajustando-se o pH (7,2 – 7,4), em cada placa de 150 mm distribuindo-se 50 a 60 mL do meio de incubação, até apresentar uma espessura homogênea de três a quatro milímetros. Foi realizada a ativação de cada microrganismo em caldo BHI (*Brain Heart Infusion*, Acumedia®) e repicados em ágar BH. As colônias foram retiradas e adicionadas em solução salina 0,85% até o padrão de 0,5 da escala McFarland, quando lido em espectrofotômetro a 625 nm.

Em seguida, as colônias foram semeadas em placas contendo ágar Mueller Hinton. A inoculação foi feita em forma de estrias na superfície do ágar, em três direções, girando a placa em ângulo de 60° após cada estria. Os discos de papel filtro medindo 6 mm foram esterilizados em estufa a 180°C por duas horas, impregnados com as amostras, e colocados no dissecador por 24 horas após serem embebecidos com os óleos. Depositaram-se os discos sobre a superfície semeada da placa de ágar Mueller Hinton com o auxílio de uma pinça estéril. As placas foram incubadas a 36°C por 24 horas juntamente com controles negativo (CN), controle positivo (CP) e óleo de girassol puro.

Os resultados foram expressos pela média aritmética do diâmetro dos halos de inibição formado ao redor dos discos nas três repetições, em milímetros (mm), usando um paquímetro encostado na parte de trás da placa de Petri. Esses dados foram registrados e interpretados de acordo com os padrões estabelecidos pelo CLSI.

Para o teste de diluição em caldo, os patógenos foram ativados em ágar BHI e incubados por 24 h a 37±2°C. As suspensões bacterianas foram preparadas de forma a corresponderem ao padrão MacFarland 0,5 (1x10⁸ UFC/mL) (CLSI, 2018b). Em placas de 96 poços foram adicionados 100 µL de caldo BHI (concentração dupla) + Tween 80 1%, acrescentadas 100 µL das preparações, de modo a se obter concentrações de OG+OR 7%, 10% e 12%, inóculo bacteriano de 2%, seguindo-se incubação a 37°C por 24 h. Para verificar a atividade bactericida, ao final do período de incubação uma alçada de cada poço foi estriada em ágar BHI e as placas foram incubadas segundo condições de crescimento microbiano.

A inibição do crescimento bacteriano foi avaliada por método colorimétrico, descrito por Araújo e Longo (2016). Após 24h de incubação, adicionou-se 20 µL de solução de resazurina® sódica 0,01% a cada poço, seguido de incubação a 37°C por 1h. Coloração azul demonstra inatividade bacteriana, e vermelho indica atividade bacteriana. Como controle de crescimento (CC), foi utilizado caldo BHI + Tween 80 + inóculo bacteriano; como CN utilizou-se caldo BHI + Tween 80, e como CP de inibição de crescimento, caldo BHI + Tween 80 + inóculo bacteriano + tetraciclina (Laborclin®) 30µg/mL.

As duas técnicas utilizadas foram realizadas em triplicata para todas as concentrações testadas, inclusive as amostras puras, os controles negativos, positivos, e de crescimento.

Com os resultados, vislumbra-se uma possibilidade de tratamento para feridas crônicas, e acrescentar novas informações à literatura sobre as plantas medicinais brasileiras.

3.3 ESTUDO CLÍNICO: SÉRIE DE CASOS

A terceira etapa da metodologia visou atender o 5º objetivo específico: “avaliar a efetividade da oleoresina de copaíba na cicatrização em feridas crônicas”.

3.3.1 Desenho do estudo

Para a análise da cicatrização de feridas crônicas em pacientes tratados com OR de copaíba, realizou-se um estudo observacional, descritivo, do tipo série de casos.

3.3.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no município de Betim-MG. Cenário selecionado para a pesquisa devido ao amplo histórico na utilização de fitoterápicos, contando com profissionais de saúde e gestores interessados no tema.

O município é referência da região, atendendo grande número de pacientes com feridas complexas. O município possui atualmente 444.784 mil habitantes estimados, de acordo com o último censo de 2010 (IBGE, 2020).

A rede de atenção à saúde é composta por 37 Unidades Básicas de Saúde (UBS), 4 Unidades de Pronto Atendimento (UPA), Serviço Móvel de Emergência (SAMU), um hospital geral de grande porte, e uma maternidade. Conta ainda com unidades de atenção especializada, com atendimento em várias especialidades, centros de referência em saúde mental, de reabilitação de saúde do trabalhador, e de prevenção de doenças infectocontagiosas. Todas essas unidades tradicionalmente adotam a utilização de fitoterápicos como parte de seus protocolos clínicos (PREFEITURA DE BETIM, 2022).

Os medicamentos fitoterápicos fazem parte dos protocolos clínicos da rede pública de saúde do município desde 2004 (PREFEITURA DE BETIM, 2019), no qual está inclusa a OR de copaíba como uma das opções para o tratamento de feridas.

3.3.3 Definição de casos

As séries de casos compreendem o relato detalhado de três a 10 casos (PARENTE et al., 2010). Embora a distinção entre “estudo de caso” e “relato de casos” seja o número de casos, esta definição é subjetiva e há discordância entre autores (ALBRECHT, 2009). Um relato de caso contém em média 4 casos, enquanto uma série de casos contém em média 7 casos (MURAD et al., 2017). O uso criativo e crítico do estudo do tipo série de casos pode aumentar o valor histórico no enriquecimento da experiência na medicina, sobretudo no campo de utilização de plantas medicinais. Sua metodologia segue princípios de abordagem pragmática em relação às evidências (PARENTE, 2010).

A população definida para o estudo foram pessoas com feridas crônicas, tratadas com OR de copaíba, no ambulatório e na Atenção Primária em Saúde de Betim, no período de agosto de 2016 a julho de 2019. A amostragem foi realizada por conveniência, composta por 06 participantes, cujos registros atenderam aos critérios de inclusão. Os dados foram extraídos do prontuário do paciente.

3.3.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com: i. idade acima de 18 anos no início do tratamento da ferida no SUS Betim; ii. ferida crônica (mais de 12 semanas de existência; iii. ter diagnóstico médico da etiologia; iv. ferida tratada com OR de copaíba (com registro da concentração) no período de janeiro de 2016 e dezembro de 2019; v. registro no prontuário de área lesada no início e final do tratamento, ocorrência de infecção com registro do resultado da cultura, e padrão da resistência e sensibilidade aos microrganismos na ocorrência de infecção.

Foram considerados como critérios de exclusão: i. pacientes que apresentaram ferida circunferente; e ii. uso de medicamentos imunossupressores durante o tratamento da ferida.

3.3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados nos prontuários eletrônicos dos pacientes. A busca iniciou-se por pacientes que tiveram prescrição de alguma das preparações com copaíba. Tal informação foi obtida na Farmácia Viva/Betim, que forneceu uma listagem com os nomes de pacientes atendidos no período de 2016 a 2019.

Após os pacientes serem identificados, realizou-se coleta de dados por meio de um formulário (Apêndice E). No caso de o paciente apresentar mais de uma ferida, foram descritas as que atendiam aos critérios de inclusão.

3.3.6 Variáveis do estudo

Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e farmacoepidemiológicos.

- > Demográficas (idade, sexo)
- > Perfil socioeconômico (estado civil, renda mensal, grau de escolaridade, vínculo empregatício)
- > História clínica e doenças associadas
- > Índice de massa corporal (IMC) calculado por meio do peso e altura

- > Etiologia da ferida
- > Número de lesões
- > Área lesada da ferida: comparando a área do início do tratamento com a área ao final de tratamento
- > Ocorrência de infecção na ferida durante o tratamento
- > Tipo de microrganismo e perfil de sensibilidade identificado, caso haja infecção

3.3.7 Aspectos éticos

A pesquisa respeitou as recomendações da RDC 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DO BRASIL, 2012). Foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do município de Betim, sob parecer 4.446.489 e 4.653.026, respectivamente (ANEXO 3) (ANEXO 4).

4 RESULTADOS

Serão apresentados os resultados de todas as etapas do estudo. A revisão de literatura está descrita no item 4.1. Em seguida são apresentados os três artigos científicos produzidos durante o estudo, relacionados aos objetivos da pesquisa. Os resultados dos ensaios de caracterização, proliferação celular e citotoxicidade constam no item 4.2, dos ensaios de microbiologia no item 4.3 e do estudo de casos no item 4.4. Os artigos foram apresentados no idioma e formatação das revistas as quais foram submetidos. Em cada um dos tópicos são apresentados resultados adicionais que não foram contemplados no corpo dos artigos, mas se relacionam com o assunto abordado. Finalmente o tópico 4.5 apresenta um artigo com resultados adicionais relacionados ao óleo de girassol.

4.1 PLANTAS UTILIZADAS NA MEDICINA TRADICIONAL PARA TRATAR FERIDAS

4.1.1 Resultados relacionados à revisão de literatura

A busca na literatura identificou as muitas plantas medicinais utilizadas tradicionalmente para o tratamento de feridas, com ênfase para aquelas que continuam sendo objeto de estudos atuais, bem como aquelas que ficaram menosprezadas pela pesquisa científica ao longo dos últimos 30 anos.

A Organização Mundial da Saúde reconhece que dados históricos abrangentes sobre o uso de plantas medicinais podem fornecer informações importantes para apoiar seu uso clínico atual (WHO, 2013). Esses dados devem demonstrar a utilização de uma determinada espécie para uma condição de saúde específica, com a comprovação de suas propriedades farmacológicas (JÜTTE et al., 2017; ATANASOV et al., 2015; LEONTI, 2011; HEINRICH et al., 2006). A busca por substâncias bioativas nas plantas medicinais também é uma tendência hoje, devido ao reaparecimento de doenças infecciosas (VICENTINI et al., 2019), vírus (DHAMA et al., 2018) e bactérias multirresistentes (POGUE et al., 2011). Na medicina tradicional

os extratos vegetais vêm sendo utilizados no processo de cicatrização de feridas, com o objetivo de cessar sangramentos, favorecer a regeneração de tecidos (SILVA e MOCELIN, 2007) e evitar infecções (SUNDERAM et al. 2019; SOUZA DOS SANTOS et al., 2019).

Observando esse cenário, o grupo de pesquisas do CEPLAMT vem trabalhando na recuperação de informações sobre o uso tradicional de plantas, registrando a atividade em um banco de dados denominado Dataplant. Até a data do levantamento realizado, o Dataplant registra informações sobre o uso de 3.200 espécies vegetais brasileiras. Dentre elas, 221 são classificadas como úteis no tratamento de diferentes tipos de feridas ou doenças de pele, pertencentes a 69 famílias botânicas (www.ceplamt.org.br/Dataplant) (Quadro 2). Assim, observou-se que quase 7% das plantas catalogadas do Dataplant têm algum uso no tratamento de feridas ou afecções de pele.

A partir destes resultados, foram relacionadas as espécies pertinentes ao tratamento de feridas, identificadas em estudos científicos atuais, disponíveis na plataforma Pubmed/Medline (Quadro 3). Dentre as 221 espécies encontradas com registro histórico de utilização constante no Dataplant, 64 (29%) pertencem a 36 diferentes famílias e foram objeto de estudos com resultados publicados nos últimos 30 anos. Encontraram-se 164 estudos com diferentes desenhos metodológicos, como revisão bibliográfica, estudos *in vitro*, *in vivo*, e etnobotânicos. Apenas seis estudos analisaram a atividade de plantas em seres humanos. De modo geral, as publicações mencionam ação cicatrizante, antibiótica, atividade de proliferação celular, síntese e aumento de colágeno, atividade angiogênica, anti-inflamatória, proteolítica, fibrinolítica, antisséptica, adstringente, leishmanicida, antipsoriática, anti-hanseniana, anti-herpética, antifúngica, e atuação no tratamento tanto de miíase veterinária quanto de picadas de cobras e escorpiões (Quadro 3). Assim, verificaram-se quais espécies de plantas ainda estão em uso, indicando sua resiliência e possível eficácia como cicatrizantes na medicina tradicional, cujo interesse científico permanece presente nas publicações atuais.

Chama a atenção o fato de as 64 espécies serem objeto de estudos farmacológicos atuais, mencionadas por apenas 16 autores antigos. Dentre os autores antigos, as obras mais expressivas foram as de Pio Correa (1909-1998), mencionando 35 espécies; Theodor Peckolt (1822-1912), 14 espécies; Pedro Luiz Napoleão Chernoviz (1841 a 1920), 13 espécies; Guilherme Piso (1648), 12 espécies;

Paul Le Cointe (1947), 11 espécies; José Francisco Xavier Sigaud (1825), 3 espécies; Gabriel Soares de Sousa (1587), 3 espécies; Karl Friedrich Philipp von Martius (1843), 2 espécies; além de Maximilian Alexander Philipp zu Wied-Neuwied (1820), Johann Pohl (1832), Auguste Saint Hilaire (1824-1848), Richard Francis Burton (1869), Johann Baptist von Spix e Karl Friedrich Philipp von Martius (1817), Frei Mariano da Conceição Vellozo (1881), Bernardino Antônio Gomes (1812), e George Gardner (1846), que identificaram 1 espécie cada, usadas tradicionalmente para tratar feridas.

As famílias com maior número de espécies pesquisadas atualmente foram a Fabaceae (n=13); Asteraceae (n=4); Anacardiaceae, Bignoniaceae e Polygonaceae (n=3, cada); Apocynaceae, Aristolochiaceae, Dilleniaceae, Sapindaceae, Piperaceae, Urticaceae e Verbenaceae (n=2, cada); Alismataceae, Annonaceae, Araceae, Araucariaceae, Arecaceae, Bixaceae, Boraginaceae, Bromeliaceae, Clusiaceae, Crassulaceae, Euphorbiaceae, Lauraceae, Malvaceae, Melastomataceae, Meliaceae, Myrtaceae, Plumbaginaceae, Portulacaceae, Pteridaceae, Rhizophoraceae, Rubiaceae, Salicaceae, Simaroubaceae, e Zingiberaceae (n=1, cada) (Quadro 3).

Observa-se que mais de 70% das plantas medicinais utilizadas tradicionalmente no tratamento de feridas e doenças de pele têm sido pouco estudadas pela comunidade científica. Dentre as plantas catalogadas no Dataplant, várias plantas pertencentes às três famílias com maior número de espécies com registros históricos, como a euphorbiaceae (n=14), fabaceae (n=13) e araceae (n=12), não foram encontradas em estudos atuais que corroborassem registros de autores antigos. Na família Fabaceae, as espécies de *Copaifera* spp. tiveram maior número de estudos (n=13) publicados no período analisado com temáticas relacionadas ao tratamento de feridas e afecções cutâneas (*Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera langsdorffii* var., *Copaifera officinalis* (Jacq.) L., e *Copaifera reticulata* Ducke). Apenas no estudo de Wagner (2017), com a *C. reticulata* Ducke, observou-se que não houve aceleração no processo de cicatrização de feridas.

Na busca realizada na literatura etnobotânica, foram encontrados 18 estudos com a copaíba corroborando achados do Dataplant e Pubmed/Medline. Em geral, os estudos de revisão (n=9) mencionaram uso de oleorresina, além de folhas, raízes e sementes (Macedo et al., 2018). Aqueles que especificaram a espécie *C. multijuga* utilizaram a oleorresina, sendo demonstrada sua ação anti-inflamatória, neoangiogênica, cicatrizante, antisséptica, antibacteriana, leishmaniótica, psoriática, utilidade ao tratar urticárias, moléstias de pele em geral, e picadas de cobra (LEVI-

STRAUSS, 1952; SILVA et al., 2016; CARVALHO et al., 2018). Os estudos que mencionaram a espécie *C. officinalis* demonstraram atividade anti-inflamatória, antisséptica, neoangiogênica, cicatrizante, antisséptica, antibacteriana, leishmaniótica, psoriática, propriedades úteis ao tratar queimaduras, picada de cobra, urticárias, e outras moléstias de pele (LEVI-STRAUSS, 1952; SPALEK, 2019; BECKER, 2020; CARVALHO, 2014).

Raramente são encontrados registros sobre as doses de tratamento utilizadas. Entretanto, em um estudo de revisão sobre oleorresina de *C. langsdorffii* para tratar feridas e afecções de pele, mencionou-se dose utilizada: 10 a 12 gotas do óleo, três vezes ao dia, diluídas em uma colher de mel (adulto); e 1 a 2 gotas para cada ano de idade, duas vezes ao dia, diluídas em mel ou leite (ARRUDA et al., 2019). Para aplicação em feridas de cavalos, foi utilizada a aplicação tópica da oleorresina a 10%. Outro estudo com a *C. officinalis* utilizou creme a 3% para tratar queimaduras por radiação ultravioleta, com resultado satisfatório para melhora da dor e atividade anti-inflamatória (BECKER et al., 2020).

Muitas espécies ainda estão sendo catalogadas e descritas em todo o mundo. Entretanto, outras estão caminhando para a extinção (ANTONELLI, et al.; 2020). Evidencia-se como é imprescindível que produções científicas possam registrar o uso de espécies que são novas para a ciência moderna, mas conhecidas e utilizadas pela população. A pesquisa científica, ao longo dos anos, vem descobrindo o potencial valor medicinal inexplorado de muitas plantas. Além disso, tem-se evidenciado novas funções potencializadoras da saúde e bem-estar. Menciona-se também o importante papel dos medicamentos à base de plantas nos sistemas de saúde dos países de baixa renda (ANTONELLI et al. 2020). Não obstante, os resultados mostram que há uma grande lacuna entre os dados históricos sobre o uso tradicional de plantas medicinais para tratamento de feridas, e as pesquisas atuais com essas mesmas plantas. Observa-se principalmente, a carência de evidências clínicas. Uma consequência desse fato é a exclusão da *Copaifera* spp do Formulário de Fitoterápicos na última edição da Farmacopeia Brasileira (2021).

4.2 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA OLEORRESINA DE COPAÍBA: ESTUDO PRÉ-CLÍNICO

Este tópico mostra resultados dos ensaios de proliferação celular e citotoxicidade realizados *in vitro*. No primeiro momento foram apresentados resultados referentes à caracterização dos produtos vegetais utilizados pela técnica de CG/EM. Em seguida foi identificada a concentração mais eficaz para proliferação de fibroblastos entre as preparações com oleorresina de copaíba, partindo da concentração 10% indicada no Formulário de Fitoterápicos (2011) e utilizada na prática clínica pelo SUS/Betim. Este artigo será submetido a periódicos científicos em data posterior à defesa da tese.

Avaliação da oleorresina de *Copaifera spp.*: indicações farmacoterapêuticas no tratamento de feridas

Evaluation of oleoresin from *Copaifera spp.*: pharmacotherapeutic indications in wound treatment

Evaluación de la oleorresina de *Copaifera spp.*: indicaciones farmacoterapêuticas en el tratamiento de heridas

RESUMO

Introdução: A oleorresina extraída de árvores pertencentes ao gênero *Copaifera* têm sido amplamente utilizadas como medicamentos tradicionais para o tratamento de uma grande variedade de doenças há milhares de anos, e ainda hoje são utilizadas para tratar feridas devido as suas atividades farmacoterapêuticas.

Objetivo: Avaliar a capacidade de proliferação de fibroblastos sob a ação das formulações com oleorresinas extraídas de duas espécies de *Copaifera*, *C. officinalis* e *C. multijuga*, em experimentos *in vitro*.

Metodologia: Amostras de oleorresinas foram obtidas da floresta amazônica e sua composição foi avaliada por CG-EM. Foram desenvolvidos ensaios de proliferação celular utilizando preparações com oleorresina de copaíba e óleo de girassol.

Resultados: As oleorresinas são constituídas por uma fração de compostos voláteis, sendo em sua grande parte hidrocarbonetos sesquiterpênicos, como β -cariofileno e α -copaeno. Misturas de óleos de copaíba e óleo de girassol induziram fortemente a proliferação de fibroblastos.

Conclusões: A ação direta das preparações estudadas sob os fibroblastos induziu a proliferação celular, demonstrando efeito benéfico na cicatrização de feridas.

Palavras-chave: *Copaifera* spp., fibroblastos, cicatrização.

ABSTRACT

Introduction: Oleoresins from trees belonging to the genus *Copaifera* have been widely used as traditional medicines for the treatment of a wide variety of diseases for thousands of years and are still used today for their pharmacotherapeutic activity.

Objective: To evaluate the ability of fibroblasts to proliferate under the action of oleoresins extracted from two species of *Copaifera*, *C. officinalis* and *C. multijuga*, in *in vitro* experiments.

Methodology: Samples of oleoresins were obtained from the Amazon rainforest and their composition was evaluated by GC-MS. Subsequently, *in vitro* fibroblast proliferation assays were developed.

Results: The oleoresins showed to be constituted by a fraction of volatile compounds, being largely sesquiterpene hydrocarbons, such as β -caryophyllene and α -copaene. Mixtures of copaiba oleoresins and sunflower oil strongly induced fibroblast proliferation.

Conclusions: It is argued that the direct action of the studied preparations on fibroblasts induced cell proliferation, demonstrating a beneficial effect on wound healing.

Keywords: *Copaifera* spp., fibroblasts, healing.

RESUMEN

Introducción: Las oleorresinas de árboles pertenecientes al género *Copaifera* han sido ampliamente utilizadas como medicinas tradicionales para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades durante miles de años, y aún hoy se utilizan por su actividad farmacoterapéutica.

Objetivo: Evaluar la capacidad de proliferación de fibroblastos bajo la acción de oleorresinas extraídas de dos especies de *Copaifera*, *C. officinalis* y *C. multijuga*, en experimentos *in vitro*. Metodología: Se obtuvieron muestras de oleorresinas de la selva amazónica y se evaluó su composición por GC-MS. Posteriormente, se desarrollaron ensayos de proliferación de fibroblastos *in vitro*.

Resultados: Las oleorresinas mostraron estar constituidas por una fracción de compuestos volátiles, siendo en su mayoría hidrocarburos sesquiterpénicos, como el β -cariofileno y el α -copaeno. Las mezclas de oleorresinas de copaiba y aceite de girasol indujeron fuertemente la proliferación de fibroblastos.

Conclusiones: Se argumenta que la acción directa de los preparados estudiados sobre los fibroblastos indujo la proliferación celular, demostrando un efecto beneficioso sobre la cicatrización de heridas.

Palabras clave: *Copaifera* spp., fibroblastos, cicatrización.

INTRODUÇÃO

A pesquisa científica, ao longo dos anos, vem descobrindo o potencial inexplorado das plantas do mundo por seu valor medicinal, além de descobrir novas funções que podem melhorar a saúde e o bem-estar. O importante papel dos medicamentos à base de plantas nos sistemas de saúde dos países de baixa renda constituem uma alternativa aos tratamentos de saúde convencionais, os quais costumam ser muito onerosos (Antonelli et al., 2020). A busca por espécies vegetais para estudo farmacológico comumente é baseada no seu uso tradicional por sociedades tradicionais, no seu conteúdo químico e toxicidade, na seleção ao acaso ou pela combinação de vários critérios. Estima-se que aproximadamente 25% dos medicamentos prescritos contém componentes ativos derivados de plantas (Debbarma et al., 2017; Calixto, 2019). Nesse sentido a Organização Mundial da Saúde reconhece que dados sobre o uso tradicional de plantas medicinais podem fornecer informações importantes para subsidiar seu uso clínico (OMS, 2011) além de contribuir com os sistemas públicos de saúde (OMS, 2013).

No Brasil é notável o crescente uso da fitoterapia como prática da medicina integrativa no tratamento de diversas condições de saúde (Ferreira et al., 2022). Alguns fatores são incentivos ao uso dessa opção terapêutica tanto para os profissionais de saúde quanto para a população, como a grande diversidade vegetal, a facilidade de acesso às plantas medicinais e o baixo custo para obtenção de medicamentos fitoterápicos (SANTOS et al., 2011). Nesse sentido o tratamento de feridas com extratos vegetais é um exemplo aplicado na medicina integrativa atual, de uma prática tradicionalmente respaldada.

Os extratos vegetais têm sido utilizados amplamente no tratamento de feridas com o objetivo de cessar sangramentos, favorecer a regeneração celular/tecidual e evitar infecções (Souza dos Santos et al., 2019; Sunderam et al., 2019). Diversos fatores podem interferir para que este processo de cicatrização não aconteça de forma adequada, sendo necessário utilizar estratégias com o propósito de possibilitar a cicatrização. Deste modo, plantas medicinais tem sido alvo de

interesse de profissionais de saúde e pesquisadores por suas ações farmacoterapêuticas, estando entre elas a copaíba (Albuquerque et al., 2017).

As oleorresinas de copaíba são obtidas como exsudato dos troncos das árvores do gênero *Copaifera* (Leguminosae). Essas oleorresinas são tidas como medicamentos de longa tradição de uso em países tropicais, sendo usadas como anti-inflamatórios, antissépticos, antitumorais, antibacterianos, analgésicos e cicatrizantes, entre outras aplicações (Arruda et al., 2019; Tobouti et al., 2019). Vale mencionar que estas propriedades estão relacionadas à sua composição, constituídas majoritariamente por uma mistura de sesquiterpenos e diterpenos, que podem variar de acordo com a espécie (Alves et al., 2020; Çiçek et al., 2020).

A cicatrização de feridas é um processo que envolve vários eventos simultâneos: processos celulares e bioquímicos são iniciados em resposta a uma lesão, que se ativam para restaurar a função e a integridade dos tecidos danificados (Rodrigues et al., 2019). Embora seja um processo contínuo, tais eventos podem ser didaticamente sintetizados em etapas: a coagulação e hemostasia na resposta inflamatória, a regeneração da epiderme com a proliferação celular, levando a contração da ferida e, finalmente, a formação de tecido conjuntivo e remodelação com a formação de tecido cicatricial (Yannas e Tzeranis, 2021; Medeiros e Dantas-Filho, 2017). Uma cicatrização eficiente ocorre quando há uma transição adequada da fase inflamatória para a fase proliferativa. Para que isso aconteça, diversos eventos fisiológicos devem acontecer: o número de neutrófilos na ferida deve diminuir, os macrófagos devem mudar o fenótipo de inflamatório para reparador, e há deposição de colágeno e neovascularização devem acontecer (Nguyen, 2019).

A escassez de dados epidemiológicos específicos sobre feridas crônicas tem deixado uma enorme lacuna na pesquisa mundial. Apesar das dificuldades em analisar a prevalência e a morbidade geral relacionadas a feridas crônicas, levando em consideração os diferentes contextos e categorias dessas feridas, as estimativas sugerem que 10% da população desenvolverá algum tipo de ferida crônica ao longo da vida, com taxa de mortalidade de 2,5% associados a tais lesões (Chatterjee, 2012). Considerando estas dificuldades, um estudo de meta-análise abrangendo 13 países estimou a prevalência geral de feridas crônicas é de 1,67 por 1.000 pessoas (Martinengo et al., 2019).

As dificuldades com a cicatrização de feridas crônicas são um problema de saúde crescente em muitos países (Di Giulio et al., 2018). Assim, pretende-se avaliar

o efeito da formulação com as oleorresinas *Copaifera officinalis* e *Copaifera multijuga* na proliferação de fibroblastos, já que estas células são fundamentais para que o processo de cicatrização ocorra (Herman e Herman, 2020).

MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras iniciais constaram de preparações com oleorresina de copaíba (OR) óleo de girassol (OG). Partiu-se da concentração de 10% de copaíba por ser habitualmente utilizada nas indicações terapêuticas do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011) e eventualmente descritas na literatura científica. Também foram utilizadas as concentrações de 7%, 12%, 15% e 100% para análise da evolução da proliferação celular e toxicidade.

Caracterização das oleorresinas: C. officinalis e C. multijuga

As amostras de oleorresina utilizadas neste estudo tem sua origem na região Amazônica: a *C. multijuga* Hayne (ORCM) foi coletada (Brasil) pela equipe do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA (Manaus, Brasil), onde a exsicata está depositada; já a *C. officinallis* (ORCO) foi adquirida no mercado local, sendo sua origem certificada por laudo técnico. Utilizado como veículo, o óleo de girassol (OG) prensado a frio adquirido no mercado local e atestado pelo Instituto Adolfo Lutz (São Paulo, Brasil).

A análise cromatográfica da ORCO foi realizada no equipamento CG Agilent® modelo 7890A acoplado ao MS modelo 5975C, equipado com Coluna HP-5MS. As condições cromatográficas iniciaram-se com a temperatura de 60°C, com taxa de aquecimento de 3°C por minuto até 246°C por 35 minutos. O gás de arraste foi o Hélio e a temperatura do injetor foi de 220°C, a do detector foi de 240°C e da fonte de ionização foi de 200°C. Foi injetado 1 µL de amostra diluída em 1 mL de padrões internos (n-octano e n-eicosano).

O extrato puro da ORCM foi analisado no CG-EM marca QP2010 Ultra, Shimadzu®, equipado com a coluna Agilent Technologies DB-5MS®. As condições cromatográficas iniciaram-se com a temperatura de 60°C, com taxa de aquecimento de 10°C por minuto até 280°C por 35 minutos. O gás de arraste foi o Hélio, a temperatura do injetor foi de 280°C, a do detector foi de 280°C e da fonte de ionização foi de 200°C. Foi injetado 1 µL de amostra diluída em 1 mL de diclorometano, padrão de análises (PA).

A identificação dos compostos foi realizada por comparação com os espectros de massas e com o índice de retenção da biblioteca dos equipamentos, denominada *NIST Mass Spectral Library*. Os resultados foram expressos em percentual (%) da área dos compostos em relação à área total da amostra.

Ensaio de proliferação celular

As células utilizadas no experimento foram de uma linhagem de fibroblastos embrionários de camundongo (*Mouse Embryonic Fibroblasts – MEF*) cultivada em meio *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, (Gibco, Califórnia, USA), suplementado com Soro Fetal Bovino (SFB) 10% e 1mg/mL de penicilina/estreptomicina 10% (Gibco, Califórnia, USA). Para o ensaio de proliferação, $0,85 \times 10^5$ células foram cultivadas em placa de 96 poços, e incubadas em meio DMEM a 37°C e numa atmosfera de 5% de CO₂ durante 24 horas. Posteriormente, foram tratadas com as preparações de OR+OG nas concentrações 7, 10, 12 e 15%.

Para obtenção das amostras OR+OG nas concentrações 7%, 10%, 12% e 15% foram preparadas as seguintes proporções: 93mL de OG+7mL de OR, 90mL de OG+10mL de OR, 88mL de OG+12mL de OR e 85mL de OG+ 5mL de OR, respectivamente. Todas as amostras, incluindo as OR e o OG puros, foram envasadas em frascos protegidos da luz e mantidas em local fresco.

Em seguida, soluções estoque de OR+OG foram preparadas em SFB contendo Tween 20 a 10%. Foram calculados os volumes das proporções ajustados de acordo com a densidade, para uma solução 50 mg/mL utilizada como estoque, e realizadas sucessivas diluições. A partir desta solução, novas etapas de diluição em série foram feitas até as concentrações finais de 10µg/mL e 100µg/mL de OR+OG em DMEM. Para cada diluição, foi feita homogeneização em vórtex antes de iniciar a diluição seguinte, também foi adicionado Tween e feito um controle de crescimento, utilizando somente o Tween em SFB e adicionado às células.

As células foram tratadas com as soluções OR+OG 10µg/mL e 100µg/mL de cada uma das preparações estudadas por um período de 48 horas. O SFB 20% foi utilizado como controle positivo e o dimetilsulfóxido (DMSO) 50% foi utilizado como controle negativo. Após 48 horas de incubação, a viabilidade celular foi determinada por ensaio colorimétrico de brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio (MTT). As culturas de células foram incubadas com 10µl de MTT por 3h. Após incubação, 100µL de DMSO foram adicionados em todos os poços até a completa

solubilização do precipitado. A absorvância foi mensurada em espectrofotômetro a 570nm.

Foram realizadas duas rodadas independentes de experimentos, com oito repetições técnicas para cada tratamento em cada placa e seus respectivos controles. Os resultados foram dados em densidade ótica (D. O.) e calculado percentual de células viáveis em relação ao controle negativo. Foram submetidos à análise estatística de variância (ANOVA) de duas vias, seguido de teste de Tukey. O nível de significância adotado foi de $P < 0,001$ em relação ao controle negativo. As análises foram realizadas no programa GraphPad Prism 9.0

RESULTADOS

A análise cromatográfica das oleorresinas possibilitou a identificação de diversos compostos, majoritariamente os sesquiterpenos β -Cariofileno, Germacreno D, α - β -Copaeno α -Humuleno. O β -Cariofileno representou 51,84% e 60,89% na ORCO e na ORCM, respectivamente. Em seguida, o Germacreno D representou 11,96% na ORCO e 19,40% na ORCM. O α -Humuleno representou 7,16% e 7,12 na ORCO e ORCM. O α - β -Copaeno, também presente nas espécies de copaíba, representou 6,55% e 2,14 na ORCO e ORCM. O δ -Cadineno, em menor proporção representou 3,58% na ORCO e 2,20% na ORCM. Além destes, destacam-se os sesquiterpenos T-Cadinol, T-Muurolol, α - γ -Muuroleno e o δ - β -Elemeno, compostos presentes nas duas oleorresinas com percentuais que variam de 0,29 a 3,58% (Tabela 1).

As substâncias detectadas exclusivamente na ORCO foram, α -Trans-Bergamoteno (3,45%), β -Bisaboleno (2,22%), Aloaroma-dendreno (0,4%), α -Cadinol (0,36%), cis- α -Bisaboleno (0,33%) e Cipereno (0,3%). Em menores percentuais, duas substâncias foram detectadas exclusivamente na ORCM: o Germacreno B com 1,89% e Junenol com 0,98% (Tabela 1).

Tabela 1 - Compostos presentes na *C. officinalis* e *C. multijuga* identificados por análise cromatográfica

COMPOSTOS	ORCO %	ORCM %
δ- β- Elemeno	1,73	1,26
α- β- Cubebeno	0,81	-
α- β- Copaeno	6,55	2,14
β-Cubebeno	0,23	-
Cipereno	0,30	-
β-cariofileno	51,84	60,89
α-trans-Bergamoteno	3,45	-
α-Humuleno	7,16	7,12
Alloaromadendrene	0,40	-
α-Gurgujeno	-	0,22
α- γ-Muuroleno	2,27	1,86
Germacreno D	11,96	19,40
Germacreno B	-	1,64
α- β- Bisaboleno	2,55	-
δ-Cadineno	3,58	2,20
Junenol	-	0,98
T-Muurolol	0,40	0,99
T-Cadinol	0,29	1,06
α-Cadinol	0,36	-
Outros*	6,12	0,24
Total	100	100

Abreviatura: ORCO = oleorresina de *C. officinalis*; ORCM = oleorresina de *C. multijuga*; * = compostos minoritários e não identificados.

Fonte: a autora.

Em relação ao ensaio de proliferação celular foi identificado que tanto a ORCO como a ORCM apresentam capacidade de proliferar fibroblastos, principalmente nas concentrações de 7% e 10%, em comparação ao tratamento controle ($P < 0,001$) (Figura 1).

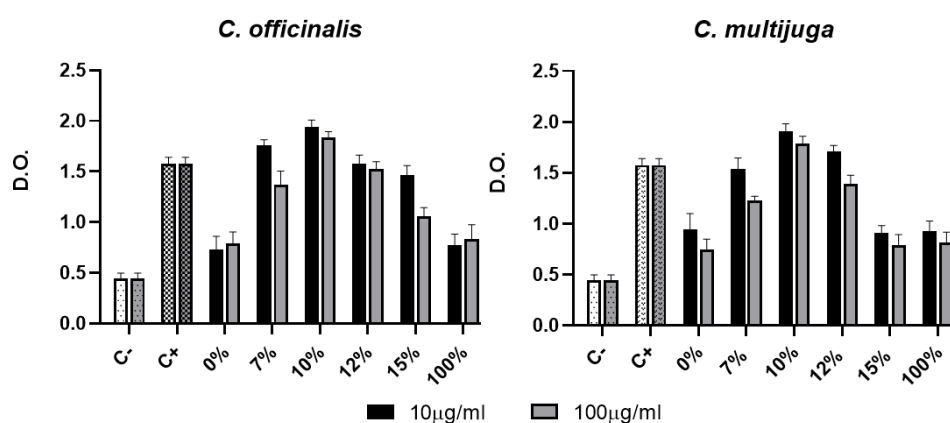


Figura 1

Proliferação de fibroblastos com as oleorresinas de *C. officinalis* e *C. multijuga*.

Notas: D.O.: densidade ótica; C-: controle negativo (dimetilsulfóxido); C+: controle positivo (soro fetal bovino); 0%: OG (óleo de girassol); 7%: OG+OR7%; 10%: OG+OR10%; 12%: OG+OR12%; 15%: OG+OR15%.

Diferenças significativas foram observadas nos tratamentos com 10µg/mL e 100µg/mL com as duas oleorresinas; no entanto, especificamente na diluição com 10 µg/mL apresentou melhor resultado nas concentrações de 7% e 10%, quando comparadas ao tratamento controle (DMSO) ($P < 0,001$).

No ensaio colorimétrico (MTT) as preparações com ambas as espécies de *Copaifera* spp. não apresentaram citotoxicidade, levando a um aumento do número de células quando comparadas ao controle negativo (DMSO). As amostras contendo OG+OR10% apresentaram visualmente maior número de fibroblastos em comparação com as outras concentrações (Figura 2).

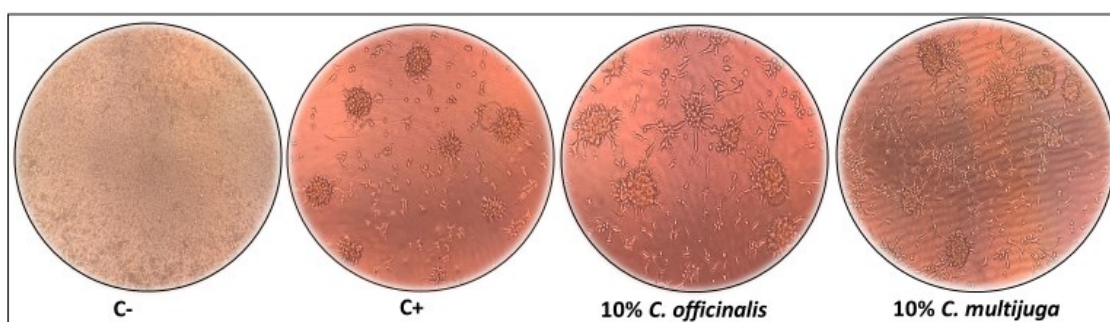


Figura 2

Ensaio colorimétrico de metil-tiazol-tetrazólio no tratamento de fibroblastos embrionários murinos com oleorresina de copaíba 10%, controle negativo e controle positivo.

Notas: C-: controle negativo (dimetilsulfóxido); C+: controle positivo (soro fetal bovino)

Fonte: a autora

Neste estudo, o óleo de girassol foi utilizado como excipiente nas preparações com oleorresina de copaíba. Desse modo, fez-se necessário analisar o efeito do óleo de girassol sobre a proliferação celular. A amostra contendo 0% de copaíba, ou seja, 100% OG, induziu fracamente a proliferação celular nas diluições 10µg/mL e 100µg/mL (Figura 3).

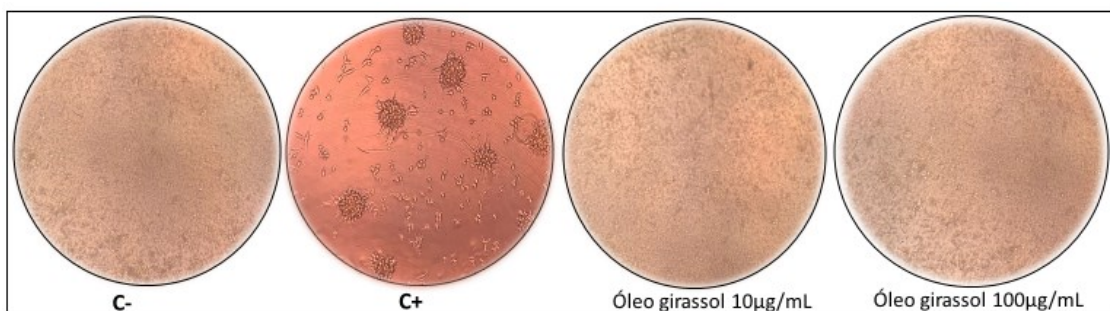


Figura 3

Ensaio colorimétrico de metil-tiazol-tetrazólio no tratamento de fibroblastos embrionários murinos com de girassol, controle negativo e controle positivo.

Notas: C-: controle negativo (dimetilsulfóxido); C+: controle positivo (soro fetal bovino)

Fonte: a autora

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a capacidade das oleorresinas de duas espécies de copaíba em aumentar a proliferação de fibroblastos: a *C. officinalis* e a *C. multijuga*. A partir da concentração 7%, os resultados dos testes com misturas contendo copaíba e óleo de girassol induziram um aumento no número de células em ambas as espécies. Verificou-se melhor efeito nas preparações com 10% das duas espécies de copaíba, sendo mais eficientes que o controle positivo (SFB) em ambas as diluições testadas (10µg/mL e 100µg/mL). Quando comparadas as duas espécies, aparentemente a *C. officinalis* apresentou melhores resultados que a *C. multijuga* em todas as concentrações analisadas (7%, 10%, 12% e 15%), especialmente na diluição 10µg/mL, comparadas ao controle negativo. Já nas concentrações mais altas 12%, 15% e 100% (extrato puro) a proliferação celular foi reduzida de maneira dependente da dose. Nestas concentrações as oleorresinas de copaíba apresentaram menor efeito sobre as células, quando comparada à concentração 10%.

Estudos recentes comprovaram o efeito de extratos vegetais na indução da proliferação de fibroblastos. Destacam-se os extratos da *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Hibiscus syriacus* ou *Centella asiatica* (Herman e Herman, 2020; Martino et al., 2017; Nicolaus et al., 2017), os quais promovem o aumento de fibroblastos em resposta a lesões, a cicatrização das camadas inferiores da pele e restauram a homeostase dos tecidos. Estas células são fundamentais para que o processo de cicatrização ocorra pois trazem evidências sobre o seu importante papel no processo de cicatrização. Embora não sejam as responsáveis pela contração de feridas durante

os primeiros dias de cicatrização, seus movimentos na expressão da matriz extracelular podem mostrar-se como requisitos essenciais (PORTER, 2007). Assim, é importante considerar os resultados deste estudo como comprovação do efeito das oleorresinas de copaíba na indução da proliferação de fibroblastos e por conseguinte favorável à cicatrização de feridas.

A composição oleorresina de copaíba tem sido bastante estudada por muitos pesquisadores, observando-se uma alta variabilidade entre seus compostos (CASCON e GILBERT, 2000; MORELLI et al., 2015; SOUZA-BARBOSA et al., 2013; VEIGA et al., 2002; 2007). Entretanto, ela é formada principalmente por duas classes de substâncias: os sesquiterpenos ($C_{15}H_{24}$) e diterpenos ($C_{20}H_{32}$). A composição de sesquiterpenos e diterpenos pode variar significativamente em decorrência do ambiente, do clima, da técnica de coleta das amostras, características da planta, e aspectos do solo, entre outros fatores (SOUZA-BARBOSA et al., 2013; HERRERO-JÁUREGUI et al., 2011; MORELLI et al., 2015; VEIGA et al., 2002). Neste estudo a análise cromatográfica das oleorresinas mostrou sesquiterpenos majoritários β -Cariofileno, Germacreno D, α - β -Copaeno e α -Humuleno. Estes compostos juntos representam 77,51% da composição da ORCO e 89,55% da ORCM.

Estes resultados concordam com achados de outros estudos e comprova a autenticidade das duas espécies de copaíba: *C. officinalis* e *C. multijuga*, uma vez que nelas foram identificados os principais compostos considerados marcadores químicos. O estudo de Machado et al. (2020) mostrou que os sesquiterpenos representam de 67 a 90% dos componentes das óleorresinas de copaíba, sendo o β -cariofileno o mais comum. Especificamente, este composto é um sesquiterpeno bicíclico que promove o aumento da reepitelização. Pesquisas recentes demonstram que tecidos tratados com esse composto apresentam aumento da proliferação e migração celular, sugerindo que esses são os principais fenômenos que provocam a maior reepitelização (Koyama et al., 2019; Parisotto-Peterle et al., 2020).

Alguns estudos analisaram diferentes doses de utilização da copaíba, entretanto não é possível uma comparação entre os autores já que as formas de administração e a finalidade dos tratamentos foram diferentes. Um estudo com ratos utilizou a dose de 200 mg/kg/dia para tratar feridas na cavidade oral. Neste estudo o efeito positivo da oleorresina da *C. reticulata* Ducke como cicatrizante foi demonstrado pela regeneração dos tecidos (Alvarenga et al., 2020; Teixeira et al., 2017). Já, em outro estudo com a *C. officinalis*, utilizou-se o creme a 3% para tratar queimaduras

por radiação ultravioleta em ratos, com resultado satisfatório para melhora da dor e da atividade anti-inflamatória (Becker et al., 2020). Nota-se que algumas pesquisas científicas não revelam informações sobre as doses de tratamento utilizadas para a promover a cicatrização com as óleorresinas de copaíba, e outros não descrevem qual a espécie de copaíba estudada (Biondo-Simões et. al., 2019; Lucas et al., 2017; Wagner et al., 2017).

Estudos pré-clínicos já sinalizaram a eficácia da oleorresina de copaíba e de seus compostos na cicatrização de feridas devido ao efeito como antiedematogênico (Veiga-Júnior et al., 2007) e anti-inflamatório (Amorim, 2017; Ferro et al., 2018;). Outros estudos confirmaram a sua capacidade de estimular a produção de colágeno e promover a reepitelização (Estevão et al., 2009; Masson-Meyers et al., 2013). Os resultados deste estudo corroboram também essas observações e demonstram que a oleorresina de copaíba atua diretamente na proliferação de fibroblastos.

A amostra contendo 0% de copaíba, ou seja, OG puro, apresentou uma taxa de viabilidade celular positiva, quando comprado ao controle negativo. Este resultado foi similar ao do extrato puro das oleorresinas de copaíba. Entretanto, quando comparado com as outras amostras contendo 10% e 12% de copaíba, o óleo de girassol não mostrou ser a melhor opção para tratar feridas.

Em conjunto, essas observações sugerem que as oleorresinas da *C. officinalis* e *C. multijuga* contém componentes capazes de induzir a proliferação celular, mas é provável que também haja outras substâncias presentes que inibem a proliferação, de maneira dose-dependente. O equilíbrio entre ambos os efeitos parece mais provavelmente obtido em doses mais baixas, na proporção de 10%. Isso poderia ser um ponto de partida para desenvolver um produto para tratar feridas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antonelli, A., Danny Haelewaters, and [missing] [et al.]. 2020. "State of the World's Plants and Fungi 2020." *Royal Botanic Gardens, Kew*. doi:10.34885/172
- Debbarma, M., Pala, N. A., Kumar, M., & Bussmann, R. W. (2017). Traditional knowledge of medicinal plants in tribes of tripura in northeast, india. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM*, 14(4), 156–168. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i4.19>

Calixto J. B. (2019). The role of natural products in modern drug discovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91 Suppl 3, e20190105. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>

Organização Mundial da Saúde (OMS). The world medicines situation 2011. *Traditional medicines: global situation, issues and challenges*. Geneva: WHO, 2011.

Organização Mundial da Saúde. OMS. World Health Organization (WHO). 2013. *WHO Traditional Medicine Strategy*. World Health Organization, Geneva, pp. 2014–2023.

Ferreira, E. E., Carvalho, E. dos S., & Sant'Anna, C. de C. (2022). The importance of using herbal medicines as an alternative or complementary practice in primary care: literature review. *Research, Society and Development*, 11(1), e44611124643. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24643>

Santos, R.L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* [online]. 2011, v. 13, n. 4, pp. 486-491. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>

Di Giulio, M., Zappacosta, R., Di Lodovico, S., Di Campli, E., Siani, G., Fontana, A., & Cellini, L. (2018). Antimicrobial and Antibiofilm Efficacy of Graphene Oxide against Chronic Wound Microorganisms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(7), e00547-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00547-18>

Chatterjee S. S. (2012). Venous ulcers of the lower limb: Where do we stand?. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 45(2), 266–274. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101294>

Martinengo, L., Olsson, M., Bajpai, R., Soljak, M., Upton, Z., Schmidtchen, A., Car, J., & Järbrink, K. (2019). Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of epidemiology*, 29, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>

Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>

Yannas, I. V., & Tzeranis, D. S. (2021). Mammals fail to regenerate organs when wound contraction drives scar formation. *NPJ Regenerative medicine*, 6(1), 39. <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00149-9>

Medeiros AC, Dantas-Filho AM. (2017). Cicatrização das feridas cirúrgicas. *Journal of Surgical and Clinical Research*. 2017; 7(2):87-102. DOI:<https://doi.org/10.20398/jscr.v7i2.11438>.

- Nguyen, A. V., & Soulika, A. M. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1811.
<https://doi.org/10.3390/ijms20081811>
- Souza Dos Santos, B., Bezerra Filho, C. M., Alves do Nascimento Junior, J. A., Brust, F. R., Bezerra-Silva, P. C., Lino da Rocha, S. K., et al. (2019). Anti-staphylococcal activity of *Syagrus coronata* essential oil: Biofilm eradication and in vivo action on *Galleria mellonella* infection model. *Microbial pathogenesis*, 131, 150–157.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.04.009>
- Sunderam, V., Thiyagarajan, D., Lawrence, A. V., Mohammed, S., & Selvaraj, A. (2019). In-vitro antimicrobial and anticancer properties of green synthesized gold nanoparticles using *Anacardium occidentale* leaves extract. *Saudi journal of biological sciences*, 26(3), 455–459.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.12.001>
- de Albuquerque, K. C., da Veiga, A. D., Silva, J. V., Brigido, H. P., Ferreira, E. P., Costa, E. V., Marinho, A. M., Percário, S., & Dolabela, M. F. (2017). Brazilian Amazon Traditional Medicine and the Treatment of Difficult to Heal Leishmaniasis Wounds with *Copaifera*. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2017, 8350320.
<https://doi.org/10.1155/2017/8350320>
- Arruda, C., Aldana Mejía, J. A., Ribeiro, V. P., Gambeta Borges, C. H., Martins, C., Sola Veneziani, R. C., Ambrósio, S. R., & Bastos, J. K. (2019). Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus-A review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 1–20.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.030>
- Tabouti, P. L., de Andrade Martins, T. C., Pereira, T. J., & Mussi, M. (2017). Antimicrobial activity of copaiba oil: A review and a call for further research. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 94, 93–99.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.092>
- Alves, J. A., Abrão, F., da Silva Moraes, T., Damasceno, J. L., Dos Santos Moraes, M. F., Sola Veneziani, R. C., Ambrósio, S. R., Bastos, J. K., Dantas Miranda, M. L., & Gomes Martins, C. H. (2020). Investigation of *Copaifera* genus as a new source of antimycobacterial agents. *Future science OA*, 6(7), <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0018>.
- Çiçek, S. S., Wenzel-Storjohann, A., Girreser, U., & Tasdemir, D. (2020). Biological Activities of Two Major Copaiba Diterpenoids and Their Semi-synthetic Derivatives. *Revista brasileira de farmacognosia: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Farmacognosia*, 30(1), 18–27.
<https://doi.org/10.1007/s43450-020-00002-y>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011.

Martino, O., Tito, A., Lucia, A., Cimmino, A., Cicotti, F., Apone, F., Colucci, G., Calabro, V. (2017). Hibiscus syriacus extract from established cell culture stimulates skin wound healing. *Bio. Med. Res. Int.* <https://doi.org/10.1155/2017/7932019>.

Herman, A., Herman, A.P. (2020). Herbal Products in Postsurgical Wound Healing – incision, Excision and Dead Space Wound Models. *Plant Med.* *Planta Med* 2020; 86(11): 732-748. DOI: 10.1055/a-1162-9988 <https://doi.org/10.1055/a-1162-9988>.

Nicolaus, C., Junghanns, S., Hartmann, A., Murillo, R., Ganzera, M., & Merfort, I. (2017). In vitro studies to evaluate the wound healing properties of Calendula officinalis extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 196, 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.006>

Porter, S. (2007). The role of the fibroblast in wound contraction and healing. *Wounds UK*. 3. 33-40.

Cascon, V., & Gilbert, B. (2000). Characterization of the chemical composition of oleoresins of *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera duckei* Dwyer and *Copaifera multijuga* Hayne. *Phytochemistry*, 55(7), 773–778. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)00284-3](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)00284-3)

Morelli, C. L., Bretas, R. E. S., Bras, J., Mahrous, M., Belgacem, M. N., & Branciforti, M. C. (2015). Natural copaiba oil as antibacterial agent for bio-based active packaging. *Industrial Crops and Products*, 70, 134-141. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.03.036

Souza Barbosa, P. C., Moreira Wiedemann, L. S., da Silva Medeiros, R., de Tarso Barbosa Sampaio, P., Vieira, G., & Florêncio da Veiga-Junior, V. (2013). Phytochemical fingerprints of copaiba oils (*Copaifera multijuga* Hayne) determined by multivariate analysis. *Chemistry & biodiversity*, 10(7), 1350–1360. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201200356>

Veiga Junior, V. F., Rosas, E. C., Carvalho, M. V., Henriques, M. G., & Pinto, A. C. (2007). Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne--a comparative study. *Journal of ethnopharmacology*, 112(2), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.03.005>

Veiga Junior, Valdir F. e Pinto, Angelo C.O gênero copaifera L. *Química Nova* [online]. 2002, v. 25, n. 2, pp. 273-286. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000200016>

Herrero-Jáuregui, C., Casado, M. A., das Graças Bichara Zoghbi, M., & Célia Martins-da-Silva, R. (2011). Chemical variability of *Copaifera reticulata* Ducke oleoresin. *Chemistry & biodiversity*, 8(4), 674–685. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201000258>

- Machado, R. C., Soares, A. K. V., Santos, I. C. dos., Bortolucci, W. de C. ., Luizar, L. F. E. ., Campos, C. F. de A. A., et al. (2020). Chemical composition and antibacterial activity of commercial copaiba (*Copaifera* spp.) oils against bacterial pathogens isolated from postoperative mammoplasty surgery. *Research, Society and Development*, 9(10), e1869108593. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8593>
- Koyama, S., Purk, A., Kaur, M., Soini, H. A., Novotny, M. V., Davis, K., et al. (2019). Beta-caryophyllene enhances wound healing through multiple routes. *PloS one*, 14(12), e0216104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216104>
- Parisotto-Peterle, J., Bidone, J., Lucca, L. G., Araújo, G., Falkembach, M. C., da Silva Marques, M., Horn, A. P., Dos Santos, M. K., da Veiga, V. F., Jr, Limberger, R. P., Teixeira, H. F., Dora, C. L., & Koester, L. S. (2020). Healing activity of hydrogel containing nanoemulsified β -caryophyllene. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 148, 105318. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105318>
- Alvarenga, M., Bittencourt, L. O., Mendes, P., Ribeiro, J. T., Lameira, O. A., Monteiro, M. C., Barboza, C., Martins, M. D., & Lima, R. R. (2020). Safety and Effectiveness of Copaiba Oleoresin (*C. reticulata* Ducke) on Inflammation and Tissue Repair of Oral Wounds in Rats. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3568. <https://doi.org/10.3390/ijms21103568>
- Teixeira, F.B., de Brito Silva, R., Lameira, O.A., Webber, L.P., D'Almeida Couto, R.S., Martins, M.D., Lima, R.R., 2017. Copaiba oil-resin (*Copaifera reticulata* Ducke) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. *BMC complementary and alternative medicine*. 17(1), 1-8, 313. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1820-2>
- Becker, G., Brusco, I., Casoti, R., Marchiori, M., Cruz, L., Trevisan, G., & Oliveira, S. M. (2020). Copaiba oleoresin has topical antinociceptive activity in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 250, 112476. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112476>
- Biondo-Simões, M. L. P., Henning Júnior, L. B., Oliveira, B. R.; Prado, J. L . Costa, L. R.; Robes, R. R. et al. Análise comparativa dos efeitos do mel, do óleo-serina de copaíba e de um produto comercial (fibrinolizina, desoxirribonuclease e cloranfenicol) na cicatrização por segunda intenção, em ratos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [online]. 2019, v. 46, n. 5, e20192245. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192245>>.
- Lucas, F. A., Kandrotas, A. L., Neto, E. N., Siqueira, C.E., Gabriela, S.A., Ingrid, B. et al. Copaiba oil in experimental wound healing in horses. *Ciência Rural* [online]. 2017, v. 47, n. 4, e20151292. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20151292>>

Wagner, V. P., Webber, L. P., Ortiz, L., Rados, P. V., Meurer, L., Lameira, et al. (2017). Effects of Copaiba Oil Topical Administration on Oral Wound Healing. *Phytotherapy research: PTR*, 31(8), 1283–1288. <https://doi.org/10.1002/ptr.5845>

Amorim, J.L., Figueiredo, J.B., Amaral, A.C.F., Barros, E.G.O., Palmero, C., M., Palantinos, M.A., et al. (2017) Wound healing properties of *Copaifera paupera* in diabetic mice. *PLoS ONE* 12(10): e0187380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187380>

Ferro, M., Masso, S., Souza, R.R., Moreno, M., Moreira, R. 2018. Meta-analysis on Copaiba oil: its functions in metabolism and its properties as an anti-inflammatory agent. *J. Morphol Sci* 35(3): 161-166. <https://DOI: 10.1055/s-0038-1669390>

Estevão, L. R. de M., de Moura Estevão, L. R., de Medeiros, J. P., Scognamillo-Szabó, M. V. R., Baratella-Evêncio, L., Guimarães, E. C. et al. (2009). Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de copaíba. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 44(4), 406–412. <https://doi.org/10.1590/S0100-204X2009000400011>

Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Leite, S. N., & Frade, M. A. C. (2013). Cytotoxicity and wound healing properties of *Copaifera langsdorffii* oleoresin in rabbits. *Int. J. Nat. Prod. Sci*, 3, 10-20.

4.2.1 Resultados relacionados à caracterização das oleorresinas de copaíba

O resultado da análise comprovou a autenticidade das duas espécies de copaíba: *C. officinalis* e *C. multijuga*, uma vez que nelas foram identificados os principais compostos considerados marcadores químicos. São eles: os sesquiterpenos β -cariofileno que representou 51,84% e 60,89% na ORCO e na ORCM, respectivamente. Em seguida, o germacreno D com 11,96% na ORCO e 19,40% na ORCM. O α -humuleno com 7,16% e 7,12 na ORCO e ORCM. O α - β -copaeno, também presente nas espécies de copaíba, representou 6,55% e 2,14% na ORCO e ORCM. O δ -cadineno, em menor proporção representou 3,58% na ORCO e 2,20% na ORCM.

O óleo de girassol foi utilizado como excipiente nas preparações. Por esta razão verificou-se a composição do óleo de girassol puro e da preparação OG+ORCM10%. No OG puro foram identificados ácidos graxos como compostos majoritários. O ácido linoleico (47,8%), seguido pelo ácido oleico (26,5%) e ácido palmítico (8,8%). Na análise da mistura OG+ORCM10%, foram identificados sesquiterpenos provenientes da oleorresina, prevalecendo o cariofileno (55,66%) e α -humuleno (6,18%). Porém, observou-se que o germacreno-D, composto presente na

ORCM com 19,40% de sua composição, não foi encontrado (TABELA 2). Além disso, nesta mistura foram identificados outros compostos que não constavam em nenhuma das amostras puras. São eles: o 1-undecanol (9,60%), o α -bergamoteno (6,11%), o α -cubebeno (5,98%), o 3-metil-ciclocteno (5,57%), o diisopropilglicol (3,73%), Biciclo[4.1.0]-3-hepteno,2-isopropenil-5-isopropil (2,99%), β - mirceno (1,85%) e o α -farnezeno (1,48%). Provavelmente por sobreposição de picos, ou compostos secundários a alguma reação entre aqueles presentes nas amostras puras.

Tabela 2 - Compostos identificados nas preparações com oleorresina de copaíba, óleo de girassol, e mistura do óleo de girassol e oleorresina de copaíba 10%

PREPARAÇÕES	ORCM	OG+CM10%	OG
Compostos	%	%	%
δ - β - elemeno	1,26	-	-
α - β - copaeno	2,14	-	-
α -cubebeno	-	5,98	-
β -cariofileno	60,89	55,66	-
α -bergamoteno	-	6,11	-
α -humuleno	7,12	6,18	-
α - γ -Muuroleno	1,86	-	-
Germacreno D	19,40	-	-
Biciclo[4.1.0]-3-hepteno, 2-isopropenil-5-isopropil	-	2,99	-
Germacreno B	1,64	-	-
β - mirceno	-	1,85	-
δ -cadineno	2,19	-	-
α -farnezeno	-	1,48	-
τ -cadinol	1,06	-	-
Diisopropilglicol	-	3,73	-
3-metil-ciclocteno	-	5,57	-
1-undecanol	-	9,60	-
Ácido palmítico	-	-	8,8
Ácido esteárico	-	-	3,6
Ácido oleico	-	-	26,5
Ácido vacênico	-	-	2,2
Ácido linoleico	-	-	47,8
Ácido linolelaídico	-	-	1,3
Ácido linolênico	-	-	3,9
Total	97,56	99,15	95,2
Outros*	2,44	0,85	4,8

Nota: - ausente; * = compostos minoritários (<1,00) ou não identificados; ORCM = oleorresina de *C. multijuga*; OG = óleo de girassol; OG+CM10% = mistura da oleorresina de copaíba10% e óleo de girassol.

Fonte: a autora

Na análise da mistura oleorresina com óleo de girassol, era esperado que todos os compostos identificados em cada uma das amostras aparecessem na mistura. Isso não ocorreu. Provavelmente devido às interações intermoleculares entre os compostos presentes na mistura não favorecerem a volatilização, conseqüentemente não sendo detectáveis na análise por CG-EM.

Para facilitar a comparação entre os dados deste estudo e da literatura, foram selecionados quatro estudos que trataram da caracterização da *C. multijuga*. Optou-se por incluir um estudo publicado em 2018, outros dois em 2020, e uma publicação de Veiga Junior, pesquisador relevante no tema, do ano de 2007. Os percentuais (%) de área dos principais compostos químicos relatados na literatura para a OR foram apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Constituintes químicos da oleorresina da *C. multijuga* descritos na literatura

AUTORES	ESTE ESTUDO		VEIGA Jr, 2007	RIBEIRO, 2019	LIMA, 2020b	MANGABEIRA DA SILVA, 2020
	ORCO	ORCM				
Compostos	%	%	%	%	%	%
δ- elemeno	0,76	0,85	0,3	-	-	0,47
α- cubebeno	0,58	-	0,3	0,8	0,49	1,95
β-c ubebeno	0,23	-	-	-	-	2,33
Cicloisositiveno	-	-	-	-	-	0,45
α- copaeno	6,55	2,14	2,5	14,0	9,8	20,06
β- elemeno	0,97	0,42	-	-	1,49	1,48
α- gurjuneno	-	0,22	-	0,7	-	1,34
β- cariofileno	51,84	60,89	57,5	45,6	40,25	44,73
trans-α- bergamoteno	3,45	-	2,6	0,6	13,13	0,83
β- fameseno	-	-	-	-	1,33	-
α- humuleno	7,16	7,12	8,3	15,4	5,48	9,43
Alloaromadendreno	-	-	-	1,0	0,55	-
Aromadendreno	0,40	-	0,2	-	-	1,67
α- γ- muuroleno	2,27	1,86	-	-	-	2,61
α- amorfeno	-	-	1,9	4,1	0,26	-
Germacreno D	11,96	19,40	2,4	2,9	10,29	2,41
Germacreno B	-	1,64	-	-	-	-
α- selineno	-	-	-	-	0,06	-
α- β-bisaboleno	2,55	-	0,3	-	2,93	-
δ- cadineno	3,58	2,20	1,7	4,3	3,75	3,83
γ- cadineno	-	-	0,6	-	-	0,24
T- cadinol	0,29	1,06	-	-	-	-
Óxido de cariofileno	-	-	0,5	1,5	1,62	1,19

Fonte: Adaptada de Veiga Junior (2007); Ribeiro (2018); Lima (2020b); Mangabeira da Silva (2020).

Diversos estudos citam o β -cariofileno como principal composto presente em várias espécies de copaíba, com mais de 40% na *C. multijuga* (CASCON; GILBERT, 2000; GONÇALVES et al. 2014; MANGABEIRA DA SILVA et al., 2020). Os resultados corroboram estes estudos, já que o cariofileno também foi o composto majoritário nas oleorresinas das duas espécies de copaíba.

4.2.2 Resultados relacionados à proliferação celular e citotoxicidade

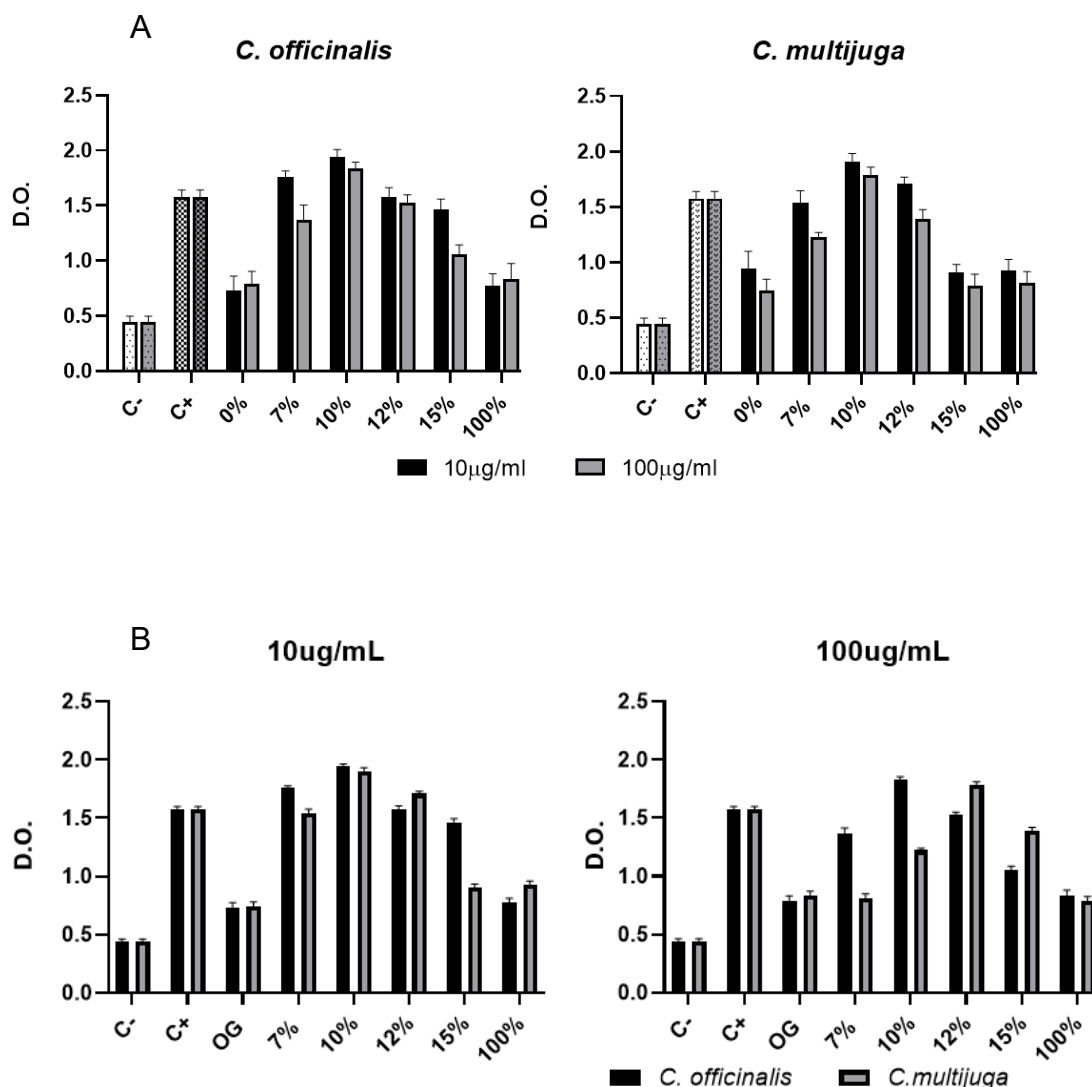
O ponto inicial desta etapa do estudo foi elucidar qual a concentração mais eficaz na cicatrização de feridas, conforme a eficácia na proliferação de fibroblastos, nas preparações contendo oleorresinas de *C. officinalis* e *C. multijuga*. Foram feitos testes de proliferação celular *in vitro*. Partiu-se das concentrações de copaíba utilizadas na prática clínica pelo SUS/Betim (7% e 10%) e descrita no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira de 2011.

Realizaram-se etapas seriais de diluição das amostras para conferir solubilidade à oleorresina de copaíba em meio de cultura. Em seguida, os fibroblastos embrionários murinos foram tratados com 100 μ g/mL ou 10 μ g/mL de cada mistura (ORCM/OG e ORCO/OG). O aumento (proliferação) ou diminuição (citotoxicidade) no número de células foi determinado por meio de ensaios de MTT.

A partir da concentração 7%, os resultados dos testes com misturas contendo copaíba induziram um aumento no número de células em ambas as espécies. Verificou-se melhor efeito na proliferação das células em preparações a 10% nas duas espécies de copaíba, sendo mais eficazes que o controle positivo (SFB) em ambas as diluições testadas (10 μ g/mL e 100 μ g/mL) (FIGURA 4A). Quando comparadas as duas espécies, aparentemente a *C. officinalis* apresentou melhores resultados que a *C. multijuga* na maioria das concentrações testadas (7%, 10%, 12% e 15%). Entretanto essa diferença se exacerba nas concentrações 7% e 10% (100 μ g/mL) (FIGURA 4B).

Na diluição 10 μ g/mL, observou-se melhores resultados, entretanto nas concentrações mais altas 12%, 15% e 100%, a proliferação celular foi reduzida de maneira dependente da dose (FIGURA 4). Nesse sentido as amostras do extrato puro das oleorresinas tiveram efeito deletério sobre as células, quando comparada à concentração 10%.

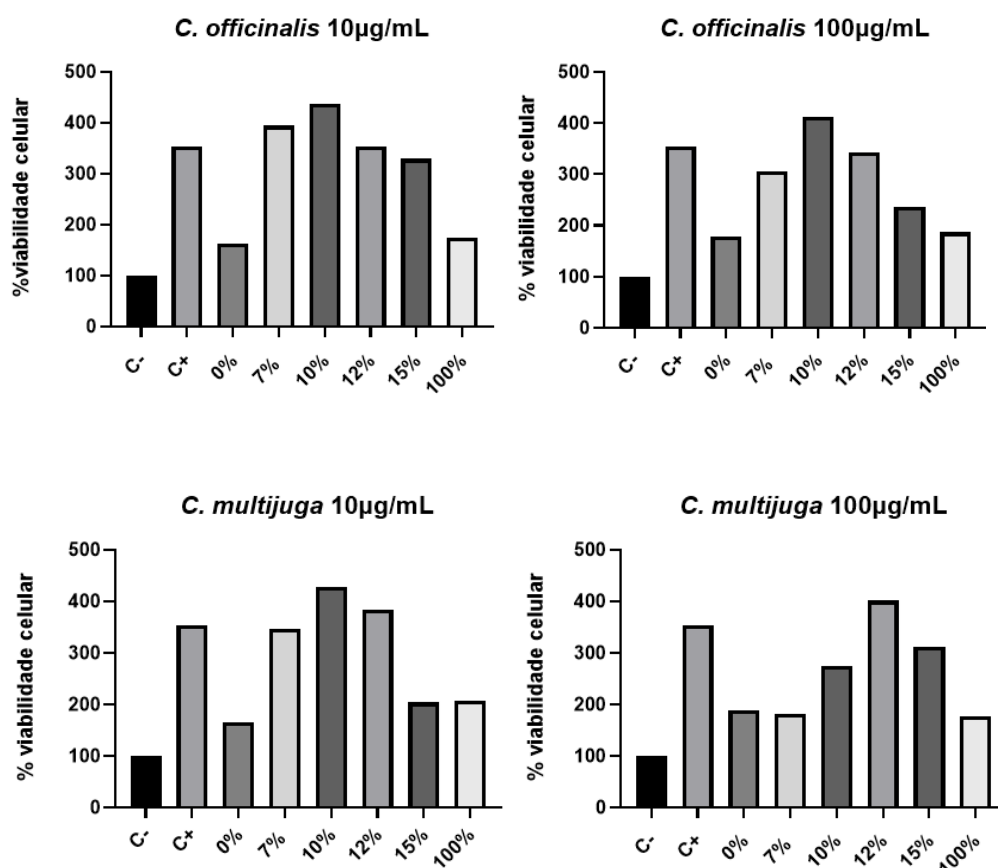
Figura 4 – Gráficos representativos dos testes de proliferação de fibroblastos com as oleorresinas de copaíba (100%), óleo de girassol (0%) e concentrações 7%, 10%, 12%, 15% em preparações com óleo de girassol



Nota: D.O.: densidade ótica; C⁻: controle negativo; C⁺: controle positivo (soro fetal bovino); 0%: óleo de girassol; 7%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba7%; 10%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba10%; 12%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba12%; 15%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba15%; 100%: extrato puro das espécies de copaíba.

No ensaio de MTT, as oleorresinas de copaíba não apresentaram citotoxicidade nas concentrações analisadas, já que em todas as preparações a proliferação celular foram maiores que o controle negativo. Também se confirmou uma maior viabilidade celular relacionada aos tratamentos com concentrações 10% de ambas as espécies de copaíba. Este efeito também foi melhor na maioria das amostras com diluição 10µg/mL (FIGURA 5).

Figura 5 - Gráficos representativos do cálculo percentual (%) de viabilidade celular, resultado do teste de proliferação de fibroblastos na presença de oleorresinas de copaíba (100%), óleo de girassol (0%) e concentrações 7%, 10%, 12%, 15% em preparações com óleo de girassol



Nota: C-: controle negativo; C+: controle positivo (soro fetal bovino); 0%: óleo de girassol; 7%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba7%; 10%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba10%; 12%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba12%; 15%: óleo de girassol+oleorresina de copaíba15%; 100%: extrato puro das espécies de copaíba.

4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA *COPAIFERA SPP.*

Este artigo trata dos resultados sobre a atividade antimicrobiana da *C. multijuga* Hayne foi enviado à revista “*Wounds International*” em maio de 2021. Em agosto de 2021, o editor devolveu o artigo solicitando algumas correções e sugerindo novos ensaios. Os ensaios e correções foram realizados e o artigo foi ressubmetido em novembro de 2021. No dia 16 de maio de 2022 o editor da revista informou por meio de e-mail sobre o aceite para publicação (ANEXO 5).

Copaiba oleoresin activity against prevalent microorganisms in chronic wound infections

ABSTRACT

Background: Chronic wounds with bacteria excess present an increasing worldwide health problem. These wounds are difficult to heal, presenting prolonged inflammation and recurring microbial infections. The copaiba oleoresin (*Copaifera multijuga* Hayne) is a substance rich in sesquiterpenes and diterpenes, facilitating cicatrization.

Aims: Analyzing antimicrobial activity (*in vitro*) from *C. multijuga*'s oleoresin against prevalent microorganisms in chronic wound infections.

Methods: Characterization of oils by gas chromatography coupled with mass spectrometry and antimicrobial sensitivity test by disk diffusion in agar and broth dilution.

Results: Chromatographic analysis identified as major compounds: caryophyllene (60,89%), germachrene D (19,40%) and humulene (7,12%). The pure copaiba extract demonstrated activity against the pathogens *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis*. The copaiba oleoresin, the sunflower oil and mixtures in concentrations of 7%, 10%, and 12% presented no activity against *Escherichia coli* by means of broth dilution and small activity by agar diffusion.

Conclusions: Copaiba oleoresin in concentrations utilized to treat cutaneous wounds presented no bactericide effects against prevalent microorganisms in wound infections.

Keywords: *Copaifera*; medicinal plant; microbial sensitivity tests; wound healing; wound infection.

1. INTRODUCTION

Chronic wounds represent an increasing health problem in a wide range of nations (Di Giulio et al, 2018). Although analyzing the prevalence and total incidence of chronic wounds presents difficulties, considering the diverse contexts and categories of these wounds, estimates argue that 10% of the population will develop some kind of chronic wound during a lifetime, with a mortality rate of 2,5% related to such lesions (Chatterjee, 2012).

Studies show the prevalence of chronic wounds of different etiology types. A meta-analysis spanning 13 countries estimated a total prevalence of chronic wounds of 1,67 for 1000 inhabitants (Martinengo et al, 2019). In a community from Barcelona (Spain), prevalence was 0,11% (Díaz-Herrera, 2021); and between 3,7% (O'Brien et al, 2016) and 5,0% (Skerritt and Moore, 2014) in Ireland. Prevalence was 7,8% in Germany's elderly care centers (Raeder et al, 2020), and 8,3% (Caron-Mazet et al; 2007) in France. In Brazil, studies show large data variation, with 8% prevalence in Northeast region's elderly (Vieira et al, 2017) and 0,164% among the population of a city in the state of Minas Gerais (Borges et al, 2018). Considering such diverse contexts raises difficulty of analyzing total prevalence and incidence of chronic wounds.

Chronic wounds present a slow cicatrization process, prolonged inflammation, and recurring microbial infections. Amongst the bacterial species found in these wounds are *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae* (Di Giulio et al, 2018). Such wounds contribute to lower quality of life and bring discomfort to patients, while raising costs to healthcare systems (Di Giulio et al, 2018).

Most used forms of treatment against wound infections are topical and systemic antibiotic therapy (Negut et al, 2018). To mitigate risk of antibiotic resistant bacteria, professionals look for new treatment possibilities.

Historically in Brazil a myriad of species of vegetables are utilized by the population as natural medicines (Masson et al, 2013; Penido et al, 2016). Amongst them, the copaiba (*Copaifera multijuga* Hayne) is traditionally used for hundreds of years (Breitbach et al, 2013; Sousa, 1987). In 2011, 10% copaiba was included in the Brazilian Farmacopeia Form of Phytotherapies (Brazil, 2011) as an anti-inflammatory and wound healer. In addition, *in vitro* and *in vivo* studies identified anti-inflammatory, antimicrobial, anti-septic and healing properties (Trindade et al, 2018, Oliveira et al, 2020).

This study aimed to analyze antimicrobial activity of *C. multijuga* oleoresin's pure extract, and in concentrations of 7%, 10% and 12% mixed with sunflower oil. These concentrations include the recommended (10%) for wound treatment (Brazil, 2011), also values under (7%) and over (12%) this parameter.

2. MATERIAL AND METHODS

C. multijuga Hayne's oleoresin (CM) was collected from the state of Amazonas (Brazil) by a team from the National Institute of Amazon Research – INPA (Manaus, Brazil), where the exsiccate (INPA-82418) is deposited. The cold-pressed sunflower oil (SF) (Distriol®), utilized as a vehicle, was attested by Adolfo Lutz Institute (Sao Paulo/Brazil).

2.1 Preparation of samples

Antimicrobial activities from CM, from SF, and SF+CM 7%, 10% and 12% mixtures were tested against standard strains of *E. coli* (ATCC 25723) and *P. aeruginosa* (ATCC 25853) gram-negative bacteria. Gram-positive bacteria used included: *E. faecalis* (ATCC 19433) and *S. aureus* (ATCC 29213), provided by the Microorganisms Ecology and Physiology Laboratory/ICB/UFMG, and *K. pneumoniae* (wild/multi sensitive) given by the Microbiology Laboratory of the Clinical Hospital/UFMG.

The pathogens were activated in BHI agar (Acumedia®) and incubated for 24h in 37±2°C. Bacterial suspensions were prepared in a way as to correspond to the MacFarland standard of 0,5 (1x10⁸UFC/mL) (NCCLS, 2003).

Samples were prepared to obtain desired concentrations (7%, 10% and 12%) according to method utilized. All samples were vialled and stored in fresh, sunlight protected conditions.

2.2 Characterization of oils

Volatile components of samples (CM, SF and SF+CM10% were identified by gas chromatography, coupled with mass spectrometry (CG-EM) in CG-MS QP2010 Ultra Shimadzu equipment, with an Agilent Technologies DB-5MS column.

Chromatographic conditions: starting temperature of 60°C, with heating of 10°C/min, until 280°C in 35min. Helium was utilized for gas drag. The temperature of the injector and detector was 280°C, and the ionization source's was 200°C. 1µl of diluted sample was injected in 1mL of standard dichloromethane for analysis.

Compounds were identified by comparing the mass spectrums and retention indexes with the ones available in the equipment's library.

2.3 Antimicrobial activity tests

Disk diffusion

Agar disk diffusion test was done according to description found in *Clinical and Laboratory Standards Institute* (NCCLS, 2003). Positive control included antibiotics tetracycline (Laborclin®) (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *E. faecalis*), or amikacin (*K. pneumoniae*), with 0,85% saline solution (S.S.) as negative control.

Standardized samples were spread in the Muller Hinton agar's surface, 6mm sterilized paper filter disks were deposited and imbued with 10 μ L of each sample. The plates were incubated at 37°C during 24-48h. The inhibition halos' diameter (in millimeters) formed around the disks were measured with a digital pachymeter, and results were expressed by the average, followed with standard deviation.

Broth dilution

In plates from 96 wells were added 100 μ L of BHI broth (double concentration) + Tween80 1%, then 100 μ L of the preparations were added, as to obtain concentrations of 7%, 10% and 12% SF+CM, with 2% bacterial inoculum, followed by incubation at 37°C for 24h. To verify bactericide activity, after incubation, a sample of each well was striated in BHI agar, and plates were incubated according to microbial growth conditions (NCCLS, 2012). Colorimetric method evaluated Inhibition of bacterial growth, as described by Araújo and Longo (2016). After 24h of incubation, 20 μ L of 0,01% sodium resazurin solution (R) was added to each well, followed by incubation at 37°C for 1h. Blue coloration demonstrates bacterial inactivity, and red, bacterial activity. Growth control used BHI broth+Tween80+bacterial inoculum; while negative control utilized BHI broth+Twenn80, and positive control of growth inhibition employed BHI broth+Tween80+bacterial inoculum+tetracycline (Laborclin®) 30 μ g/mL. Both tests were done in triplicate.

3. RESULTS

CM's chromatographic analysis identified thirteen constituents, mostly the sesquiterpenes caryophyllene (60,89%), germachrene D (19,40%), and humulene (7,12%). In SF, the main compounds were the fatty acids: linoleic acid (47.80%), oleic acid (26.50%) and palmitic acid

(8.80%). In the SF+CM10% sample, caryophyllene (55.66%) remained the majority, α -bergamotene (6.11%), humulene (6.18%) and α -cubebene (5.98%) (Table 1).

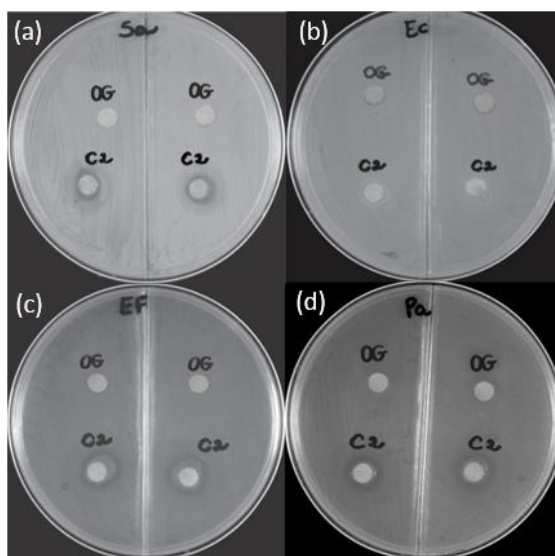
Table 1- Main compounds identified in preparations of copaiba oleoresin, sunflower oil and sunflower oil mixture with 10% copaiba oleoresin

COMPOUNDS	PREPARATIONS			
	Rt(min)	CM	SF	SF+CM10%
		area%	area%	area%
β -elemene	9,97	1,26	-	-
Copaene	10,55	2,14	-	-
α -cubebene	10,56	-	-	5,98
Caryophyllene	11,18	60,89	-	55,66
α -bergamotene	11,28	-	-	6,11
Humulene	11,63	7,12	-	6,18
α -amorphene	11,84	1,25	-	-
Germacrene D	11,95	19,40	-	-
Bicyclo[4.1.0]-3-heptene, 2-isopropenyl-5-isopropyl	11,95	-	-	2,99
Germacrene B	12,12	1,64	-	-
β -mirceno	12,21	-	-	1,85
δ -cadinene	12,36	2,20	-	-
α -farnezeno	13,21	-	-	1,48
τ -cadinol	13,88	1,06	-	-
diisopropilglicol	17,12	-	-	3,73
3-methyl-cyclooctene	18,78	-	-	5,57
1-undecanol	18,83	-	-	9,60
Palmitic acid	24,00	-	8,8	-
Stearic acid	30,40	-	3,6	-
Oleic acid	30,70	-	26,5	-
Vaccenic acid	30,80	-	2,2	-
Linoleic acid	32,40	-	47,8	-
Linolelaidic acid	32,90	-	1,3	-
Linolenic acid	34,50	-	3,9	-

Abbreviations: - = absent; Rt = retention time; CM = *Copaifera multijuga* oleoresin; SF= sunflower oil; SF+CM10% = sunflower oil mixture with 10% *C. multijuga* oleoresin.

In disk diffusion test, pure extract of *C. multijuga* demonstrated microbial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* and *P. aeruginosa* (Figure 1), presenting inhibition halo averages of 8,74mm, 6,82mm, 13,04mm and 12,34mm, respectively (Table 2). *K. pneumoniae* did not present an apparent inhibition halo. SF presented no antimicrobial activity.

Figure 1. Image of test plates of antimicrobial activity from pure *C. multijuga* extract against the *S. aureus* (a), *E. coli* (b), *E. faecalis* (c) and *P. aeruginosa* (d) pathogens



Abbreviations: OG=pure sunflower oil; C2=CM; Ec=*E. coli*; Ef=*E. faecalis*; Pa=*P. aeruginosa*; Sa=*S. aureus*

Mixtures of SF+CM (7%, 10% e 12%) presented some antimicrobial activity exclusively against *E. coli*, presenting inhibition halo averages of 6,98mm for SF+CM7% sample; 6,70mm for SF+CM10%; and 7,01mm for SF+CM12% (Table 2).

Table 2- Antimicrobial activity of pure copaiba extract, sunflower oil, and mixtures of sunflower oil and *C. multijuga* oleoresin against *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* bacteria

TESTED COMPOUNDS	ANALYZED PATHOGENS				
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>K.pneumoniae</i>
	Average (SD)	Average (SD)	Average (SD)	Average (SD)	Average (SD)
CM	8,740 (0,212)	6,825 (0,262)	13,04 (0,191)	12,34 (0,622)	n/a
SF	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
SF+CM7%	n/a	6,980 (0,156)	n/a	n/a	n/a
SF+CM10%	n/a	6,705 (0,120)	n/a	n/a	n/a
SF+CM12%	n/a	7,010 (0,170)	n/a	n/a	n/a
PC	27,060 (0,425)	23,745 (0,417)	25,210 (0,368)	26,535 (0,785)	22,570 (0,156)
NC	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Results express arithmetic average (mm) from inhibition halo diameter around the disks in three trials.

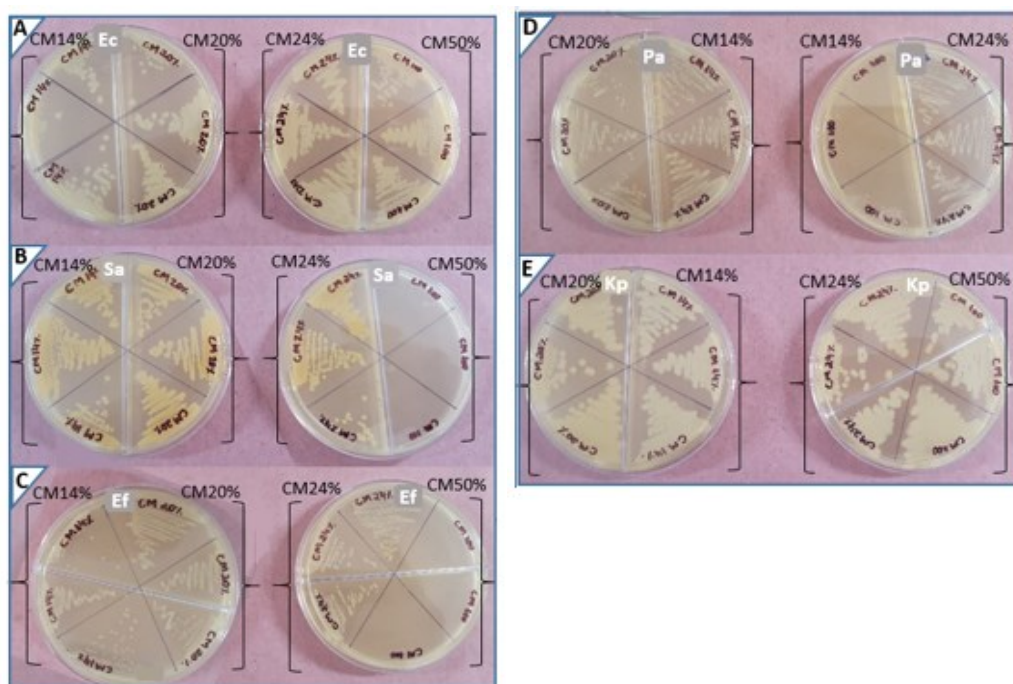
Abbreviations: CM: Pure *C. multijuga* extract; SF: pure sunflower oil; SF+CM7%: sunflower oil+7% *C. multijuga* oleoresin; SF+CM 10%: sunflower oil+10% *C. multijuga* oleoresin; SF+CM12%: sunflower oil+12% *C. multijuga* oleoresin; PC: Positive Control; NC: Negative Control; SD: Standard Deviation; n/a: not apparent

In the study's second stage, bactericidal activity of *C. multijuga* was verified by broth dilution technique. The wells containing samples with ORCM50% concentrations remained blue colored, indicating activity against *S. aureus*, *E. faecalis* e *P. aeruginosa*. This did not happen with samples of CM 7%, 10% and 12%, indicating no bacterial growth inhibition.

Inhibition of growth of all microorganisms happened by means of tetracycline antibiotic (CP). No inhibitory action was observed by addition of Tween80. Growth control was effective for all microorganisms, and all reagents were tested.

After incubation period, seeded plates were inspected for evaluation of samples' antibacterial effect (Figure 2). Lack of growth in plates B, C, and D were confirmed, corresponding respectively to CM50% samples inoculated with *S. aureus*, *E. faecalis*, and *P. aeruginosa*.

Figure 2 – Image of the plates with cultures where the substances acted upon: sunflower oil + copaíba oleoresin 7%, 10%, 12% and 50% against microorganisms (A) *E.coli*, (B) *S.aureus*, (C) *E.faecalis*, (D) *P.aeruginosa*, (E) *K.pneumoniae*



Abbreviations: *Ec*=*E.coli*, *Sa*=*S.aureus*, *Ef*=*E. faecalis*, *Pa*=*P. aeruginosa*, *Kp*=*K.pneumoniae*; CM50%: *C. multijuga* pure extract; OG: pure sunflower oil; CM7%: sunflower oil+7% *C. multijuga* oleoresin; CM10%: sunflower oil+10% *C. multijuga* oleoresin; CM12%: sunflower oil+12% *C. multijuga* oleoresin

4. DISCUSSION

Two classes of substances mainly form the copaiba: sesquiterpenes (C₁₅H₂₄) and diterpenes (C₂₀H₃₂). Quantity of these compounds vary according to environment, climate, sample gathering techniques, plant characteristics, and soil aspects, amongst other factors (Veiga Júnior and Pinto, 2002; Morelli et al, 2015). Results from chromatographic analysis of *C. multijuga* revealed caryophyllene as the main constituent; strengthening data found in literature (Veiga Júnior and Pinto, 2002; Souza-Barbosa et al, 2013; Morelli et al, 2015), and confirming sample authenticity.

The β -caryophyllene is one of the main constituents of *C. multijuga*, presenting anti-inflammatory action, as well as anti-microbial (Ziech et al., 2013; Bonan et al., 2015), antioxidant, and analgesic properties (Leandro, et al., 2012; Fidyt et al., 2016). D-germachrene presents antibacterial action due to lipophilic properties, which can facilitate penetration of anti-microbial agents inside cells, intensifying antibacterial activity (Cowan, 1999; Murari et al., 2008). Also identified were sesquiterpenes humulene and copaene, both which presenting anti-inflammatory (Turkez et al., 2014) and antioxidizing properties (Legault and Pichette, 2007). Compounds found oleoresin's composition in lower percentages (<3%) included: σ -cadinene, germachrene-B, α -amorphene, and τ -cadinol. In addition, other compounds were detected in compositions lesser than 1%, not possessing properties related to healing wounds as described in scientific literature.

Copaiba oleoresin constituents present in lesser quantities can affect antibacterial activities, as is the case with humulene's antimicrobial effect (Pichette et al., 2006), attributed to an interaction with bacteria cell's structures present in the cellular membrane, raising permeability and attaching itself to bacteria's vitally important constituents (Singh et al., 2002). It can be observed in analysis results that germachrene-D, δ - β -elemeno, α - β -copaeno, δ -cadinene, α - γ -muurolene, germachrene-B, and τ -cadinol appear in the pure OR composition. However, when observed in the preparation at SF+CM10% these compounds disappear. Presence these compounds, and others in higher concentration in pure copaiba oleoresin can explain the antibacterial action against the microorganisms *S. aureus*, *E. fecalis* and *P. aeruginosa*. Lowering the concentration of copaiba oleoresin, this activity disappears.

Considering the disk diffusion test, CM inhibited growth of pathogens *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* and *P. aeruginosa*, corroborating previous research data (Mendonça and Onofre, 2009; Pereira et al., 2018). Inhibition halos in disks with pure extracts were higher for *E. faecalis* and *P. aeruginosa*, demonstrating that copaiba's activity can be more effective against these

microorganisms. Samples of 7%, 10% and 12% CM presented halo measures that befits lower antimicrobial activity against *E. coli* when compared to tetracycline.

Comparing previous results to the broth dilution test, inhibition of microbiological activity by pure copaiba extract was confirmed against *S. aureus*, *E. faecalis* and *P. aeruginosa*. No inhibition of *K. pneumoniae* happened in both tests, in any tested CM concentrations. Contrary to what was observed in the disk diffusion test, no inhibition of *E. coli* in liquid medium tests happened.

This finding is relevant, as cicatrization in many chronic wounds do not proceed in normal stages, due to recurring bacterial infection (Frykberg and Banks, 2015). These results signal that utilization of *C. multijuga* in chronic wound treatment could be a cost-effective option to mitigate infection occurrence, especially in still developing countries.

Still, it is important to know the compound's purity and concentrations of major and minor components for a successful wound treatment. In this study, purity of copaiba oil was guaranteed by origin of the extract (provided by INPA), and confirmed by chromatography, demonstrating the presence of the main chemical signalers in *C. multijuga*'s oleoresin.

5. CONCLUSIONS

The *C. multijuga* pure extract causes antimicrobial activity against prevalent bacteria in chronic wound infections, such as *S. aureus*, *E. faecalis* and *P. aeruginosa*. In concentrations of 7%, 10% and 12%, activity against *E. coli* was only observed in disk diffusion testing.

Copaiba oleoresin in concentrations utilized to treat cutaneous lesions presented no bactericide effects against microorganisms prevalent in wound infections. In the case of using higher concentrations as a therapeutic option, it is necessary to consider the cytotoxic action.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to INPA for the copaiba oleoresin, and the Coordination of personal improvement of higher-level education (CAPES).

REFERENCES

Araújo MM, Longo PL (2016). In vitro antibacterial activity of *Origanum vulgare* (oregano) essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains. *Arq Inst Biol* (83):1-7 e0702014.

- Bonan RF, Bonan, PR, Batista AU et al (2015). In vitro antimicrobial activity of solution blow spun poly (lactic acid)/polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera* sp.) oil. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* (48): 372-7.
- Borges EL, Nascimento Filho HM, Pires Júnior JF (2018) Prevalência de lesões crônicas de município da zona da mata mineira (Brasil). *Rev Min Enferm.*, 22, (1) e-1143.
- Brazil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) /Ministério da Saúde (2011). Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, Brasília, 126 p.
- Breitbart UB, Niehues M, Lopes NP, et al (2013) Amazonian Brazilian medicinal plants described by C.F.P. von Martius in the 19th century. *Journal of ethnopharmacology*, 147(1), 180–189.
- Caron-Mazet J, Roth B, Guillaume JC (2007). Prevalence and management of chronic wounds in 14 geriatric institutions of the haut-Rhin. *Ann Dermatol Venereol.*, 134(8–9):645-651
- Chatterjee S. S. (2012). Venous ulcers of the lower limb: Where do we stand?. *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 45(2), 266–274.
- Cowan MM (1999) Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*. 12(4), 564–582.
- Díaz-Herrera MÁ., Martínez-Riera JR, Verdú-Soriano J et al. (2021). Multicentre Study of Chronic Wounds Point Prevalence in Primary Health Care in the Southern Metropolitan Area of Barcelona. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 797.
- Di Giulio M, Zappacosta R, Di Lodovico S et al (2018) Antimicrobial and Antibiofilm Efficacy of Graphene Oxide against Chronic Wound Microorganisms. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62(7), e00547-18.
- Fidyk K, Fiedorowicz A, Strzdała L, Szumny A (2016). β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide-natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer medicine* 5(10), 3007–3017.
- Frykberg RG, Banks (2015) Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in wound care* 4(9), 560–582.

- Leandro LM, Vargas F, Barbosa PC et al (2012) Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera* spp.) oleoresins. *Molecules (Basel,Switzerland)* 17(4), 3866–3889.
- Martinengo L., Olsson M., Bajpai R. et al. (2019). Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of epidemiology*, 29, 8–15.
- Masson DS, Salvador SL, Polizello ACM, Frade MAC (2013) Antimicrobial activity of copaiba (*Copaifera langsdorffii*) oleoresin on bacteria of clinical significance in cutaneous wounds. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s 15(4, Suppl. 1), 664-669.
- Mendonça DE, Onofre SB (2009) Atividade antimicrobiana do óleo-resina produzido pela copaiba - *Copaifera multijuga* Hayne (*Leguminosae*). *Revista Brasileira de Farmacognosia* 19(2b), 577-581.
- Morelli CL, Mahrous M, Belgacem MN et al (2015). Natural copaiba oil as antibacterial agent for bio-based active packaging. *Industrial Crops and Products* 70, 134-141.
- Murari AL, Carvalho FH, Heinzmann BM et al (2008). Composição e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Senecio crassiflorus* var. *crassiflorus*. *Química Nova* 31(5), 1081-1084.
- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS– NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests—M2-A8, 8th ed.; Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2003.
- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS– NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically - M07-A9, 9th ed; Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2012.
- Negut I, Grumezescu V, Grumezescu, AM (2018) Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules (Basel, Switzerland)* 23(9), 2392.
- O'Brien JJ, Moore Z, Connolly B et al. (2016) Exploring the prevalence and management of wounds in an urban area in Ireland. *Br J Community Nurs*;21 Suppl 3:S12-9.
- Oliveira DFF, Nascimento TP, Rodrigues CH et al (2020). Antimicrobial potential of Copaiba Oil (*Copaifera multijuga* Hayne-Leguminosae) against bubaline mastitis multiresistant isolates. *An Acad Bras Ciênc* 92 (4) e20200521.
- Pichette A, Larouche PL, Lebrun M, Legault J (2006). Composition and antibacterial activity of *Abies balsamea* essential oil. *Phytother. Res.* 20:371-373.

- Penido AB, Morais SM de, Ribeiro AB et al (2016). Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern Brazil. *Acta Amazonica* 46(4), 345-354
- Pereira NCM, Mariscal AG, Nepoceno KLPC et al (2018). Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba natural/comercial contra cepas padrão. *J Health NPEPS* 3(2): 527-539,
- Legault, J, Pichette A (2007). Potentiating effect of beta-caryophyllene on anticancer activity of alpha-humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 59(12), 1643–1647.
- Turkez H, Togar B, Tatar A et al (2014). Cytotoxic and cytogenetic effects of α -copaene on rat neuron and N2a neuroblastoma cell lines. *Biologia* 69, 936–942.
- Raeder K., Jachan DE, Muller-Werdan U, Lahmann NA (2020). Prevalence and risk factors of chronic wounds in nursing homes in germany: A cross-sectional study. *Int. Wound J.*, 17,1128–1134.
- Singh N, Singh RK, Bhunia AK (2002). Efficacy of chlorine dioxide, ozone and thyme essential oil or a sequential washing in killing E. coli O157:H7 on lettuce and baby carrots. *Lebensm.-Wissensch. Technol.* 35:720-729.
- Skerritt L, Moore Z (2014). The prevalence, aetiology and management of wounds in a community care area in Ireland. *British journal of community nursing*, Suppl (6), S11–S17.
- Sousa GS (1987). *Tratado descritivo do Brasil em 1587*. Companhia Editora Nacional: São Paulo, PA.202-203.
- Souza-Barbosa PC, Wiedemann LSM, Medeiros RS et al (2013). Phytochemical fingerprints of copaiba oils (*Copaifera multijuga* Hayne) determined by multivariate analysis. *Chem Biodivers* 10(7) 1350-60.
- Trindade R, Da Silva J, Setzer W (2018). Copaifera of the Neotropics: A Review of the Phytochemistry and Pharmacology. *International journal of molecular sciences* 19(5) 1511.
- Vieira CPB, Furtado AS, Almeida PCD et al (2017). Prevalência e caracterização de feridas crônicas em idosos assistidos na atenção básica. *Rev Baiana Enferm.*, 31(3):e17397.
- Veiga Junior V, Pinto A (2002) Gênero *Copaifera* L. *Quím. Nova.* 25(2) 273-286.
- Ziech RE, Farias LD, Balzan C et al (2013). Atividade antimicrobiana da oleorresina de copaíba (*Copaifera reticulata*) frente a *Staphylococcus* coagulase positiva isolados de casos de otite em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 33(7) 909-913.

4.3.1 Resultados relacionados aos testes de sensibilidade antimicrobiana

Os testes de sensibilidade antimicrobiana frente aos patógenos *S.aureus*, *E.coli*, *E.fecalis*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* foram realizados utilizando ensaios de disco-difusão e diluição em caldo. As amostras analisadas foram extratos puros de *C. multijuga* (ORCM) e *C. officinalis* (ORCO), além de suas respectivas preparações com concentrações 7%, 10%, e 12%; por último, óleo de girassol (OG) puro também foi testado. As concentrações foram definidas com base no resultado do teste de proliferação celular.

No teste de disco-difusão, extratos puros das espécies *C. officinalis* e *C. multijuga* demonstraram atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* e *P. aeruginosa*. Com o extrato puro de *C. officinalis*, as médias dos halos de inibição frente aos microrganismos foram: 7,92mm (*S. aureus*), 7,12mm (*E. coli*), 9,95mm (*E. faecalis*) e 13,52mm (*P. aeruginosa*). Já com o extrato puro de *C. multijuga*, as médias dos halos foram: 8,74mm (*S. aureus*), 6,82mm (*E. coli*), 13,04mm (*E. faecalis*) e 12,34mm (*P. aeruginosa*). A *K. pneumoniae* não apresentou halo de inibição aparente para nenhuma das duas espécies. O OG não apresentou atividade antimicrobiana (TABELA 4).

As preparações contendo oleorresina de copaíba 7%, 10% e 12% apresentaram pouca atividade antimicrobiana exclusivamente contra *E. coli*. As médias dos halos de inibição foram de 6,98mm para a amostra ORCO7%, 6,70mm para ORCO10%, e 7,01mm para ORCO12% nas preparações com *C. officinalis*. No caso da *C. multijuga*, as médias dos halos foram 6,98mm (ORCM7%), 6,70mm (ORCM10%) e 7,01mm (ORCM12%) (TABELA 4).

Houve inibição do crescimento de todos os microrganismos pelo antibiótico utilizado como controle positivo (C+) (Tetraciclina e Amicacina) e nenhuma ação inibitória foi observada frente ao controle negativo (C-), como esperado.

Tabela 4 - Medidas dos halos de inibição do teste de sensibilidade antimicrobiana pelo método de disco-difusão

Antimicrobianos	PATÓGENOS TESTADOS				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>
	Média(mm) (DP)	Média(mm) (DP)	Média(mm) (DP)	Média(mm) (DP)	Média(mm) (DP)
ORCO	7,920(0,834)	7,125(0,064)	9,945(0,700)	13,52(0,396)	n/a
OG	*n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ORCO7%	n/a	7,180(0,269)	n/a	n/a	n/a
ORCO10%		7,270(0,000)	n/a	n/a	n/a
ORCO12%		7,325(0,332)	n/a	n/a	n/a
ORCM	8,740(0,212)	6,825(0,262)	13,035(0,191)	12,34(0,622)	n/a
OG	*n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ORCM7%	n/a	6,980(0,156)	n/a	n/a	n/a
ORCM10%	n/a	6,705(0,120)	n/a	n/a	n/a
ORCM12%	n/a	7,010(0,170)	n/a	n/a	n/a
C+	*27,060(0,425)	*23,745(0,417)	*25,210(0,368)	*26,535(0,785)	**22,570(0,156)
C-	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Nota: ORCO=oleorresina de *C. officinalis*; ORCM=oleorresina de *C. multijuga*; OG: óleo de girassol; C+ = controle positivo; C- = controle negativo (salina 0.85%); *n/a: não aparente.

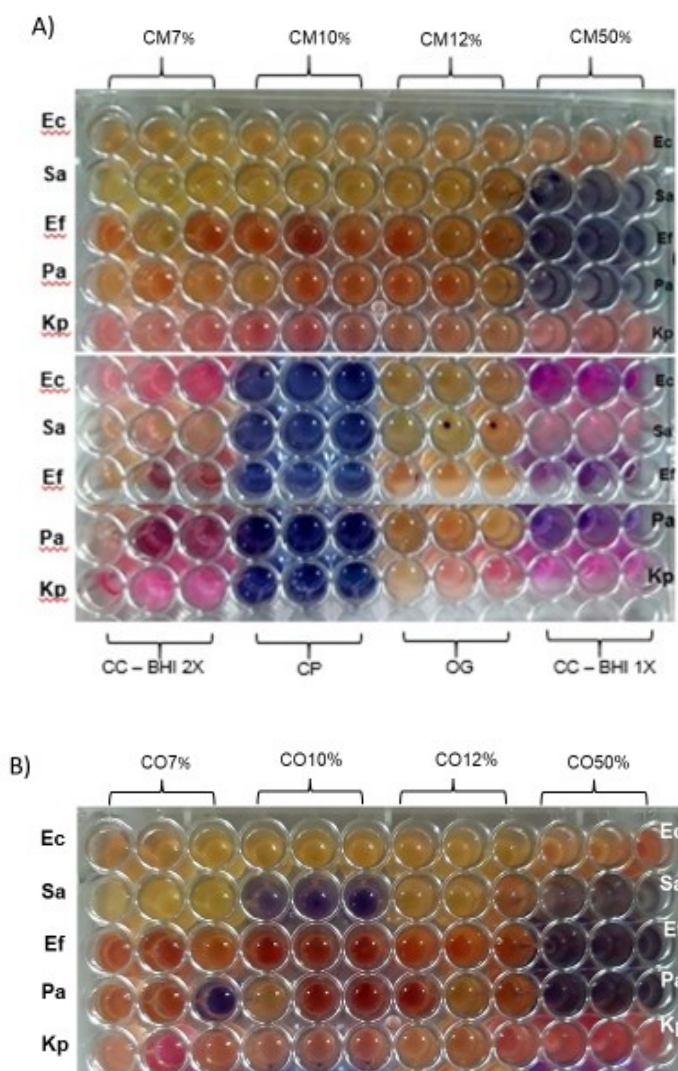
* Antibiótico: tetraciclina

**Antibiótico: amicacina

Na segunda etapa do estudo, verificou-se a atividade bactericida das duas espécies de copaíba pela técnica de diluição em caldo. A coloração azul permaneceu nos poços contendo amostras puras, indicação de atividade contra microrganismos *S. aureus*, *E. faecalis* e *P. aeruginosa*. Todavia, não se observou atividade antimicrobiana alguma frente aos microrganismos *K. pneumoniae* e *E. coli*, no qual a coloração dos poços de teste modificou-se para vermelho. Da mesma forma, a coloração vermelha nos poços das amostras de ORCM (FIGURA 6A) e ORCO (FIGURA 6B), em concentrações 7% e 12%, indicaram crescimento bacteriano dos microrganismos testados. Na preparação ORCM 10% houve crescimento de bactérias. Já na amostra ORCO 10%, houve manutenção da coloração azul, indicativa de inibição bacteriana.

No caso dos controles positivos e negativos houve inibição do crescimento de todos os microrganismos pelo antibiótico tetraciclina (CP), e nenhuma ação inibitória observada pela adição do Tween 80. O CC foi efetivo para todos os microrganismos, e todos os reagentes foram testados (FIGURA 6A).

Figura 6 - Placa de 96 poços contendo amostras das preparações: óleo de girassol + oleorresina de copaíba 7%, 10%,12% e 50% inoculados com os microrganismos *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* e *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*



Nota: Ec= *E. coli*, Sa=*S. aureus*, Ef= *E. faecalis*, Pa= *P. aeruginosa*, Kp=*K. pneumoniae*

A) CM50%: Extrato puro de *C. multijuga*; OG: óleo de girassol puro; CM7%: óleo de girassol+7% de oleorresina de *C. multijuga*; CM10%: óleo de girassol+10% de oleorresina de *C. multijuga*; CM12%: óleo de girassol+12% de oleorresina de *C. multijuga*; CP: controle positivo; CC-BHI 2X: controle de crescimento com caldo BHI duplicado

B) CO50%: Extrato puro de *C. officinalis*; OG: óleo de girassol puro; CO7%: óleo de girassol+7% de oleorresina de *C. officinalis*; CO10%: óleo de girassol+10% de oleorresina de *C. officinalis*; CO12%: óleo de girassol+12% de oleorresina de *C. officinalis*.

Após o período de incubação, as placas semeadas foram inspecionadas para avaliação do efeito bactericida das amostras. Confirmou-se, em placas inoculadas com os microrganismos *S. aureus*, *E. faecalis* e *P. aeruginosa* ausência de crescimento na presença dos extratos puros de *C. officinalis* e *C. multijuga*.

Também se verificou que os microrganismos *E. coli* e *K. pneumoniae* não tiveram seu crescimento inibido pela oleorresina pura das duas espécies de copaíba. A placa onde foi semeado o material dos poços contendo *S. aureus* não apresentou crescimento frente à ORCO10%. As amostras das concentrações ORCO7% e ORCO12% não inibiram o crescimento.

Nas concentrações de 7%, 10% e 12%, a atividade contra *E. coli* foi observada apenas no ensaio de disco-difusão. As medidas dos halos de inibição foram aquém das medidas utilizadas como referência padrão CLSI (2009), para classificação de inibição intermediária. Nas concentrações utilizadas para tratar lesões cutâneas, a oleorresina de copaíba não apresentou efeito bactericida contra microrganismos prevalentes em infecções de feridas. No caso de uso de concentrações mais altas como opção terapêutica, faz-se necessário considerar sua ação citotóxica.

4.4 SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES COM FERIDAS CRÔNICAS TRATADOS COM OLEORRESINA DE COPAÍBA

O artigo apresenta os resultados observados no estudo clínico da série de casos com pacientes que utilizaram a oleorresina de *Copaifera* spp. no tratamento de feridas. Foi submetido à Revista de Enfermagem Referência, sediada na Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, em abril de 2022.

Cicatrização de feridas crônicas tratadas com oleorresina de copaíba

Healing of chronic wounds treated with copaiba oleoresin

Cicatrización de heridas crónicas tratadas con oleorresina de copaiba

RESUMO

Enquadramento: As feridas crônicas representam um problema crescente de saúde em diversos países.

Objetivo: avaliar a cicatrização de feridas crônicas tratadas com formulações de oleorresina de copaíba. *Metodologia:* Série de casos composta por 6 pacientes (3 homens e 3 mulheres). Foram utilizadas as preparações: oleorresina de copaíba (*Copaifera* sp.)7%+óleo de girassol ou creme de copaíba (*Copaifera* sp.)10%, aplicados à ferida diariamente. O desfecho primário

foi a redução percentual (%) da área lesada ao final do seguimento. Dados relativos aos pacientes e às feridas foram extraídos dos prontuários.

Resultados: A idade média dos participantes foi 54,5 (dp=11,5) anos. As causas das feridas foram vasculares (n=3), cirúrgicas (n=2) e traumáticas (n=1). Todos os participantes tiveram redução da área lesada variando entre 15,50% a 100,00%, durante todos os dias de seguimento (8 a 15 semanas). Nenhuma complicação foi observada.

Conclusão: O tratamento com a oleorresina de copaíba mostrou-se uma opção efetiva e segura no tratamento de feridas crônicas.

Palavras-chave: Relatos de casos; *Copaifera*; Fabaceae; Cicatrização de feridas.

ABSTRACT

Background: Chronic wounds represent a growing health problem in several countries.

Objective: to evaluate the healing of chronic wounds treated with copaiba oleoresin

Methodology: Case series composed of 6 patients (3 men and 3 women). The following preparations were used: copaiba oleoresin (*Copaifera* sp.) 7% + sunflower oil or copaiba cream (*Copaifera* sp.) 10%, applied to the wound daily. The primary outcome was the percentage reduction (%) of the injured area at the end of follow-up. Data related to patients and wounds were extracted from medical records.

Results: The mean age of the participants was 54.5 (sd=11.5) years. The causes of wounds were vascular (n=3), surgical (n=2) and traumatic (n=1). All participants had a reduction in the injured area ranging from 15.50% to 100.00% during all follow-up days (8 to 15 weeks). No complications were observed.

Conclusion: Treatment with copaiba oleoresin proved to be an effective and safe option in the treatment of chronic wounds.

Keywords: Case Reports; *Copaifera*; Fabaceae; Wound healing.

RESUMEN

Antecedentes: Las heridas crónicas representan un problema de salud creciente en varios países.

Objetivo: evaluar la cicatrización de heridas crónicas tratadas con aceite-resina de copaiba.

Metodología: Serie de casos compuesta por 6 pacientes (3 hombres y 3 mujeres). Se utilizaron las siguientes preparaciones: oleorresina de copaiba (*Copaifera* sp.) 7% + aceite de girasol o crema de copaiba (*Copaifera* sp.) 10%, aplicada sobre la herida diariamente. El resultado primario fue la reducción porcentual (%) del área lesionada al final del seguimento.

Los datos relacionados con los pacientes y las heridas se extrajeron de las historias clínicas.

Resultados: La edad media de los participantes fue de 54,5 (sd=11,5) años. Las causas de las heridas fueron vasculares (n=3), quirúrgicas (n=2) y traumáticas (n=1). Todos los

participantes tuvieron una reducción en el área lesionada de 15,50% a 100,00% durante todos los días de seguimiento (8 a 15 semanas). No se observaron complicaciones. *Conclusión:* El tratamiento con oleorresina de copaiba demostró ser una opción efectiva y segura en el tratamiento de heridas crónicas.

Palabras llave: Informes de casos; *Copaifera*; Fabáceas; Cicatrización de la herida.

INTRODUÇÃO

As feridas crônicas representam um problema crescente de saúde em diversos países. Estima-se que até 2% da população terá alguma ferida crônica durante sua vida em países desenvolvidos (Thaarup e Bjarnsholt, 2021). Elas afetam principalmente pessoas com comorbidades, dentre as quais se destacam o diabetes mellitus, insuficiência vascular periférica e hipertensão arterial sistêmica (Oliveira et al. 2019a). A assistência às pessoas com este tipo de ferida é uma grande preocupação e representa um desafio diário para o paciente, cuidadores e profissionais. Além do desconforto e qualidade de vida, o atraso na cicatrização de feridas também impacta na saúde do paciente e nos custos (Oliveira et al., 2019a)

Embora existam no mercado várias opções de tratamento para feridas, muitas delas são onerosas. Deste modo, pesquisadores e profissionais de saúde vêm buscando novas estratégias terapêuticas para acelerar o fechamento de feridas.

O potencial das plantas utilizadas na medicina tradicional pode ser fundamentado por registros históricos de dados sobre estas plantas, os quais fornecem informações abrangentes para embasar o seu uso (Rocha et al., 2021). Dentre elas, a copaíba (*Copaifera* spp.) tem sido utilizada há centenas de anos, amparando seu uso atual, na tradicionalidade. Recentemente sua eficácia no tratamento de feridas vem sendo confirmada por estudos etnobotânicos (Ricardo et al., 2018), estudos in vitro e em animais (Kauer et al., 2020). Entretanto as pesquisas em humanos ainda são escassas na literatura científica atual, o que torna essencial entender o papel da oleorresina de copaíba na cicatrização de feridas crônicas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a cicatrização de feridas crônicas tratadas com oleorresina de copaíba.

ENQUADRAMENTO

A cicatrização de feridas é um processo fisiológico que se baseia em mecanismos moleculares e celulares. Entretanto, algumas se tornam crônicas. Alguns autores consideram essas feridas como aquelas que não mostraram redução de 20-40% da área após 2-4 semanas de tratamento. Porém, não há consenso pré-estabelecido para a cronicidade (Kyaw et al., 2018, Martinengo et al; 2019). Em uma definição simplista, a cronicidade pode ser considerada quando a ferida persiste após 12 semanas ou há uma má resposta ao tratamento (Kyaw et

al., 2018). O que estas feridas têm em comum é o fato de não conseguirem progredir através das fases ordenadas de cicatrização, e, assim, param em um estágio inflamatório prolongado, apesar do cuidado e tratamento ofertados (Kyaw et al., 2018, Martinengo et al.; 2019).

Várias opções terapêuticas estão disponíveis para tratamento de feridas, inclusive, o uso das plantas medicinais, como a copaíba (*Copaifera* spp.). Estudos pré-clínicos atuais, sugerem que a oleorresina de copaíba ou seus componentes possuem propriedades emolientes, cicatrizante, anti-inflamatórios, além de ações antimicrobianas, antissépticas e antifúngicas (Quemel et al., 2021). Além destes, estudos em animais utilizando a copaíba a 10% demonstraram a sua capacidade de promover a regeneração epitelial, estimulando a angiogênese, reepitelização, retração da ferida e mecanismos de remodelação (Gushinken et al., 2017; Kauer et al., 2020).

O creme de copaíba a 10% constou no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira como anti-inflamatório e cicatrizante de feridas desde 2011 (Brasil, 2011). Este fitoterápico também figura como uma opção no Protocolo de tratamento de feridas disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) municipal. Entretanto, é escassa a literatura acerca de sua utilização na prática clínica atual, o que, inclusive, pode ter contribuído para a retirada das *Copaifera* spp. do referido formulário, revisto em 2021 (Brasil, 2021).

QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO

Qual o efeito da aplicação tópica da oleorresina de copaíba na cicatrização de feridas crônicas?

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo, do tipo série de casos, realizado em município do estado de Minas Gerais/Brasil, que possui 450.024 mil habitantes, de acordo com o último censo de 2010 (IBGE, 2022). Este cenário foi selecionado devido ao longo histórico na utilização de fitoterápicos neste município e por atender grande número de pacientes com feridas crônicas.

O Programa de Fitoterapia “Farmácia Viva” vem sendo desenvolvido desde 2006 no referido município. São fornecidos medicamentos fitoterápicos a partir de 27 espécies vegetais. Dentre os vários produtos dispensados pelo programa estão as preparações contendo a oleorresina de copaíba disponíveis em duas apresentações de uso tópico em feridas: creme de Copaíba10% (OR10%) e Óleo de Girassol+Copaíba7% (OR7%+OG).

Foram incluídos neste estudo os registros dos pacientes com ferida crônica persistente por pelo menos 12 semanas sem sinais de cicatrização; com idade de 18 anos ou mais; e cujo tratamento da ferida tenha sido com oleorresina de copaíba no período de janeiro de 2016 e dezembro de 2019. Para inclusão, os registros deveriam conter: número de feridas;

mensurações da área lesada no início e final do seguimento; descrição do aspecto da ferida (tecido de granulação/necrótico, aspecto de bordas, aspecto de exsudato); presença de infecção (cultura de microrganismos e antibiograma). Além de informações sociodemográficas e condições clínicas do participante.

Foram excluídos pacientes: *i.* com história pregressa de alcoolismo ou de doenças psiquiátricas; *ii.* em uso de medicamentos imunossupressores durante o tratamento da ferida; *iii.* feridas que envolviam toda a circunferência de membros inferiores (MMII).

No cenário do estudo, o curativo era diário, feito pelo cuidador ou paciente no domicílio. A limpeza da ferida era realizada com solução salina 0,9%. Ao término foi aplicada a copaíba, seguida de compressas estéreis e atadura de crepom. Pelo menos uma vez por semana era realizado atendimento ambulatorial pela equipe de enfermagem e cirurgia cardiovascular. Nesse momento eram registradas as medidas (cm) dos maiores eixos longitudinais (L) e transversais (T) da ferida.

Para o cálculo da área lesada foi utilizada a seguinte fórmula (Khoo & Jansen, 2016; Mehl et al., 2020):

$$A(\text{cm}^2) = L(\text{cm}) \times T(\text{cm}) \times 0,785$$

A = área; L= eixo longitudinal e T = eixo transversal

O percentual de redução da área lesada no período foi calculado partindo-se da área inicial menos a área ao final do seguimento:

$$A\% = 100 (A_0 - A_1) / A_0$$

A% = taxa de redução; A₀ = área inicial; A₁ = área final

A pesquisa teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do município do estudo sob parecer 4.446.489 e 4.653.026 respectivamente.

RESULTADOS

A idade dos seis participantes do estudo variou de 44 a 65 anos, com média 54,5 (dp=9,5) anos. Entre os homens a média foi 50,7(dp=11,5) e entre mulheres 58,3 (dp=7) anos. Os participantes apresentaram uma ou duas feridas, sendo sete o total de feridas analisadas. Três feridas em três homens e quatro feridas em três mulheres. Outras características demográficas são apresentadas na Tabela 1.

As doenças apresentadas pelos participantes foram a insuficiência vascular periférica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, cardiopatia, insuficiência renal crônica, artrite reumatoide e dislipidemia (Tabela 1).

Tabela 1

Perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes que utilizaram oleorresina de copaíba para o tratamento de feridas crônicas, 2016-2019

Participante	Idade	Cor	Vínculo	Estado	IMC	N	Comorbidade	Medicamentos
Sexo	(anos)	declarada		civil	(Kg/m ²)	ferida		em uso
1 M	44	preta	D.	solteiro	27,78	1	IVP	N
2 F	65	branca	A.	casada	25,39	1	HAS, DM, IVP, AR	losartana potássica, cloridrato de metformina, prednisona, piroxican
3 M	44	parda	L. R.	casado	26,23	1	HAS, DM, IVP, cardiopatia,	losartana potássica, insulina, AAS, hidroclorotiazida, sinvastatina e captopril
4 F	59	preta	L. R.	solteira	40,16	2	HAS, DM, IVP	losartana potássica, AAS, sinvastatina;
5 M	64	parda	A.	casado	22,91	1	HAS, DM, IVP, cardiopatia, dislipidemia	sinvastatina, AAS, furosemida, insulina, metformina, espironolactona, enalapril, carvedilol
6 F	51	N.I.	A.	solteira	31,64	1	HAS, DM, IVP, IRC	insulina, isosorbida, tacrolimo, micofenolato, atenolol e prednisona

Nota: F= feminino; M= masculino; N.I.= não informada; N= nenhum; IMC= índice de massa corpórea; D= desempregado; A= aposentado; L.R.= licença remunerada; AAS= ácido acetil salicílico; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; IVP= insuficiência vascular periférica; AR= artrite reumatoide; IRC= insuficiência renal crônica

Os fatores etiológicos das feridas foram diversificados entre traumáticos, cirúrgicos e por insuficiência venosa. Independente da etiologia, todas as feridas se localizavam nos MMII (Tabela 2).

Tabela 2

Características das feridas crônicas, 2016-2019

Ferida	Etiologia	Tempo de existência	Compressão	Localização
1	Venosa	8 meses	Curto estiramento	Medial inferior da perna D
2	Traumática	1 ano	Não se aplica	Região posterior do joelho D
3	Cirúrgica	+ 3 meses	Não se aplica	Pé E
4a	Venosa	20 anos	Curto estiramento	Maléolo medial E
4b	Venosa	20 anos	Curto estiramento	Maléolo lateral E
5	Cirúrgica	3 meses	Não se aplica	1° metatarso D
6	Traumática	4 meses	Não se aplica	Calcâneo D

Nota: D = direito, E = esquerdo

Participante 1 – história de insuficiência vascular periférica e úlcera venosa crônica recalcitrante na região medial do terço inferior da perna D. Passou por desbridamento cirúrgico quatro semanas antes do início do seguimento. Neste momento recebeu antibioticoterapia com cloridrato de cefepima devido a cultura com resultado para *Stenotrophomonas maltophilia* e *Enterococcus faecalis*. Os tratamentos tópicos não resultaram em melhora significativa da ferida. Fazia uso somente de analgésicos quando necessário. A pele adjacente encontrava-se descamativa sendo utilizada loção de Rosa Mosqueta 10% (*Rosa aff. Rubiginosa*).

No início do seguimento a ferida tinha área 31,40cm², mais profunda que o nível da pele, com bordas aderidas bem definidas, tecido de granulação vermelho vivo. Havia pequena parte do tendão exposta (próxima a borda inferior), ausência de tecidos desvitalizados e pouco exsudato sanguinolento (Figura 1*). O tratamento tópico consistiu em oleorresina de copaíba 7%+óleo de girassol e terapia compressiva com bandagem elástica de curto estiramento em monocamada. O seguimento foi de 13 semanas, quando a ferida era plana, com redução da área lesada em 30,14cm², correspondendo a 95,99% (Tabela 3), tecido epitelial pigmentado e área cicatrizada plana (Figura 1**).



Figura 1. Participante 1: 1*- ferida no 1º dia de seguimento. 1**- ferida no final do seguimento (13 semanas)

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgias

Participante 2 – apresentava ferida persistente na região posterior do joelho D. Há um ano sofreu trauma por acidente automobilístico. Passou por cirurgia de correção de fratura trocântérica, com perda de tecido conjuntivo e muscular. A ferida operatória apresentou deiscência de sutura levando a um processo arrastado de cicatrização. Realizava tratamento fisioterapêutico, queixava-se de dores generalizadas e uso constante de analgésicos. Previamente a ferida foi tratada com placa de hidrocoloide, óleo de girassol e pomada colagenase sem obter melhora. No início do seguimento a ferida tinha área de 11,30cm², bordas planas, aderidas e difusas. No leito havia tecido de granulação avermelhado, úmido, com pouco exsudato. A pele periférica encontrava-se descamativa, retraída por fibroses restringindo a movimentação do joelho (Figura 2*). o tratamento tópico foi com oleoresina de copaíba7%+óleo de girassol. Na 8ª semana de seguimento a área total da lesão alcançou uma redução de 5,70cm² (Figura 2**). O seguimento foi 15 semanas, quando houve redução de 100% da área lesada, presença de tecido epitelial róseo com melhora da descamação.



Figura 2. Participante 2: 2*- ferida no 1º dia de seguimento. 2**- ferida na 8ª semana de seguimento

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgias

Participante 3 – apresentava ferida operatória de amputação tarso-metatarsica E, realizado há mais de 3 meses devido a infecção causada por acidente perfurante. No primeiro dia a ferida tinha 30,14cm², apresentava leito úmido, de coloração vermelho vivo, com tecido granular excessivo que ultrapassava o nível da pele, sem tecido desvitalizado. Havia grande quantidade de exsudato seroso rosado, a borda era regular e estava aderida. A pele adjacente encontrava-se íntegra e discretamente descamativa (Figura 3*). Foi utilizado como tratamento tópico a oleorresina de copaíba7%+óleo de girassol, e a troca de curativos era realizada na unidade de saúde ou, ocasionalmente pelo próprio participante, no domicílio. Ao final do seguimento, em 15 semanas, houve uma redução da área lesada em 25,43cm² que correspondia a 84,37% da área inicial (Tabela 3). Havia uma pequena área com tecido de granulação róseo, úmido e o tecido epitelial neoformado e pigmentado. Na borda inferior, face plantar, apresentava hiperqueratose e a pele adjacente ressecada (Figura 3**).



Figura 3. Participante 3: 3* - ferida no 1º dia de seguimento. 3**- ferida no final do seguimento (15 semanas)

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgias

Participante 4 – apresentava duas feridas no tornozelo esquerdo, sendo uma na região do maléolo lateral (4a) e outra na região medial (4b), com mais de 20 anos de existência. Há 10 anos realizou safenectomia da veia safena média bilateral e enxertia das úlceras, sem sucesso. Apresentava queixas álgicas na região da ferida de difícil melhora com uso de analgésicos. Uso de bota de Unna há dois anos com redução da área lesada. Na quarta e oitava semana de seguimento houve registro de antibioticoterapia com amoxicilina/clavulanato para tratamento de infecção na ferida. Os MMII encontravam-se edemaciados. As trocas de curativo eram feitas na unidade de saúde, utilizando o creme de oleorresina de copaíba 10% nas duas feridas (4a e 4b) e terapia compressiva com bandagem elástica de monocamada. A pele adjacente encontrava-se hidratada e íntegra com utilização de loção de cavalinha (*Equisetum* sp.)10%.

A ferida do maléolo lateral E apresentava área de 37,68cm² no início do seguimento (Tabela 3). A borda era plana, irregular com algumas regiões maceradas. O leito da ferida

predominava tecido limpo, úmido, pouco granular, de coloração pálida; esfacelos aderidos em pequena área próxima à borda inferior (Figura 4a*) e exsudato serosanguinolento em grande quantidade. Ao final do seguimento a ferida do maléolo lateral E encontrava-se com predomínio de tecido granular rosado, ausência de tecido necrótico. Presença de pequenas reentrâncias de tecido epitelial neoformado na proximidade das bordas e persistência de algumas áreas maceradas (Figura 4a**). No período de 13 semanas houve a redução de 5,84cm² da área lesada que correspondeu a 15,50% da área total (Tabela 3). Queixa de dor com uso de analgésico se mantiveram.



Figura 4. Participante 4: 4a*- ferida no 1º dia de seguimento. 4b**- ferida no final do seguimento (13 semanas)

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgias

A ferida do maléolo medial E apresentava área de 40,03cm² no início do seguimento (Tabela 3), bordas planas e irregulares. O tecido de granulação tinha aspecto úmido, coloração pálida, sem comprometimento de necrose (Figura 4b*). Presença de exsudato serosanguinolento em quantidade moderada. Ao final do seguimento a ferida encontrava-se com tecido granular rosado, ausência de tecido necrótico. Presença de formação de tecido epitelial em quase totalidade da borda da lesão (Figura 4b**). No período de 13 semanas houve a redução de 10,51cm² da área lesada que correspondeu a 26,25% (Tabela 3).



Figura 5. Participante 4: 4b*- ferida no 1º dia de seguimento. 4b**- ferida no final do seguimento (13 semanas)

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgias

Participante 5 – apresentava de ferida operatória após amputação transmetatársica do hálux com cicatrização arrastada. História de infarto agudo do miocárdio e amputação da perna E havia três anos. Foi submetido a amputação fechada do hálux D três meses antes do seguimento. Após sete dias foi realizada ressecção aberta e desbridamento do primeiro 1º metatarso D devido a gangrena úmida. Usou antibióticos clindamicina/ceftriaxona (12 dias) e amoxicilina/clavulanato (7 dias) no período que se estendeu antes e até o pós-operatório do primeiro procedimento. No segundo procedimento iniciou ciprofloxacino/clindamicina por persistirem os sinais de infecção. O resultado da cultura de material da ferida foi *Enterococcus faecalis* (multirresistente) e *Staphylococcus aureus* (multissensível). Foi utilizado como tratamento tópico a oleoresina de copaíba7%+óleo de girassol. No início do seguimento, a área da ferida face medial pé D era 23,12cm². O leito apresentava tecido de granulação róseo, úmido em toda extensão. Presença de exsudato seropurulento, bordas planas, maceradas e descolada na região inferior (pele plantar). Ausência de registro fotográfico nesta fase. Na 4ª semana a área era 9,42cm² (figura 5**). Na 8ª semana de seguimento a ferida apresentava redução de 100% da área lesada (Tabela 3). A região de epiderme neoformada apresentava hiperqueratose com pigmentação adequada (Figura 5***).



Figura 6. Participante 5: 5*- ferida sete dias antes do início do seguimento. 5**- ferida na 4ª semana de seguimento. 5***- ferida no final do seguimento (8ª semana)

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgia

Participante 6 – apresentava ferida no calcâneo D secundária a traumatismo, com cicatrização arrastada. Realizou hemodiálise até 2016 quando recebeu transplante renal. Foi submetida a revascularização da artéria femoral superficial D em dezembro de 2018. Após oito dias realizou desbridamento da ferida do calcâneo e tinha indicação de enxertia. Recebeu antibioticoterapia com amoxicilina/clavulanato (14 dias) antes do procedimento cirúrgico devido a gangrena infectada. No período trans e pós-operatório recebeu meropenem (10 dias) devido ao resultado de cultura mostrar *Staphylococcus* spp. coagulase negativo e *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. No primeiro dia de seguimento a ferida media 20,02cm², apresentava leito úmido, limpo, tecido pouco granular róseo, esfacelo aderido em pequena área na parte inferior e exsudato seroso em quantidade moderada. A borda estava macerada e descolada na região inferior (plantar). A pele adjacente encontrava-se hidratada e íntegra (Figura 6*). Queixava dor forte no membro inferior D, sendo necessário o uso de analgésicos. Os curativos eram feitos na unidade de saúde e eventualmente no domicílio utilizando creme de oleoresina de copaíba 10%.



Figura 7. Participante 6: ferida no 1º dia do seguimento de 10 semanas

Fonte: Arquivos Ambulatório de cirurgia

Ao final do seguimento, a ferida apresentava tecido de granulação róseo, úmido e bordas aderidas. Houve redução da área lesada em 19,24cm² que correspondia a 96,10% da área inicial (Tabela 3). O tecido epitelial neoformado estava hidratado e com coloração uniforme. Ausência de registro fotográfico disponível. O membro encontrava-se aquecido, com boa perfusão e mobilidade preservada. Assim, foi suspensa a cirurgia de enxertia.

Tabela 3

Resultados do tratamento de feridas crônicas com oleorresina de copaíba, 2016-2019

Casos	Forma Farmacêutica	Seguimento Tempo (semanas)	Infecção	ATB	Ferida			Redução (%)
					Área (cm ²) Início A ₀	Final A ₁	A ₀ -A ₁	
1	OR7%+OG	13	Não	Não	31,40	1,26	30,14	95,99
2	OR7%+OG	15	Não	Não	11,30	0	11,30	100,00
3	OR7%+OG	15	Não	Não	30,14	4,71	25,43	84,37
4a	OR10% creme	13	Sim	Sim	37,68	31,84	5,84	15,50
4b	OR10% creme	13	Sim	Sim	40,03	29,52	10,51	26,25
5	OR7%+OG	8	Sim	Sim	23,12	0	23,12	100,00
6	OR10% creme	10	Não	Não	20,02	0,78	19,24	96,10

Nota: Preparações: OR7%+OG= oleorresina de copaíba 7% + óleo de girassol; OR10%= creme de oleorresina de copaíba 10%; A₀ = área inicial; A₁ = área final

O gráfico a seguir apresenta a evolução da (cicatrização) ou redução percentual da ferida em cada semana de seguimento (Figura 8)

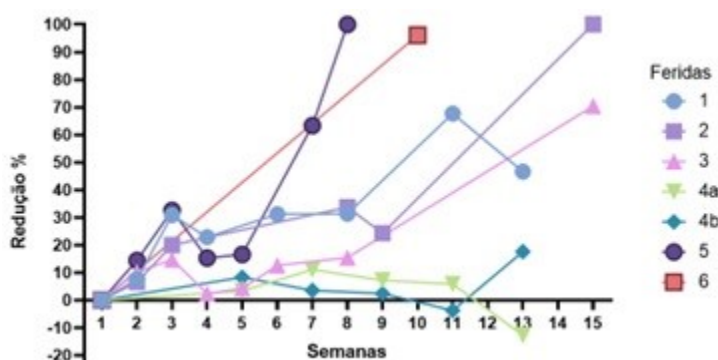


Figura 8. Redução percentual da área das feridas por semana de seguimento

DISCUSSÃO

Todos os participantes receberam copaíba em OR7%+OG ou OR10% creme como tratamento e obtiveram redução da área e melhoria do aspecto da ferida ao final do seguimento, como a formação de um tecido de granulação saudável e isento de infecção. As causas das feridas foram vasculares (n=3), cirúrgicas (n=2) e traumáticas (n=1). O tempo de seguimento médio foi de 12,14 (dp 2,34). A área das feridas no início do segmento variou de 11,30 a 40,03 cm² e o percentual de redução da área variou entre 15,50 e 100,00%.

Vários estudos têm demonstrado uma correlação entre a redução percentual na área de superfície da ferida e a eficácia do tratamento (Mehl et al., 2020; Khoo & Jansen, 2016). Nesse estudo, a ferida com a menor taxa de redução ao final do seguimento (15,50%) apresentava infecção no início do tratamento e mais de 20 anos de existência. Ressalta-se que a mesma participante apresentava outra ferida, com resultado diferente (26,25%), o que sugere a interferência de outros fatores sobre o processo de cicatrização, possivelmente uma diferença de vascularização na região das feridas. As demais feridas tiveram alta taxa de redução, próximo ou superior a 95%, sendo a ferida 1: 95,99%, 2: 100%, 3: 84,2%, 5: 100% e 6: 96,16%. As feridas que tiveram as mais altas taxas de redução, acima de 95%, durante o seguimento apresentaram uma redução média maior que 34% por semana. Identificou-se pico na velocidade da redução da área lesada próximo da 3^a semana de tratamento. Esse resultado confirma a eficácia da copaíba no tratamento de feridas demonstrados nos estudos etnobotânicos (Ricardo et al, 2018) e ensaios de pré-clínicos (Quemel et al, 2001). Uma redução na área da ferida de 10% a 15% por semana de tratamento prediz a cicatrização (Mehl et al. 2020). A redução na área da ferida de 20 a 40% no período de duas a quatro semanas de tratamento é utilizada como preditor da cicatrização (Khoo & Jansen 2016), sugerindo eficácia do tratamento.

A indicação terapêutica para o creme de copaíba 10% está descrita no 2º Formulário de Fitoterápicos, entretanto, são raros os registros na literatura sobre utilização em humanos, bem como sobre as doses de tratamento utilizadas.

Um estudo mostra a aplicação da *Copaifera officinalis* em creme a 3% para tratar queimaduras por radiação ultravioleta, com resultado satisfatório para melhora da dor e atividade anti-inflamatória (Becker et al., 2020). Outro ensaio clínico (duplo cego) avaliou efeitos do gel com 1% de óleo essencial de *Copaifera langsdorffii*, em comparação ao placebo, para tratamento de acne. O estudo foi executado em grupo de 10 pacientes e os autores concluíram que o efeito de redução das pústulas nas áreas tratadas com a copaíba foi significativamente maior do que na área tratada com o placebo (da Silva et al., 2012). Em animais foi utilizada a aplicação tópica da oleorresina a 10% em feridas de cavalos, uma vez ao dia. Neste estudo, o grupo tratado com oleorresina apresentou melhor qualidade de cicatrização, especificamente após sete dias de tratamento. No estudo animal, com grupos de ratos, foram

testadas diferentes concentrações de oleorresina de *Copaifera duckey* Dwyer em comparação com as pomadas Nebacetin e Colagenase. O grupo copaíba10% apresentou as áreas de feridas significativamente reduzidas, demonstrando efeito cicatrizante para a oleorresina nesta concentração (Dias et al., 2021).

Fatores locais como infecção e presença de tecido necrótico, podem prolongar o processo de cura da ferida (Oliveira et al., 2019b). Na série de casos, no início do seguimento, três feridas (de 2 participantes) apresentavam infecção. Outras duas feridas mostravam pequenas áreas com tecido desvitalizado superficial. Percebeu-se a formação de um tecido de granulação saudável e isento de infecção em todos os participantes. Entretanto, este fato pode estar relacionado a tratamentos ou desbridamentos anteriores.

Em relação aos fatores que contribuem com a dificuldade para cicatrização das feridas, observa-se características comuns, como a insuficiência vascular periférica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melitus. A presença de doenças crônicas e características como a idade, são amplamente citadas na literatura como fatores que interferem no processo de cicatrização e prolongam o tempo de tratamento (Oliveira et al., 2019b).

Por outro lado, habitualmente, alguns dos participantes não podiam comparecer todos os dias na unidade de saúde para a troca dos curativos. Dessa forma, recebiam os produtos para continuidade do tratamento no domicílio, por si mesmo ou por um cuidador, após orientação adequada. Todavia, a avaliação semanal pelo profissional de saúde fora mantida. Observa-se que a realização do curativo no domicílio ou na unidade de saúde, bem como a pessoa que o realiza, nesse estudo não influenciaram a taxa de redução da área da ferida. Além disso não foram encontrados registros de complicações que pudessem ser atribuídas diretamente ao uso das preparações com óleo de copaíba como: sangramento, dor, necrose piora da condição local ou qualquer sintoma que indicasse reação alérgica.

Uma das limitações deste estudo refere-se à obtenção dos dados a partir de fonte secundária, nem sempre adequadamente preenchidos ou presentes o que não nos permitiu incluir um maior número de pacientes. Entretanto, uma potencialidade identificada foi que a avaliação da ferida e os registros de mensurações foram realizados pelo mesmo profissional no decorrer dos seguimentos, minimizando divergências na mensuração.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo corroboram os dados de estudos *in vitro* e os registros do uso tradicional da oleorresina de *Copaifera* sp., evidenciando a efetividade desse fitoterápico no tratamento de feridas crônicas.

A oleorresina de copaíba é uma opção que deve ser considerada para a formulação de novos produtos para o tratamento de feridas crônicas. Além disso os resultados adicionam à

literatura científica evidências dos benefícios que a oleorresina de *Copaifera* spp traz como adjuvante no tratamento de feridas crônicas.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Thaarup, I.C., Bjarnsholt, T. (2021). Current *In Vitro* Biofilm-Infected Chronic Wound Models for Developing New Treatment Possibilities. *Advances in wound care*, 10(2), 91–102. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1176>
- Oliveira, A.C., Rocha, D.M., Bezerra, S.M.G., Andrade, E.M.L. R., Santos, A.M.R., & Nogueira, L.T. (2019a). Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. *Acta Paul Enferm.*, 32(2), 194-201. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201900027>
- Oliveira, M.F., Viana, B.J.F., Matozinhos, F.P., Silva, M.M.S., Pinto, D.M., Moreira, A.D, Velasquez-Melendez, G., Gomes, F.S.L. (2019b). "Lower limb wounds in diabetic and non-diabetic patients: survival analysis." *Rev Gaucha Enferm.* 2019 40: e20180016. <https://doi:10.1590/1983-1447.2019.20180016>
- Rocha, L.P.B.d., Alves, J.V.d.O., Aguiar, I.F.d.S., Silva, F.H.d., Silva, R.L.d., Arruda, L.G.d., Silva, M.V. d. (2021). Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. *Res Soc Dev*, 10(10). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18282>
- Ricardo, L.M., Dias, B.M., Mügge, F., Leite, V.V., & Brandão, M. (2018). Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. *J Ethnopharmacol*, 219, 319–336. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.042>
- Kauer, D.P., Alonso, J. de M., Gushiken, L. F.S., Lemos, M., Padovani, C.R., Rodrigues, C.A., Alves, A.L.G., Watanabe, M.J., Bastos, J.K., Pellizzon, C.H., & Hussni, C.A. (2020). Experimental skin wound treatment with *Copaifera langsdorffii* Desf Kuntze (Leguminosae) extract and oil-resin in horses. *Braz J Vet Res Anim Sci*, 57(3), e166095. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2020.166095>
- Kyaw, B.M., Järbrink, K., Martinengo, L., Car, J., Harding, K., & Schmidtchen, A. (2018). Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies. *Acta dermatovenereologica*, 98(1), 157–158. <https://doi.org/10.2340/00015555-2786>
- Martinengo, L., Olsson, M., Bajpai, R., Soljak, M., Upton, Z., Schmidtchen, A., Car, J., & Järbrink, K. (2019). Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of epidemiology*, 29, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição de 2021. 2021.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011.
- Quemel, G.K.C., Costa, A.B.P., Teixeira, I.F., Machado, I.N., Machado, T.N., Machado, V.S.N., Oliveira, N.C.L. (2021). Propriedades medicinais do óleo da *Copaifera Langsdorffii*: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review: BJHR*, 4(3), 10490-10508. <https://doi.org/http://DOI:10.34119/bjhrv4n3-072>
- Gushiken, L., Hussni, C.A., Bastos, J.K., Rozza, A.L., Beserra, F.P., Vieira, A.J., Padovani, C.R., Lemos, M., Polizello Junior, M., da Silva, J., Nóbrega, R.H., Martinez, E., & Pellizzon, C. H. (2017). Skin Wound Healing Potential and Mechanisms of the Hydroalcoholic Extract of Leaves and Oleoresin of *Copaifera langsdorffii* Desf. Kuntze in Rats. *J Evid Based Integr Med: eCAM*, 2017, 6589270. <https://doi.org/10.1155/2017/6589270>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2022. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/betim/panorama>. Acesso, 26, março, 2022.
- Khoo, R., & Jansen, S. (2016). The Evolving Field of Wound Measurement Techniques: A Literature Review. *Wounds*, 28(6), 175–181.
- Mehl, A.A., Schneider, B. Jr, Schneider, F.K., Carvalho, B.H.K. Measurement of wound area for early analysis of the scar predictive factor. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020, 28:e3299. <http://doi:10.1590/1518-8345.3708.3299>
- Becker, G., Brusco, I., Casoti, R., Marchiori, M., Cruz, L., Trevisan, G., & Oliveira, S.M. (2020). Copaiba oleoresin has topical antinociceptive activity in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 250, 112476. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112476>
- da Silva, A.G., Puziol, P., Leitao, R.N., Gomes, T.R., Scherer, R., Martins, M.L., Cavalcanti, A.S., & Cavalcanti, L. (2012). Application of the essential oil from copaiba (*Copaifera langsdori* Desf.) for acne vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern. med. rev.*, 17(1), 69–75.
- Dias F.G.G., Pereira L.F., Furtado R.A., Magalhães G.M., Miguel M.P., Dias L.G.G.G., Jorge A.T., Honsho C.S., Ambrósio S.R., Bastos J.K., et al. Topical formulations containing *Copaifera duckei* Dwyer oleoresin improve cutaneous wound healing. *Avicenna J. Phytomed*. 2021 11:120–133.

4.5 RESULTADOS ADICIONAIS

Artigo submetido à “Revista de Enfermagem Referência”, em 03 de março de 2022. Encontra-se em fase de check-list e correções.

Óleo de girassol (*Helianthus annuus*): Efeitos *in vitro* de aplicações farmacoterapêuticas no tratamento de feridas

Sunflower oil (*Helianthus annuus*): *In vitro* effects of pharmacotherapeutic applications in wound care

Aceite de girassol (*Helianthus annuus*): Efectos *in vitro* de aplicaciones farmacoterapéuticas en el cuidado de heridas

Resumo

Enquadramento: Óleos vegetais são alternativas para o tratamento de feridas cutâneas na prática clínica, especialmente nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

Objetivo: Avaliar os efeitos do óleo de girassol na proliferação celular e na atividade antimicrobiana.

Metodologia: Foram desenvolvidas análises por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas, testes de proliferação celular e de atividade antimicrobiana. Resultados: A análise cromatográfica do óleo de girassol identificou a presença dos seguintes compostos majoritários: ácidos gordos insaturados (82,2%) tendo como principais lipídios os ácidos: linoleico (47,8%), oleico (28,7%) e linolênico (3,9%); seguidos pelos ácidos saturados (12,70%): palmítico (8,8%) e esteárico (3,6%). Houve diferença ($p < 0,001$) entre os tratamentos com óleo de girassol (100 e 10 $\mu\text{g/ml}$) e controlos negativo na proliferação celular. Ausência de inibição frente às bactérias *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* e *K. pneumoniae*.

Conclusão: A composição do óleo de girassol apresentou alta concentração de ácidos gordos essenciais, houve efeito na proliferação celular e ausência de atividade antimicrobiana.

Palavras-chave: Óleo de girassol; cicatrização; proliferação de células; crescimento bacteriano; técnicas *in vitro*

Abstract

Background: Vegetable oils are alternatives in the treatment of skin wounds in clinical practice, especially in underdeveloped or developing countries.

Objective: To evaluate the effects of sunflower oil on cell proliferation and antimicrobial activity.

Methodology: The analyzes developed were: analysis by gas chromatography, cell proliferation and antimicrobial activity tests.

Results: The chromatographic analysis of sunflower oil identified the presence of the major compounds: unsaturated fatty acids (82.2%) with the main lipids being: linoleic (47.8%), oleic (28.7%) and linolenic (3.9%); followed by saturated (12.70%) acids: palmitic (8.8%) and stearic (3.6%). There was a difference ($p < 0.001$) between treatments with sunflower oil (100 and 10 $\mu\text{g/mL}$) and negative controls in cell proliferation. Absence of inhibition against *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* and *K. pneumoniae* bacteria.

Conclusion: The composition of sunflower oil showed a high concentration of essential fatty acids, there was an effect on cell proliferation and absence of antimicrobial activity.

Keywords: Sunflower oil; wound healing; cell proliferation; bacterial growth; *in vitro* techniques

Resumen

Marco contextual: Los aceites vegetales son alternativas en el tratamiento de heridas cutáneas en la práctica clínica, especialmente en países subdesarrollados o en vía de desarrollo.

Objetivo: Evaluar los efectos del aceite de girasol sobre la proliferación celular y la actividad antimicrobiana.

Metodología: Los análisis se realizaron por cromatografía de gases, pruebas de proliferación celular y actividad antimicrobiana.

Resultados: El análisis cromatográfico del aceite de girasol identificó la presencia de los siguientes compuestos mayoritarios: ácidos grasos insaturados (82,2%) siendo los lípidos principales: linoleico (47,8%), oleico (28,7%) y linolénico (3,9%); seguido de los ácidos saturados (12,70%): palmítico (8,8%) y esteárico (3,6%). Hubo diferencia ($p < 0.001$) entre los tratamientos con aceite de girasol (100 y 10 $\mu\text{g/mL}$) y los controles

negativos en la proliferación celular. Ausencia de inhibición frente a las bacterias *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*.

Conclusión: La composición del aceite de girasol mostró una alta concentración de ácidos grasos esenciales, hubo efecto sobre la proliferación celular y ausencia de actividad antimicrobiana.

Palabras clave: Aceite de girasol; cicatrización de herida; proliferación celular; crecimiento bacteriano; técnicas *in vitro*

Introdução

A utilização de plantas medicinais e seus derivados têm aumentado consideravelmente, sendo que aproximadamente um terço (1/3) de todos os fitoterápicos tradicionais são destinados ao tratamento de feridas. Os produtos naturais utilizados nesses tratamentos incluem óleos vegetais ricos em ácidos gordos essenciais, que tem propriedades benéficas à cicatrização (Lania et al, 2019).

O tratamento tópico das feridas pode auxiliar o reparo tecidual estimulando eventos envolvidos no processo de cicatrização, visto que alguns óleos vegetais apresentam atividades: antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, promovendo a proliferação celular, aumentando a síntese de colagénio no decorrer do processo de cicatrização. Além disso, estimulam a reconstrução dérmica e reparação da função de barreira lipídica da pele (Poljšak et al., 2020). Entre os óleos vegetais, há o óleo de girassol (*Helianthus annuus L.*) que é amplamente utilizado no tratamento de feridas em vários cenários de cuidados de saúde.

Nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento existem alguns argumentos a favor dos óleos vegetais, como por exemplo, fácil acesso, baixo custo e simplicidade da aplicação na ferida (Das et al., 2017). Embora o óleo de girassol seja amplamente utilizado por profissionais de saúde e faça parte de protocolos de cuidados, as evidências científicas para amparar a sua indicação são bastante escassas. Portanto, descobrir o potencial dos fitoterápicos é uma responsabilidade urgente, desafiante e essencial para o desenvolvimento de novas tecnologias para o tratamento de feridas (Das et al., 2017).

Esta é uma questão complexa devido a diversidade de fatores que interferem para o processo de cicatrização. Portanto, é importante conhecer a ação do óleo de girassol na proliferação de fibroblastos e sua atividade contra bactérias geralmente encontradas em feridas crônicas, uma vez que estas atividades estão diretamente

envolvidas no processo de cura. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos do óleo de girassol na proliferação celular e na atividade antimicrobiana.

Enquadramento

A reparação dos tecidos é um processo fisiológico necessário para manter a integridade da pele após uma ferida. Ele é complexo, altamente regulado e imprescindível para a recuperação e manutenção da função de barreira cutânea (Han & Ceilley, 2017). O conhecimento atual do processo de reparação dos tecidos inclui a coagulação, inflamação, proliferação, deposição de colagénio, epitelização, contração da ferida com formação de tecido de granulação, remodelação e maturação (Cañedo-Dorantes, 2019). O processo é iniciado imediatamente após a formação da ferida, com a fase inflamatória. Na fase proliferativa os queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais migram para o tecido lesado resultando em epitelização e geração de tecido de granulação. Na fase de maturação, o colagénio excessivo é degradado por enzimas proteolíticas (Han & Ceilley, 2017).

Algumas feridas cursam o processo de reparação tecidual de forma inadequada e tornam-se “crónicas” por uma série de razões, incluindo condições subjacentes tais como distúrbios metabólicos e fisiológicos (diabetes, insuficiência vascular, hipertensão, doença renal crónica); além de fatores socioeconómicos e psicossociais (Sen, 2021). O que estas feridas têm em comum é o facto de não progredirem ordenadamente pelas fases da cicatrização, e perdurarem na fase inflamatória mantendo-se incuráveis, apesar do tratamento adequado (Han & Ceilley, 2017). O tempo prolongado para a cura faz com que infecções microbianas se tornem recorrentes. Entre as espécies bacterianas comumente encontradas nestas feridas estão: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae* (Dydak et al., 2021; Garcia et al, 2021).

No Brasil, produtos farmacêuticos à base de ácidos gordos essenciais, derivados de óleos vegetais, estão amplamente disponíveis. Sendo que os principais responsáveis pelo seu efeito terapêutico são os ácidos oleico, linoleico e linolênico, necessários para a manutenção da integridade epidérmica e da barreira hídrica da pele (Lania, et al., 2019; Poljšak et al., 2020). Especialmente o ácido linoleico tem mostrado bons resultados quando aplicado em feridas devido a sua ação na regulação de eventos bioquímicos. Deste modo estimula alguns fatores de crescimento celular e

consequentemente melhora a formação de tecido de granulação e epitelial. Além disso, os ácidos gordos livres podem romper a barreira lipídica da pele e agir como intensificadores da permeabilidade para outros compostos presentes neles (Poljšak et al., 2020).

O óleo de semente de girassol, composto em sua grande parte por ácidos linoleico e linolênico, tem sido utilizado como uma alternativa para o tratamento de feridas. A principal razão é a crença na sua capacidade de reduzir o tempo de cura das feridas, pois tem ação na proliferação celular com aumento da síntese de colagénio (Lania et al, 2019); além de preservar a integridade do estrato córneo e prevenir perda de água transepidérmica (Poljšak et al., 2020). Outra ação citada a favor do produto é a sua atividade antimicrobiana (Lin, et al., 2018).

É importante mencionar que a composição do óleo de girassol depende principalmente da qualidade da semente, do tratamento da semente antes da extração, do método de extração do óleo e das condições de processamento (Alves et al., 2019). Portanto, a composição dos óleos de girassol presentes no mercado pode variar de acordo com o fabricante.

As duas formas mais utilizadas de extração do óleo são a artesanal e a industrializada. Na artesanal, a produção é feita em pequena escala e o óleo é obtido por prensagem a frio dos grãos, de forma contínua, em seguida é feita a filtração ou decantação com a finalidade de separar resíduos. Este processo não requer a utilização de solventes, refino ou altas temperaturas (Rabonato et al, 2017). O método industrial utiliza grãos inteiros que são prensados e, em seguida, passam por um processo de extração com utilização de solventes (hexano ou etanol) (Alves et al., 2019). Deste modo, é possível encontrar diferenças significativas na composição de óleos de girassol disponíveis no mercado, que possam ser decorrentes do processo de extração, fracionamento ou armazenamento do produto.

Questão de Investigação

Quais são os efeitos do óleo de girassol na proliferação celular e na atividade antimicrobiana?

Metodologia

Trata-se de estudo pré-clínico, *in vitro*. Envolveu etapas de preparação das amostras, caracterização do óleo de girassol, realização de testes *in vitro* de proliferação celular e de sensibilidade antimicrobiana.

O óleo de girassol (OG) prensado a frio foi adquirido no mercado brasileiro. Foram preparadas diluições seriadas a partir de uma amostra pura do produto para desenvolver os experimentos de proliferação celular e atividade antimicrobiana.

Os componentes voláteis do OG puro foram identificados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, no equipamento HP7820A (Agilent), equipado com detector por ionização de chamas. Programa de aquisição de dados EZChrom Elite Compact (Agilent). Utilizou-se a coluna SUPELCOWAX 30m x 0,25mm x 0,25µm (Supelco). Esta análise foi realizada pela Central Analítica do Departamento de Química/Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais.

As condições cromatográficas foram: gradiente de temperatura 120°C (2 min), 2,5°C/min até 240°C; injetor (split de 1/10) a 240°C e detector a 260°C. Hidrogênio como gás de arraste (4.0ml/min) e volume de injeção de 2µl. A identificação dos picos foi feita por comparação com padrões de ácidos gordos metilados FAME C14-C22 (Supelco cat no 18917) e com uma mistura de estéres metílicos contendo dodecanoato de metila, estearato de metila e linoleato de metila. Os resultados foram expressos em percentagem (%) da área dos compostos com relação a área total da amostra.

Foi utilizada uma linhagem de fibroblastos embrionários de camundongo (*Mouse Embryonic Fibroblasts* – MEF) cultivada em meio *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, (Gibco, Califórnia, USA), suplementado com Soro Fetal Bovino 10% e 1mg/mL de penicilina/estreptomicina 10% (Gibco, Califórnia, USA). Para o ensaio de proliferação, $0,85 \times 10^5$ células foram cultivadas em placa de 96 poços em DMEM a 37°C, 5% CO₂ durante 24 horas. Em seguida as células foram tratadas com 100µg/mL e 10µg/mL de OG, sendo o Soro Fetal Bovino (SFB) 20% utilizado como controlo positivo e o dimetilsulfóxido (DMSO) 50% como controlo negativo. Após 48 horas de incubação a viabilidade celular foi determinada por ensaio colorimétrico de brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio (MTT). As culturas foram incubadas com 10µl de MTT por 3h. Após incubação, 100µl de DMSO foram adicionados em todos os poços até a solubilização completa do precipitado. A absorbância foi medida em espectrofotômetro a 570nm. Foram realizadas duas rodadas independentes de experimentos, com 8 repetições técnicas para cada tratamento em cada placa (n =

32) e controlos. O resultado do ensaio foi dado em densidade ótica (D. O.) e calculada a percentagem de células viáveis em relação ao controlo negativo. Foram apresentados como média + EP (erro padrão da média), submetidos à análise estatística de variância (ANOVA) de uma via, seguido de teste de Tukey. Valores de $P < 0,001$ foram considerados significativamente diferentes em relação ao controlo negativo. As análises foram realizadas no programa GraphPad Prism 9.0.

As atividades antimicrobianas do OG foram testadas contra 5 cepas de bactérias frequentemente presentes em infecções de feridas crónicas (Garcia et al., 2021; Dydak et al., 2021). Sendo as cepas padrão gram-negativas: *E. coli* (ATCC 25723) e *P. aeruginosa* (ATCC 25853) e gram-positivas: *E. faecalis* (ATCC 19433), *S. aureus* (ATCC 29213). Estas cepas foram cedidas pelo Laboratório de Ecologia e Fisiologia de Microrganismos do Instituto de Ciências Biológicas. Também foi utilizada a *K. pneumoniae* (selvagem/multissensível), cedida pelo Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas, ambos da Universidade Federal de Minas Gérias.

Os patógenos foram ativados em ágar BHI (Acumedia®) e incubados por 24h a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Suspensões bacterianas foram preparadas de forma a corresponderem ao padrão MacFarland 0,5 (1×10^8 UFC/ml). A avaliação da atividade antimicrobiana envolveu o teste de disco-difusão e o teste de diluição em caldo.

O teste de disco-difusão em ágar foi realizado conforme *Clinical and Laboratory Standards Institute* ([CLSI], 2020). Como controlo positivo foram utilizados discos dos antibióticos tetraciclina (Laborclin®) (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. faecalis*) ou amicacina (*K. pneumoniae*) e solução salina 0,85% (S.S.) como controlo negativo. As amostras padronizadas foram espalhadas na superfície do ágar Muller Hinton, onde foram depositados os discos de papel filtro estéreis de 6mm, impregnados com 10µL de cada amostra. As placas foram incubadas a 37°C durante 24-48h. O diâmetro dos halos de inibição (milímetros) formados ao redor dos discos foram medidos com auxílio de um paquímetro digital e os resultados expressos pela média seguida do desvio padrão.

No teste de diluição em caldo, em placas de 96 poços foram adicionados 100uL de caldo BHI + Tween80 1%, acrescentadas 100uL do OG puro, inóculo bacteriano de 2%, seguindo-se de incubação a 37°C por 24h. A inibição do crescimento bacteriano foi avaliada por método colorimétrico, descrito por Araújo e Longo (2016). Após 24h de incubação, adicionou-se 20µL de solução de resazurina (R) sódica 0,01% a cada poço, seguido de incubação a 37°C por 1h. A inatividade bacteriana é verificada pela

coloração azul e a atividade é demonstrada pela coloração vermelha. Para confirmar a ação bactericida, ao final do período de incubação uma alçada de cada poço foi estriada em ágar BHI e as placas foram incubadas segundo condições de crescimento microbiano, de acordo com o CLSI (2020). Como controlo de crescimento foi utilizado caldo BHI+Tween80+inóculo bacteriano; como controlo negativo utilizou-se caldo BHI+Tween80 e como controlo positivo de inibição de crescimento, caldo BHI+Tween80 +inóculo bacteriano+ tetraciclina (Laborclin®) 30µg/mL. Os dois ensaios foram realizados em triplicata.

Resultados

A caracterização do OG foi demonstrada pelo resultado da análise cromatográfica (CG/EM) (Tabela 1). A composição da amostra de OG apresentou majoritariamente ácidos gordos insaturados (82,2%) tendo como principais lipídios os ácidos: linoleico (47,8%), oleico (28,7) e linolênico (3,9%); seguidos pelos ácidos saturados (12,70%): palmítico (8,8%) e esteárico (3,6%).

Tabela 1

Compostos do óleo de girassol identificados por análise cromatográfica

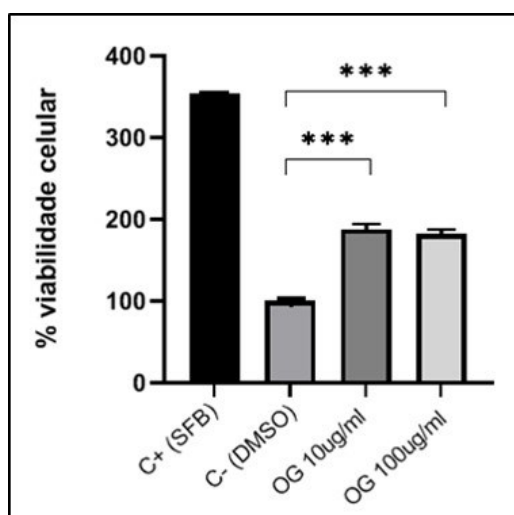
COMPOSTOS	OG
Nomenclatura	% área
C16:0 - palmítico	8,8
C16:1 - palmitoleico	0,1
C16:1 ω 7	0,4
C18:0 - esteárico	3,6
C18:1 - oleico	26,5
C18:1 ω 7	1,1
C18:1 ω 15	1,1
C18:2-linoléico	47,8
C18:2 ω 4	1,3
C18:3- γ -linolênico	3,6
C18:3- α -linolênico	0,3
C20:0-araquídico	0,3
outros	5,1
saturados	12,7
monoinsaturados	29,2
poliinsaturados	53,0

Nota: OG = óleo de girassol

O teste *in vitro* de proliferação celular mostrou um aumento na proliferação dos fibroblastos tratados com óleo de girassol nos dois tratamentos em relação ao controlo negativo (DMSO), considerado 100%. A amostra OG 10µg/ml, aparentemente foi mais efetiva que a amostra OG 100µg/ml, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$). Os resultados foram descritos como média da densidade ótica observada \pm o erro padrão da média, seguida pela percentagem de células viáveis nos poços de tratamento, sendo a amostra OG 10µg/ml = $0,836 \pm 0,045$ ($87,86 \pm 4,71\%$) e OG 100µg/ml = $0,767 \pm 0,027$ ($72,36 \pm 2,55\%$), em relação ao controlo negativo D.O. = $0,445 \pm 0,013$. Controlo positivo apresentou D.O. = $1,576 \pm 0,155$; (Figura 1). ($P < 0,001$).

Figura 1

Proliferação celular de fibroblastos embrionários de camundongo tratados com óleo de girassol (10µg/mL e 100 µg/mL)



Nota: SFB = Soro Fetal Bovino; DMSO = dimetilsulfóxido, C+ = Controlo positivo; C- = Controlo negativo; OG = óleo de girassol

Nota: *** valores altamente significativos $p < 0,001$ (ANOVA, Tukey)

Os experimentos relacionados à atividade antimicrobiana pela técnica de disco-difusão em ágar (Tabela 2) revelaram que o tratamento com óleo de girassol não foi eficiente para inibir o crescimento das bactérias testadas. Resultados similares foram observados no tratamento com o controlo negativo. O antibiótico utilizado como controlo positivo inibiu o crescimento bacteriano, como era esperado.

Tabela 2

Avaliação antibacteriana do óleo de girassol frente às bactérias *S. aureus*, *E. coli*, *E. fecalis*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*

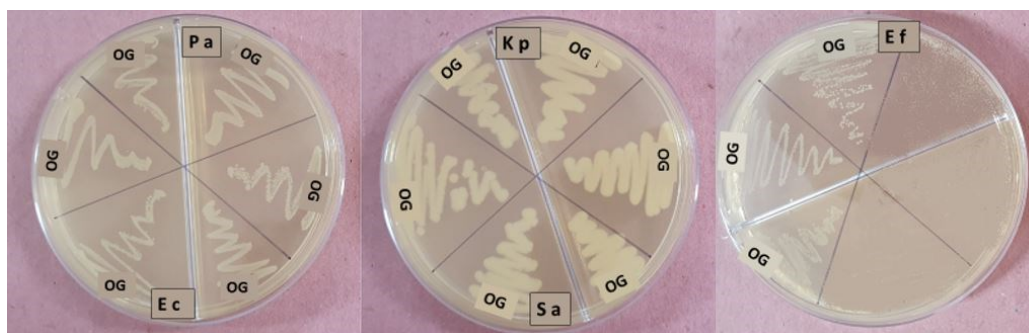
TRATAMENTOS	MÉDIA DO HALO DE INIBIÇÃO (mm)				
	Patógenos testados				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
C+	26,925 (0,355)	23,745 (0,295)	25,21 (0,268)	26,535 (0,555)	22,57 (0,156)
C-	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
OG	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Nota: C+ = Controlo positivo (tetraciclina para *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. fecalis* e amicacina para *K. pneumoniae*); C- = Controlo negativo (solução salina 0,85%); OG = óleo de girassol; n/a = não aparente, DP = desvio padrão

O teste de sensibilidade antimicrobiana utilizando a técnica de diluição em caldo reforçou o resultado anterior obtido pela técnica de disco-difusão. Os poços contendo amostras de OG apresentaram coloração vermelha indicando que não houve inibição do crescimento das bactérias *S. aureus*, *E. coli*, *E. fecalis*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, o que foi confirmado pelo crescimento de colônias de todas as bactérias testadas na placa de BHI (Figura 2).

Figura 2

Crescimento das colônias das bactérias testadas em placas de ágar BHI



Nota: Pa = *P. aeruginosa*; Ec = *E. coli*; Kp = *K. pneumoniae*; Sa = *S. aureus*; Ef = *E. fecalis*; OG = óleo de girassol

Discussão

As plantas medicinais em geral têm ocupado posição de destaque dentre as opções para tratar feridas, pois apresentam baixo custo, são facilmente encontradas e poucos

eventos adversos (Lordani et al., 2018; Das et al., 2017). Atualmente, o mercado farmacêutico oferece uma multiplicidade de produtos para esta finalidade, no entanto menos de 3% estão presentes nas farmacopeias ocidentais como agente de cura. E pelo menos um terço destes insumos são obtidos a partir de plantas (Lordani et al., 2018). Entre eles, o óleo de girassol tem sido descrito como cicatrizante de feridas sendo amplamente utilizado na prática clínica dos serviços de saúde no Brasil (Lania et al., 2019). No entanto, seus efeitos ainda não estão bem estabelecidos pela falta de estudos robustos de forte evidência.

O óleo de girassol, usado na alimentação apresenta alto teor de ácidos gordos poli-insaturados, especialmente de ácido linoleico, tem boa estabilidade de armazenamento e baixa viscosidade (Alves et al., 2019). No presente estudo esta maior composição percentual também foi verificada. A análise cromatográfica do óleo permitiu identificar a presença de graxos insaturados (82,20%), majoritariamente os ácidos linoleico (47,8%), oleico (28,70) e linolênico (3,9%); seguidos pelos saturados (12,70%) ácidos palmítico (8,8%) e esteárico (3,6%). Estes achados tiveram resultados aproximados de outros estudos, assim como mostrou a pesquisa realizada com óleos comestíveis em Bangladesh, que analisou amostras de óleo de girassol (n=5), soja (n=3), palma (n=3), mostarda (n=5) e coco (n=6). A cromatografia também foi a técnica utilizada para a avaliação e mostrou que o óleo de girassol continha a maior percentagem de ácidos gordos mono e poliinsaturados de cadeia longa ($91,49 \pm 1,91$ %) comparado aos demais óleos (Chowdhury et al., 2007).

Um estudo recente analisou as composições de ácidos gordos de 21 óleos vegetais comerciais adquiridos no mercado local, incluindo o óleo de girassol e os comparou com um produto comercial de referência para o tratamento de feridas no Brasil (Dersani®). Por meio da CG/EM identificou que, em ácidos gordos mais abundantes encontrados nos óleos vegetais foram: caprílico ($10,45\% \pm 0,07\%$), cáprico ($5,8\% \pm 0,75\%$), láurico ($45,63\% \pm 0,93\%$), mirístico ($16,33\% \pm 2,23\%$), o linoleico (ômega 6) ($57,09\% \pm 8,47\%$) e oleico (ômega 9) ($52,94\% \pm 12,54\%$). Os autores concluíram que o perfil foi semelhante ao do produto de referência que apresentava os ácidos: cáprico ($18,8\% \pm 0,8\%$), caprílico ($17,4\% \pm 0,4\%$), palmítico ($3,8\% \pm 0,0\%$), esteárico ($2,7\% \pm 0,0\%$), linoleico (ômega 6) ($28,1\% \pm 0,5\%$) e oleico (ômega 9) ($27,5\% \pm 0,5\%$) (ALVES et al., 2019). Entretanto, quando é analisado especificamente o ácido linoleico (ômega 6) observa-se que no óleo de girassol puro (64.1 ± 7.2) a percentagem da composição

total foi bastante diferente do produto referência, assim como o do estudo realizado em que destacou o linoleico (ômega 6) (47,8%).

Os autores relacionam a composição dos óleos vegetais com suas propriedades relacionadas à cicatrização de feridas. No óleo de girassol os ácidos gordos mais abundantes responsáveis por seu efeito terapêutico são os ácidos oleico, linoleico e linolênico (Lin et al., 2019). Assim, definiu-se neste estudo pela realização do ensaio de proliferação celular, cujos resultados evidenciaram que o OG10µg/ml (87,86%) e o OG 100µg/ml (72,36%) induziram mais a proliferação dos fibroblastos em relação ao controlo negativo (DMSO). Especialmente com a amostra OG10µg/ml foi obtido maior percentagem de células viáveis. Por conseguinte, foi confirmado o benéfico do OG para o tratamento de feridas nas concentrações testadas. No entanto, é preciso considerar que na prática clínica não existe uma padronização da composição do OG, que pode comprometer o resultado no tratamento de feridas *in situ*.

Foi realizado estudo em animais com feridas cutâneas de 6mm produzidas no dorso de 30 ratos e tratadas topicamente com óleo de girassol (ácidos gordos essenciais), óleo mineral ou solução salina. Constatou-se que óleo de girassol induz a produção local de citocinas, como IGF-1, leptina, IL-6 e IFN-γ, entretanto, apresentou resultado de cicatrização de feridas mais lento. Foram necessários 7,2 dias para atingir 25% da área cicatrizada e cerca de 10 dias para atingir 50% da área total cicatrizada. Não houve diferença na densidade de colagénio entre os animais tratados com óleo mineral e óleo de girassol. Os autores afirmam que estudos são necessários para avaliar a segurança do tratamento e possíveis efeitos indesejáveis, considerando que o óleo é amplamente utilizado para diminuir o tempo de cicatrização das úlceras (Lania et al., 2019).

É possível afirmar que a análise dos resultados positivos da proliferação de fibroblastos comparados com o controlo negativo obtidos no estudo, em conjunto com os resultados da cicatrização de feridas do estudo em modelo animal é fonte de conhecimento para reflexão. Considerando que os enfermeiros devem adotar condutas baseadas em ética e evidências científicas, tendo em conta os resultados, questiona-se a fragilidade do respaldo científico à utilização do óleo de girassol no tratamento das feridas crónicas dos pacientes atendidos nos serviços de saúde pelos profissionais da prática clínica.

Os ensaios de atividade antimicrobiana realizados no estudo não demonstraram a inibição do crescimento das bactérias sob o efeito do óleo de girassol, ao contrário de

alguns estudos citados na literatura. Um destes estudos verificou que 0,2 mg/ml de óleo de girassol era a concentração inibitória mínima contra *P. aeruginosa* e *S. aureus*, 3,2 mg/ml inibiam o crescimento da *Saccharomyces cerevisiae* e 6,4 mg/ml impediam o crescimento da *E. coli* e *Candida albicans*. Os dados mostram a atividade antibacteriana e antifúngica do óleo de girassol (Liu et al., 2020). De maneira similar, em outro estudo realizado na Índia, as sementes secas do girassol foram moídas até o estado semipulverizado e cerca de 250g do pó foram extraídos pelo método com solvente. A atividade antimicrobiana máxima do óleo foi confirmada contra bactéria *E. coli* e fungos *Trichophyton rubrum* e *C. albicans* com valores de concentração inibitória mínima variando de 0,62 a 40 mg/ml (Tabassum & Vidyasagar, 2014).

Além desses estudos, Silva et al. (2021) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo de girassol. Foi Utilizado o método de disco difusão, e os resultados do teste mostraram medidas dos halos de inibição de 9mm para a bactéria *S. aureus*, 11mm para *E. faecalis* e 12mm para *K. pneumoniae*, o que mostra uma ação antimicrobiana pelo óleo de girassol. Tal estudo sugere que o óleo de girassol pode ser promissor na prevenção de infecções e restauração da pele (Silva et al., 2021). No entanto, esses resultados não foram unânimes entre os estudos. Estes achados podem estar relacionados à composição química das amostras analisadas neste estudo, já que alguns de seus constituintes tiveram proporções diferentes dos óleos apresentados nas outras pesquisas. Este fato reforça a necessidade de que na prática clínica haja uma padronização da composição química dos óleos de girassol usados para tratar feridas.

Os resultados deste estudo podem estar relacionados à composição do produto ou ao tipo de girassol do qual o óleo é derivado. O óleo de girassol pode ser obtido por processos produtivos distintos a partir de sementes parcialmente descascadas (Liu et al., 2020). A qualidade e a estabilidade do óleo são os principais fatores considerados no momento da produção, aceitação e comercialização. Esses processos são influenciados pela presença de alguns componentes, como ácidos gordos livres, tocoferóis, fosfolípidios, traços de metais e ceras, que possuem propriedades pró ou antioxidantes (Rhazi, 2022). Alguns óleos vegetais podem apresentar alterações químicas se armazenado por muito tempo. Este fato foi confirmado pelo estudo que avaliou a qualidade do óleo de girassol, comercial e extraído à frio. As análises químicas do óleo de girassol foram feitas utilizando as variáveis: índices de iodo, de peróxido, de acidez e % de ácidos gordos livres. Este estudo mostrou que o processo

de extração, o processamento industrial e as condições do armazenamento podem comprometer a qualidade dos produtos (Castro et al, 2021).

Por ser um estudo pré-clínico, no modelo *in vitro*, a pesquisa apresenta algumas limitações. No tratamento de feridas crônicas exige-se dos enfermeiros o raciocínio clínico na tomada de decisão, considerando que os estudos clínicos com óleo de girassol ainda são limitados. Este é um tema bastante complexo devido a multiplicidade de fatores envolvidos na cicatrização de feridas. Por isto mesmo, devem ser considerados estudos que forneçam informações e contribuam para o esclarecimento de novas possibilidades de tratamento.

A busca pelo conhecimento deve levar à criação de alguns ensaios clínicos para comparar a efetividade do óleo de girassol com outros agentes antimicrobianos utilizados na prática clínica. Além de aprofundar as análises sobre o efeito do óleo de girassol na redução da carga bacteriana e no processo de cicatrização. Em conjunto, os resultados demonstram a necessidade de novos estudos que investiguem a ação dos óleos de girassol disponíveis no mercado, inclusive aqueles considerados como produto para a saúde tidos como referência para tratamento de feridas.

Conclusão

A composição do óleo de girassol apresentou alta concentração de ácidos gordos insaturados, teve efeito na proliferação celular, considerando o controlo negativo, e ausência de atividade antimicrobiana. As conclusões podem estar relacionadas com a composição química e seu efeito, conforme a formulação utilizada. A colonização bacteriana apresenta um desafio contínuo no tratamento e na cicatrização de feridas cutâneas. A translação dos resultados para respaldar a utilização do óleo de girassol no tratamento de feridas na prática clínica deve ser realizada de forma cautelosa. Por isso, novos estudos são necessários para amparar o uso do óleo no tratamento de feridas em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lania, B. G., Morari, J., Almeida, A. R., Silva, M., Vieira-Damiani, G., Lins, K. A., César, C. L., Velloso, L. A., Maia, N. B., Cintra, M. L., & Velho, P. (2019). Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. *PloS one*, 14(1), e0210059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210059>

- Poljšak, N., Kreft, S., & Kočevar Glavač, N. (2020). Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. *Phytotherapy research: PTR*, 34(2), 254–269. <https://doi.org/10.1002/ptr.6524>
- Das, U., Behera, S. S., & Pramanik, K. (2017). Ethno-Herbal-Medico in Wound Repair: An Incisive Review. *Phytotherapy research: PTR*, 31(4), 579–590. <https://doi.org/10.1002/ptr.5786>
- Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in therapy*, 34(3), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International journal of inflammation*, 2019, 3706315. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
- Sen C. K. (2021). Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Advances in wound care*, 10(5), 281–292. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0026>
- Dydak, K., Junka, A., Dydak, A., Brożyna, M., Paleczny, J., Fijalkowski, K., Kubiela, G., Aniołek, O., & Bartoszewicz, M. (2021). In vitro efficacy of bacterial cellulose dressings chemisorbed with antiseptics against biofilm formed by pathogens isolated from chronic wounds. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(8), 3996. <https://doi.org/10.3390/ijms22083996>
- Garcia, T. F., Borges, E. L., Junho, T., & Spira, J. (2021). Microbiological profile of leg ulcer infections: review study. *Ver. Bras. Enferm.*, 74(3), e20190763. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0763>
- Lin, T. K., Zhong, L., & Santiago, J. L. (2017). Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 19(1), 70. <https://doi.org/10.3390/ijms19010070>
- Alves, A. Q., da Silva, V. A., Jr, Góes, A., Silva, M. S., de Oliveira, G. G., Bastos, I., de Castro Neto, A. G., & Alves, A. J. (2019). The fatty acid composition of vegetable oils and their potential use in wound care. *Advances in skin & wound care*, 32(8), 1–8. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000557832.86268.64>
- Rabonato, L. C., Amaral, R. D. A., Oliveira, R. S., Ferrari, R. A., Morgano, M. A. (2017) Obtenção de óleo, farinha e biodiesel etílico a partir da prensagem a frio de amêndoas de girassol. *Energia na Agricultura*; 32(3):309-15. Doi: 10.17224/EnergAgric.2017v32n3p309-315
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests; 30th ed. CLSI supplement M100*. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, Pa, USA, 2020.
- Araújo, M. M. de; Longo, P. L. (2016). In vitro antibacterial activity of *Origanum vulgare* (oregano) essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains. *Arq.*

- Inst. Biol.*, (83):1-7, e0702014, <https://doi.org/10.1590/1808-1657000702014>
- Chowdhury, K., Banu, L., Khan, S., & Latif, A. (2008). Estudos sobre a composição de ácidos gordos de óleo comestível. *Bangladesh J. Sci. Ind. Res.*, 42 (3), 311-316. <https://doi.org/10.3329/bjsir.v42i3.669>
- Liu, X. S., Gao, B., Li, X. L., Li, W. N., Qiao, Z. A., & Han, L. (2020). Chemical composition and antimicrobial and antioxidant activities of essential oil of sunflower (*Helianthus annuus* L.) Receptacle. *Molecules*, 25(22), 5244. <https://doi.org/10.3390/molecules25225244>
- Tabassum, N. & Vidyasagar, G.M. (2014) *In-vitro* antimicrobial activity of edible oils against human pathogens causing skin infections. *Int J Pharm Sci & Res*; 5(10): 4493-98. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(10).4493-98
- Silva, J. S. da ., Zilly, A., Silva, R. M. M. da ., Librelotto, C. S., & Ferreira, H. (2021). Avaliação da atividade antibacteriana do óleo de girassol: Respaldo para a enfermagem. *Research, Society and Development*, 10(9), e8710917941. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17941>
- Rhazi, L., Depeint, F., & Ayerdi Gotor, A. (2022). Loss in the Intrinsic Quality and the Antioxidant Activity of Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Oil during an Industrial Refining Process. *Molecules*, 27(3), 916. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27030916>
- Castro, V. R., Furtado, M. C. dos S., Bermúdez, V. M. S., Silva, E. F. da, & Nascimento, V. L. V. do. (2021). Avaliação da qualidade oleoquímica das sementes de gergelim (*Sesamum indicum*) e girassol (*Helianthus annuus*). *Research, Society and Development*, 10(7), e3510716226. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16226>
- Lordani, T., de Lara, C. E., Ferreira, F., de Souza Terron Monich, M., Mesquita da Silva, C., Felicetti Lordani, C. R., Giacomini Bueno, F., Vieira Teixeira, J. J., & Lonardoni, M. (2018). Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Cutaneous Wound Healing in Humans: A Systematic Review. *Mediators of inflammation*, 2018, 7354250. <https://doi.org/10.1155/2018/7354250>

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

“O que não tem remédio, remediado está!”. Um dito popular, mas também uma dura realidade para as pessoas que convivem com feridas crônicas, seja ao longo de semanas, meses ou até muitos anos. Ter uma ferida crônica é a vivência de um enfrentamento emocional contínuo. Começa com a preocupação pela persistência da ferida e os cuidados necessários, segue pela convivência com o desconforto da dor, o odor, a condição estética, e até mesmo influenciando relacionamentos familiares e sociais. O fardo da ferida crônica muitas vezes isola a pessoa do mundo exterior e a aprisiona em seu corpo ferido.

A busca por substâncias bioativas nas plantas medicinais para tratar feridas é uma realidade em concordância com a grande biodiversidade e disponibilidade destas plantas do Brasil. Não é de se surpreender que essa prática venha sendo reforçada no contexto brasileiro. Tendo em conta que grande parte dos fitoterápicos tradicionais são destinados ao tratamento de feridas, os fatores analisados convergem positivamente neste trabalho. Entretanto, verificou-se na revisão de literatura que mais de 70% das plantas medicinais utilizadas tradicionalmente no tratamento de feridas e doenças de pele têm sido pouco estudadas pela comunidade científica. Há uma grande lacuna entre os dados históricos sobre o uso tradicional de plantas medicinais e as pesquisas atuais com essas mesmas plantas, principalmente estudos de evidências clínicas.

Mencionou-se como extratos vegetais vêm sendo utilizados amplamente no processo de cicatrização de feridas, almejando reduzir o tempo de cicatrização, por meio de ações específicas de cada espécie vegetal e seus compostos. Alguns desses produtos apresentam atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, promovem a proliferação celular, e aumentam a síntese de colágeno no decorrer do processo de cicatrização.

A oleorresina de copaíba é produzida pela copaibeira. Árvore tipicamente brasileira, abundante em todo território nacional, sendo algumas espécies mais frequentes em regiões específicas, a exemplo da *C. multijuga* na Amazônia e da *C. officinalis* L. no norte do Amazonas, Roraima, Colômbia, Venezuela e em San Salvador (VEIGA JR.; PINTO, 2002). Como esta é uma planta utilizada tradicionalmente, de forma extrativista, os custos para obtenção da oleorresina de copaíba são baixos. Deste modo, é preciso considerar o manejo adequado da

extração do produto, pois quando o manejo ocorre de forma adequada, a copaibeira mantém-se saudável e recupera o seu volume de óleo.

Embora o Brasil seja um país rico em biodiversidade, com larga utilização de plantas medicinais, as informações sobre este recurso terapêutico ainda têm pouco alcance entre os profissionais de saúde. Particularmente, o serviço de saúde onde o estudo foi realizado disponibiliza uma grande variedade de produtos e tecnologias para tratamento de feridas, incluindo a fitoterapia. O município de Betim/MG dispõe de um protocolo de prescrições fitoterápicas para o tratamento de feridas o qual descreve a composição das formas farmacêuticas para uso tópico, além de ações e indicações de uso para cada produto. A utilização dos fitoterápicos é bem aceita e difundida entre a população e os profissionais de saúde do município. Entretanto, os registros no prontuário do paciente, de modo geral, carecem de maior detalhamento relacionado à avaliação e/ou evolução da ferida tratada, bem como à conduta do profissional.

Observa-se que muitas plantas conhecidas por seu uso popular ainda são utilizadas, indicando sua resiliência e possível efetividade como cicatrizantes na medicina tradicional, cujo interesse científico permanece presente nas publicações atuais. Entretanto, mais de 70% das plantas medicinais utilizadas tradicionalmente no tratamento de feridas e doenças de pele têm sido subestudadas pela comunidade científica. Esses resultados confirmam grande lacuna entre os dados históricos, o uso tradicional das plantas, e as pesquisas atuais.

Os testes da ação antimicrobiana da copaíba sobre as bactérias mais prevalentes em infecções de feridas crônicas (*S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*) não corroboram a literatura. A copaíba não apresentou ação antimicrobiana em concentrações utilizadas nas indicações terapêuticas para tratamento de feridas. Apenas o extrato puro das duas espécies estudadas possui atividade antimicrobiana, e essa ação não foi observada sobre um dos microrganismos testados, a *K. pneumoniae*.

Na análise dos casos descritos, buscou-se transladar os resultados baseados na literatura e nos ensaios pré-clínicos para a prática do cuidado de enfermagem aplicado às pessoas com feridas crônicas. Desta forma, os resultados adicionam evidências à literatura científica dos benefícios que a oleorresina de *Copaifera* spp traz como adjuvante no tratamento de feridas crônicas. A oleorresina representa uma opção a ser considerada na formulação de novos produtos para o

tratamento de feridas crônicas. Sugere-se a reinserção da copaíba 10% no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Esta reinserção poderia despertar o interesse da indústria pela comercialização e inclusive, difundir o conhecimento e viabilizar o acesso da população.

Com os resultados da tese e a publicação dos artigos, espera-se ser mais um estímulo para os serviços de saúde incluírem na padronização de seus produtos as preparações com copaíba 10% para tratar feridas. A contribuição deve ser um incentivo ao uso da fitoterapia pela população a partir da orientação de profissionais de saúde respaldados por evidências científicas. Assim, considera-se fundamental incluir disciplinas no currículo dos cursos de ciências da saúde que abordem o arcabouço teórico da fitoterapia de forma mais aprofundada.

6 CONCLUSÕES

A oleorresina de copaíba foi eficaz e efetiva no tratamento de feridas crônicas. Tanto *C. multijuga* quanto a *C. officinalis* apresentam melhores efeitos sobre a proliferação das células nas preparações OG+OR10%. As preparações com concentrações a partir de 12% de copaíba mostraram uma redução no percentual de viabilidade celular, especialmente com as amostras do extrato puro.

A oleorresina de copaíba em concentrações utilizadas para tratar lesões cutâneas não apresentou ação antimicrobiana sobre os microorganismos mais prevalentes em infecções de feridas crônicas. No caso de uso de concentrações mais altas como opção terapêutica, faz-se necessário considerar sua ação citotóxica.

A análise dos casos descritos corrobora dados de estudos *in vitro* e os registros do uso tradicional da oleorresina de *Copaifera* sp., evidenciando a efetividade desse fitoterápico no tratamento de feridas crônicas.

O óleo de girassol, quando analisado separadamente comparado-o ao controle negativo, apresentou efeito na proliferação celular e ausência de atividade antimicrobiana. Entretanto, quando analisado em conjunto com a oleorresina de copaíba, ele não se mostrou a melhor opção para tratar feridas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, R.; OHTANI, K. An ethnobotanical study of medicinal plants and traditional therapies on Batan Island, the Philippines. **J Ethnopharmacol**, v. 145, n. 2, p. 554-565, Jan. 30, 2013.
- ADAMS, R. P. et al. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry**. 4ª edição. Carol Stream: Allured Publishing corporation, 2007.
- AGALE, S. Chronic leg ulcers: epidemiology, aetiopathogenesis, and management. **Ulcers**, 2013. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ulcers/2013/413604/>>. Acesso em 20 out. 2020.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Detecção e identificação de bactérias de importância médica - Módulo V. In: BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de microbiologia clínica para controle de infecções em serviços de saúde**. Brasília: ANVISA, 2004.
- AHMED, D.; KHAN, M. M.; SAEED, R. Comparative Analysis of Phenolics, Flavonoids, and Antioxidant and Antibacterial Potential of Methanolic, Hexanic and Aqueous Extracts from *Adiantum caudatum* Leaves. **Antioxidants (Basel)**, v. 4, n. 2, p. 394-409, 4 jun. 2015.
- AKINSULIRE, O. R. et al. In vitro antimicrobial activity of crude extracts from plants *Bryophyllum pinnatum* and *Kalanchoe crenata*. **Afr J Tradit Complement Altern Med**, v. 4, n. 3, p. 338-344, fev. 2007.
- ALBRECHT J.; WERTH, V.; BIGBY, M. The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. **J Am Acad Dermatol.**, v. 60, p. 412-418, 2009.
- ALENCAR, E. N. et al. Chemical Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation of Natural Oil Nanostructured Emulsions. **J Nanosci Nanotechnol**, v. 15, n. 1, p. 880-888, jan. 2015.
- ALVES BARROS, A. S. et al. Study of the non-clinical healing activities of the extract and gel of *Portulaca pilosa* L. in skin wounds in wistar rats: A preliminary study. **Biomed Pharmacother**, v. 96, p. 182-190, 2017.
- ALVIANO, W. S. et al. In vitro antioxidant potential of medicinal plant extracts and their activities against oral bacteria based on Brazilian folk medicine. **Arch Oral Biol**, v. 53, n. 6, p. 545-552, jun. 2008.
- AMARAL, A.; SIMÕES, E.; FERREIRA, J. **Coletânea científica de plantas de uso medicinal**. FIOCRUZ. Rio de Janeiro: Abifito, 2005.
- AMÉRICO Á, V. et al. Efficacy of Phytopharmaceuticals From the Amazonian Plant *Libidibia ferrea* for Wound Healing in Dogs. **Front Vet Sci**, v. 7, p. 244, 2020.

- ANESINI, C.; PEREZ, C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. **J Ethnopharmacol**, v. 39, n. 2, p. 119-128, Jun 1993.
- ANNAN, K.; HOUGHTON, P. J. Two novel lupane triterpenoids from *Paullinia pinnata* L. with fibroblast stimulatory activity. **J Pharm Pharmacol**, v. 62, n. 5, p. 663-668, mai. 2010.
- ANQUEZ-TRAXLER, C. The legal and regulatory framework of herbal medicinal products in the European Union: a focus on the traditional herbal medicines category. **Drug Information Journal**, v. 45, p. 15–23, 2011.
- ANTONELLI, A. *et al.* **State of the World's Plants and Fungi**. 2020. Tese de Doutorado. Royal Botanic Gardens (Kew); Sfumato Foundation.
- ARAGÃO-NETO, A. C. *et al.* Combined therapy using low level laser and chitosan-policaju hydrogel for wound healing. **Int J Biol Macromol**, v. 95, p. 268-272, fev. 2017.
- ARAUJO JUNIOR, F.A. *et al.* Efeito do óleo de copaíba nas aminotransferases de ratos submetidos à isquemia e reperfusão hepática com e sem pré-condicionamento isquêmico. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 93-99, 2005.
- ARAÚJO, C.B.S.; RANGEL, O. Associação Brasileira de Farmacêuticos. In: **Fatos e Personagens da História da Medicina e da Farmácia no Brasil**, vol. 2. Rio de Janeiro: Revista Continente Editorial Ltda., p. 253-259, 1979.
- ARAÚJO, M.; LONGO P. *In vitro* antibacterial activity of *Origanum vulgare* (oregano) essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains. **Arq Inst Biol.**, v. 83, p. 1-7. 2016.
- ARAÚJO, S. A. C. *et al.* Avaliação in vitro da atividade citotóxica de drogas antivirais em fibroblastos caprinos. **Ciência Animal**. v.18, p.25-31, 2008.
- ARO, A. A. *et al.* Arrabidaea chica extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. **Injury**, v. 44, n. 7, p. 884-892, jul. 2013.
- ARRUDA, C. *et al.* Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus—A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1-20, 2019.
- ARULPRAKASH, K. *et al.* Efficacy of *Ageratum conyzoides* on tissue repair and collagen formation in rats. **Clin Exp Dermatol**, v. 37, n. 4, p. 418-424, jun. 2012.
- ASHRAF S.M.; RATHINASAMY K. Antibacterial and anticancer activity of the purified cashew nut shell liquid: implications in cancer chemotherapy and wound healing. **Natural Product Research**, v. 32, n. 23, p. 2856-2860, 2018.
- ATANASOV, A. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural product: a review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582–1614, 2015.

AUGUSTINE, R. *et al.* Electrospun polyvinyl alcohol membranes incorporated with green synthesized silver nanoparticles for wound dressing applications. **J Mater Sci Mater Med**, 29, n. 11, p. 163, nov. 2018.

Farmácia Viva de Betim é usada como exemplo a nível nacional. **O Tempo**. Betim/MG, 28 jan. 2022. O tempo Betim/Pioneirismo. Disponível em: <https://www.otempo.com.br/o-tempo-betim/farmacia-viva-de-betim-e-usada-como-exemplo-a-nivel-nacional-1.2603727>. Acesso em: 14 mar. 2022.

BADILLA, B.; MORA, G.; POVEDA, L. J. Anti-inflammatory activity of aqueous extracts of five Costa Rican medicinal plants in Sprague-Dawley rats. **Rev Biol Trop**, 47, n. 4, p. 723-727, dez. 1999.

BALBINO, C.; PEREIRA, L; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 41, n. 1, p. 27-41, 2005.

BALDISSERA, M. *et al.* Toxic effect of essential oils (*Copaifera* spp) in the treatment of mice experimentally infected with *Trypanosoma evansi*. **Biomed Prev. Nutr.**, v. 4, n. 2, p. 319-324, 2014.

BANDARANAYAKE W. Quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs. In: **Modern Phytomedicine. Turning Medicinal Plants into Drugs**. Ahmad, I.; Aqil, F.; Owais M. (eds). Weinheim: Wiley-VCH GmbH & Co., p. 25-57, 2006.

BARBOSA, P. C. S. *et al.* Influence of abiotic factors on the chemical composition of copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne): soil composition, seasonality and diameter at breast height. **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo, v. 23, n. 10, p. 1823-1833, 2012.

BASILE, A. C. *et al.* Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian copaifera. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 22, n. 1, p. 101-109, 1988.

BAUER, A. W. *et al.* Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **Am J Clin Pathol**, 45, n. 4, p. 493-496, abr. 1966.

BAUTISTA-HERNÁNDEZ, L. A. *et al.* Fibroblasts: The Unknown Sentinels Eliciting Immune Responses Against Microorganisms. **Eur J Microbiol Immunol (Bp)**, v. 7, n. 3, p. 151-157, 2017.

BAYAT, S. *et al.* Bromelain-loaded chitosan nanofibers prepared by electrospinning method for burn wound healing in animal models. **Life Sci**, v. 229, p. 57-66, 15 jul. 2019.

BECKER, G. *et al.* Copaiba oleoresin has topical antinociceptive activity in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 250, mar. 2019.

BELLETTI N. *et al.* Evaluation of the antimicrobial activity of citrus essences on *Saccharomyces cerevisiae*. **J. Agric. Food Chem**, v.52, n. 23, p. 6932-6938, 2004.

BETIM. Prefeitura Municipal de Betim. Disponível em: http://www.betim.mg.gov.br/prefeitura_

de_betim/secretarias/saude/gabinete_operacional/atencao_basico/39123%3B51474%3B0724340201%3B0%3B0.asp. Acesso em: julho de 2020.

BETIM. Prefeitura Municipal de Betim. Secretaria Municipal de Saúde. **Protocolo de enfermagem para orientação da prescrição de medicamentos fitoterápicos no município de Betim**. Betim, p.16, 2012.

BEZERRA DOS SANTOS, A. T.; *et al.* Organic extracts from *Indigofera suffruticosa* leaves have antimicrobial and synergic actions with erythromycin against *Staphylococcus aureus*. **Front Microbiol**, v. 6, p. 13, 2015.

BHATIA, S. K.; YETTER, A. B. Correlation of visual in vitro cytotoxicity ratings of biomaterials with quantitative in vitro cell viability measurements. **Cell Biol Toxicol**, v. 24, n. 4, p. 315-319, ago. 2008.

BHOIR, S. S.; VISHWAPATHI, V.; SINGH, K. K. Antipsoriatic potential of *Annona squamosa* seed oil: An in vitro and in vivo evaluation. **Phytomedicine**, v. 54, p. 265-277, fev. 2019.

BIAVATTI, M. W. *et al.* Análise de óleos-resinas de copaíba: contribuição para o seu controle de qualidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 230-235, 2006.

BIESKI, I. G. *et al.* Ethnobotanical study of medicinal plants by population of Valley of Juruena Region, Legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 173, p. 383-423, 2015.

BLAINSKI, A. *et al.* Antibacterial activity of *Limonium brasiliense* (Baicuru) against multidrug-resistant bacteria using a statistical mixture design. **J Ethnopharmacol**, v. 198, p. 313-323, fev. 2017.

BODEKER, C. *et al.* **WHO Global Atlas of Traditional, Complementary and Alternative Medicine**. Geneva: World Health Organization, 2005.

BONA, E. *et al.* Comparison of methods for evaluation of antimicrobial activity and determination of minimum inhibitory concentration (mic) of aqueous and ethanol plant extracts. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 81, n. 3, p. 218-225, 2014.

BONAN, R. *et al.* *In vitro* antimicrobial activity of solution blow spun poly (lactic acid)/polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera* sp.) oil. **Material Science & Engineering. C, Materials for Biological Application**, v. 48, p. 372-377, 2015.

BRANDÃO, M. G. *et al.* Useful Brazilian plants listed in the field books of the French naturalist Auguste de Saint-Hilaire (1779-1853). **J Ethnopharmacol**, v. 143, n. 2, p. 488-500, 2012.

BRANDAO, M. G. *et al.* Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the Official Pharmacopoeia. **J Ethnopharmacol**, v. 120, n. 2, p. 141-148, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 212, de 11 de setembro de 1981.** Brasília: Ministério da Saúde, 1981.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais.** Brasília: Ministério da Saúde, 1982.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução 196, de 10 de outubro de 1996.** Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução CIPLAN n.º 8, de 8 de março de 1988.** Brasília: Ministério da Saúde, 1988.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 31/SVS, de 6 de abril de 1994.** Brasília: Secretaria de Vigilância Sanitária, 1994.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 6/SVS, de 31 de janeiro de 1995.** Brasília: Secretaria de Vigilância Sanitária, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 665 de 1998.** Brasília: Ministério da Saúde, 1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 3.916, de 30 de outubro de 1998.** Aprova a Política Nacional de Medicamentos, 1998b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 17 de 2000.** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC nº 48, de 16 de março de 2004.** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n.º 338, de 06 de maio de 2004.** Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL. **Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006.** Dispõe sobre a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.** Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos: Departamento de Assistência Farmacêutica. DAF/SCTIE/MS, 2009.

BRASIL. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 886, 20 de abril de 2010.** Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 14 de 2010**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b.

BRASIL. **Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília: Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde, 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011.

BRASIL. **Plantas de Interesse ao SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 26, de 2014**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Brasília: Ministério de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso**. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 2015.

BRASIL. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 327, de 2019**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 463, de 2021**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2ª edição, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**, Ministério da Saúde, 2022.

BRAUN, L. *et al.* Perceptions, use and attitudes of pharmacy customers on complementary medicines and pharmacy practice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n. 38, p. 10-38, 2010.

BRITO, K. K. G. *et al.* Feridas crônicas: Abordagem da enfermagem na produção científica da pós-graduação. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v.7, n. 2, p. 414-421, 2013.

- BRITO, M. V. H. *et al.* Efeito do óleo de copaíba na composição da urina de ratos. **Rev. Para. Med.**, v. 16, n. 1, p. 29-33, 2002.
- BRITO, M. *et al.* A. Efeito do óleo de copaíba no comportamento de ratos. **Rev. Para. Med.**, v. 13, n. 1, p. 34-7, 1999b.
- BRITO, M.; OLIVEIRA, R.; REIS, J. Estudo macroscópico do estômago de ratos após administração do óleo de Copaíba. **Rev. Para. Med.**, v. 14, n. 3, p. 29-33, 2000.
- BRITO, M.V.H. *et al.* Aspectos microscópicos do fígado de ratos após administração do óleo de copaíba. **Acta Cir Bras.**, v. 15, n. 2, 2000.
- BRITO, N. M. B. *et al.* Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos gr. **Rev. para. med**, v. 13, n. 1, p. 12-17, 1999b.
- BRITO, N. *et al.* The effect of copaiba balsam on Walker 256 carcinoma inoculated into the vagina and uterine cervix of female rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 25, n. 2, p. 176-180, 2010.
- BROUGHTON, G.; JANIS, J.; ATTINGER, C. The basic science of wound healing. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 117, n. 7 suppl., p. 12S – 34S. 2006.
- BURTON R. **Viagem de Canoa de Sabará ao Oceano Atlântico**. Belo Horizonte: Itatiaia; São Paulo: EDUSP; 1976.
- BURTON R. **Viagem do Rio de Janeiro a Morro Velho**. Belo Horizonte: Itatiaia; São Paulo: EDUSP; 1976.
- BUSSMANN, R. W. *et al.* Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. **J Ethnopharmacol**, v. 132, n. 1, p. 101-108, 2010.
- BUSSMANN, R. W. *et al.* Astonishing diversity-the medicinal plant markets of Bogotá, Colombia. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 14, n. 1, p. 43, 2018.
- CALAPAI, G. European legislation on herbal medicines: a look into the future. **Drug Safety Journal**, v. 31, p. 428–431, 2008.
- CALIXTO, J. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, 2019.
- CAMARGO, E.E.S. **Avaliação dos programas de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, visando subsidiar a sua reorientação no Sistema Único de Saúde**. [Tese]. Doutorado em Ciências Farmacêuticas – Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, SP, 2010.

- CAMARGO-RICALDE, S. L. Description, distribution, anatomy, chemical composition and uses of *Mimosa tenuiflora* (Fabaceae-Mimosoideae) in Mexico. **Rev Biol Trop**, 48, n. 4, p. 939-954, dez. 2000.
- CAMPONOGARA, C. *et al.* Casearia decandra leaves present anti-inflammatory efficacy in a skin inflammation model in mice. **J Ethnopharmacol**, v. 249, 1º mar. 2020.
- CAMPORESE, A. *et al.* Screening of anti-bacterial activity of medicinal plants from Belize (Central America). **J Ethnopharmacol**, v. 87, n. 1, p. 103-107, jul. 2003.
- CAMPOS, A.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 20, p. 51-58, 2007.
- CANO, J. H.; VOLPATO, G. Herbal mixtures in the traditional medicine of eastern Cuba. **J Ethnopharmacol**, v. 90, n. 2-3, p. 293-316, fev. 2004.
- CÁRDENAS, G. *et al.* Chitosan composite films. Biomedical applications. **J Mater Sci Mater Med**, v. 19, n. 6, p. 2397-2405, jun. 2008.
- CARVALHO, A.A.T. *et al.* Atividade antimicrobiana *in vitro* de extratos hidroalcoólicos de *Psidium guajava* L. sobre bactérias gram-negativas. **Acta Farm Bonaerense** v. 21, n. 4, p. 255-258, 2002.
- CARVALHO, J.C. *et al.* Topical antiinflammatory and analgesic activities of *Copaifera duckei* Dwyer. **Phytother Res.**, v.19, 946-950, 2005.
- CASCON, V.; GILBERT, B. Characterization of the chemical composition of oleoresins of *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera duckei* Dwyer and *Copaifera multijuga* Hayne. **Phytochemistr.**, v. 55, p. 773-778, 2000.
- CHAH, K. F. *et al.* Antibacterial and wound healing properties of methanolic extracts of some Nigerian medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v.104, n. 1-2, p. 164-167, 8 mar. 2006.
- CHANDRASEKARAN, M.; VENKATESALU, V. Antibacterial and antifungal activity of *Syzygium jambolanum* seeds. **J Ethnopharmacol**, v. 91, n. 1, p. 105-108, 2004.
- CHARIANDY, C. M. *et al.* Screening of medicinal plants from Trinidad and Tobago for antimicrobial and insecticidal properties. **J Ethnopharmacol**, v. 64, n. 3, p. 265-270, mar. 1999.
- CHEN, F.; AL-AHMAD, H.; JOYCE, B.; ZHAO, N.; KÖLLNER, T.G.; DEGENHARDT, J.; STEWART, C.N. JR. Within-plant distribution and emission of sesquiterpenes from *Copaifera officinalis*. *Plant Physiol Biochem.*, v. 47, p.1017-23. 2009.
- CHERNOVIZ, P.L.N. **A Grande Farmacopeia Brasileira**. Formulário e Guia médico. Vol. 1-2. 19a Edição. Belo Horizonte: Ed. Itatiaia, 1996.
- CHINCHILLA-CARMONA, M. *et al.* Anti-leishmanial activity in plants from a Biological Reserve of Costa Rica. **Rev Biol Trop**, v. 62, n. 3, p. 1229-1240, set. 2014.

- CHOI, J. *et al.* Effect of herbal mixture composed of *Alchemilla vulgaris* and *Mimosa* on wound healing process. **Biomed Pharmacother**, v.106, p. 326-332, out. 2018.
- CLARK, R. A. F. Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations I. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 13, n. 5, p. 701-725, 1985.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, 30th edition**. Wayne/Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test, Approved Standard-Tenth Edition**. Wayne/PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- COELHO, J. M. *et al.* Effects of silver sulfadiazine, ipê roxo (*tabebuia avellanadae*) extract and barbatimão (*stryphnodendron adstringens*) extract on cutaneous wound healing in rats. **Rev Col Bras Cir**, v.37, n. 1, p. 45-51, fev. 2010.
- CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE. **Relatório Final da 8ª Conferência Nacional de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 1986.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Parecer n.º 04/92**. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1992.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DO BRASIL. **Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil**. Online. 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 14 de março de 2022.
- CORIOLOANO, M. C. *et al.* *Parkia pendula* seed lectin: potential use to treat cutaneous wounds in healthy and immunocompromised mice. **Appl Biochem Biotechnol**, 172, n. 5, p. 2682-2693, mar. 2014.
- CORREA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Vol. 1-6. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, IBDF, 1984.
- CORREIA, A. F. *et al.* Amazonian plant crude extract screening for activity against multidrug-resistant bacteria. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 12, p. 369-380, 2008.
- CORTEZ DE SÁ, J. *et al.* Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2015.
- COSTA, C. *et al.* Estudo preliminar da compatibilidade biológica do cimento de óxido de zinco e copaíba: avaliação histológica de implantes subcutâneos em ratos. **Rev. Fac. Odontol. P. Alegre**, v. 37, n. 1, p. 24-6, 1996.
- COWAN, M. M. Plant products as antimicrobial agents. **Clin Microbiol Rev**, 12, n. 4, p. 564-582, out. 1999.

CUSTÓDIO, D. L.; VEIGA-JUNIOR, V. F. True and common balsams. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 22, n. 6, p. 1372-1383, 2012.

DA MATA, N. D. *et al.* The participation of Wajãpi women from the State of Amapá (Brazil) in the traditional use of medicinal plants--a case study. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 8, n. 48, 2012.

DA SILVA, A. G. *et al.* Application of the essential oil from copaiba (*Copaifera langsdorfi* Desf.) for acne vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Altern Med Rev**, v. 17, n. 1, p. 69-75, 2012.

DA SILVA, I. F. *et al.* Evaluation of acute toxicity, antibacterial activity, and mode of action of the hydroethanolic extract of *Piper umbellatum* L. **J Ethnopharmacol**, v. 151, n. 1, p. 137-143, 2014.

DA SILVEIRA VASCONCELOS, M. *et al.* Anti-inflammatory and wound healing potential of cashew apple juice (*Anacardium occidentale* L.) in mice. **Exp Biol Med (Maywood)**, 240, n. 12, p. 1648-1655, dez. 2015.

DAFERERA, D.; ZIOGAS, B.; POLISSIOU, M. A eficácia dos óleos essenciais de plantas no crescimento de *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. e *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. **Proteção de Cultivos**, v. 22, p. 39-44. 2003.

DAS, G. *et al.* Investigation of antioxidant, antibacterial, antidiabetic, and cytotoxicity potential of silver nanoparticles synthesized using the outer peel extract of *Ananas comosus* (L.). **PLoS One**, 14, n. 8, p. e0220950, 2019.

DASH, G. K.; MURTHY, P. N. Studies on Wound Healing Activity of *Heliotropium indicum* Linn. Leaves on Rats. **ISRN Pharmacol**, p. 847980, 2011.

DATAPLANT - Banco de Dados e Amostras de Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas da UFMG. Disponível em: <<http://www.dataplant.org.br/v3-novaversao-block/#/>>. Acesso em 05 nov 2020.

DE ALBUQUERQUE, K. C. *et al.* Brazilian Amazon Traditional Medicine and the Treatment of Difficult to Heal Leishmaniasis Wounds with *Copaifera*. **Evid Based Complement Alternat Med**, p. 8350320, 2017.

DE ARMAS, E. *et al.* Efficacy of *Rhizophora mangle* aqueous bark extract (RMABE) in the treatment of aphthous ulcers: a pilot study. **Curr Med Res Opin**, v. 21, n. 11, p. 1711-1715, nov. 2005.

DE BARROS MACHADO, T. *et al.* Brazilian phytopharmaceuticals--evaluation against hospital bacteria. **Phytother Res**, v. 19, n. 6, p. 519-525, jun. 2005.

DE LIMA SILVA, J. J. *et al.* Effects of *Copaifera langsdorffii* Desf. on ischemia-reperfusion of randomized skin flaps in rats. **Aesthetic Plast Surg**, v. 33, n. 1, p. 104-109, jan. 2009.

DE MENDONÇA ROCHA, P. M. *et al.* Synergistic antibacterial activity of the essential oil of *aguaribay* (*Schinus molle* L.). **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 12023-12036, 12 out. 2012.

- DE MOURA ESTEVÃO, L. *et al.* Neoangiogenesis of skin flaps in rats treated with copaiba oil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 44, p. 406-412, 2009.
- DE SANTANA, B. F.; VOEKS, R. A.; FUNCH, L. S. Ethnomedicinal survey of a maroon community in Brazil's Atlantic tropical forest. **J Ethnopharmacol**, v. 181, p. 37-49, 2 abr. 2016.
- DE SOUZA FEITOSA LIMA, I. M. *et al.* Schinus terebinthifolia leaf lectin (SteLL) has anti-infective action and modulates the response of Staphylococcus aureus-infected macrophages. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2019.
- DE SOUZA, G. C. *et al.* Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 90, n. 1, p. 135-143, 2004.
- DE TOLEDO, C. E. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic activities of medicinal plants of the Brazilian cerrado, using Brazilian cachaça as extractor liquid. **J Ethnopharmacol**, v. 133, n. 2, p. 420-425, jan. 2011.
- DEBBARMA, M.; PALA, N.; KUMAR, M.; BUSSMANN, R. Traditional knowledge of medicinal plants in tribes of Tripura in Northeast, India. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 14, n. 4, p. 156–168, 2017.
- DEGANI, A.L.G.; CASS, Q.B.; VIEIRA, E.P.C. Cromatografia: um breve ensaio, **Química Nova na Escola**, n. 7, p. 21-25, 1998
- DEUSCHLE, R. A. N. *et al.* Fracionamento do extrato diclorometânico de Senecio desiderabilis Vellozo e avaliação da atividade antimicrobiana. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 220-223, 2007.
- DHAMA, K. *et al.* Medicinal and Therapeutic Potential of Herbs and Plant Metabolites / Extracts Countering Viral Pathogens - Current Knowledge and Future Prospects. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 3, p. 236-263, mar. 2018.
- DI MARTINO, O. *et al.* Hibiscus syriacus Extract from an Established Cell Culture Stimulates Skin Wound Healing. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.
- DONATO-TRANCOSO, A. *et al.* Seed oil of Joannesia princeps improves cutaneous wound closure in experimental mice. **Acta Histochem**, v.116, n. 7, p. 1169-1177, set. 2014.
- DOS SANTOS, A. *et al.* Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, p. 277-281, 2008.
- DUCKE, A. **As Leguminosas da Amazônia Brasileira**. Ministério da Agricultura: Rio de Janeiro, p. 56, 1939.
- DUQUE, A. P. *et al.* In vivo wound healing activity of gels containing Cecropia pachystachya leaves. **J Pharm Pharmacol.**, v. 68, n. 1, p. 128-138, jan, 2016.

- DURANT-ARCHIBOLD, A. A.; SANTANA, A. I.; GUPTA, M. P. Ethnomedical uses and pharmacological activities of most prevalent species of genus *Piper* in Panama: A review. **J Ethnopharmacol**, v. 217, p. 63-82, 10 mai. 2018.
- DURODOLA, J. I. Antibacterial property of crude extracts from a herbal wound healing remedy-*Ageratum conyzoides*, L. **Planta Med**, v. 32, n. 4, p. 388-390, dez. 1977.
- DUTTA, S.; BHATTACHARYYA, D. Enzymatic, antimicrobial and toxicity studies of the aqueous extract of *Ananas comosus* (pineapple) crown leaf. **J Ethnopharmacol**, v. 150, n. 2, p. 451-457, 25 nov. 2013.
- ESSIEN, E. E. *et al.* *Senna occidentalis* (L.) Link and *Senna hirsuta* (L.) H. S. Irwin & Barneby: constituents of fruit essential oils and antimicrobial activity. **Nat Prod Res**, v. 33, n. 11, p. 1637-1640, jun. 2019.
- ESTEVÃO, L. *et al.* Efeitos da administração tópica de pomada de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em retalhos cutâneos viabilidade de ratos. **Acta Cir Bras.**, v. 28, n. 12, p. 863-9, 2013.
- EURIDES, D. *et al.* Aspectos morfológicos, morfométricos e histológicos da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*). **Vet Notícias.**, v. 4, n. 1, p. 77-82, 1998.
- FAGUNDES, N.C.; OLIVEIRA, G.L.; SOUZA, B.G. Etnobotânica de plantas medicinais utilizadas no distrito de Vista Alegre, Claro dos Poções – Minas Gerais. **Revista Fitos**, v. 11, n. 1, p. 62-80, jan. 2017.
- FARIAS, D. F. *et al.* Antibacterial, antioxidant, and anticholinesterase activities of plant seed extracts from Brazilian semiarid region. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.
- FERNANDES, T. G. *et al.* In vitro synergistic effect of *Psidium guineense* (Swartz) in combination with antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Scientific World Journal**, v. 2012, p. 158237, 2012.
- FERNANDEZ, O. *et al.* Efficacy of *Rhizophora mangle* aqueous bark extract in the healing of open surgical wounds. **Fitoterapia**, v. 73, n. 7-8, p. 564-568, dez. 2002.
- FERREIRA RODRIGUES SARQUIS, R. D. S. *et al.* The Use of Medicinal Plants in the Riverside Community of the Mazagão River in the Brazilian Amazon, Amapá, Brazil: Ethnobotanical and Ethnopharmacological Studies. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2019, 2019.
- FIGUEREDO, C.; GURGEL, I.; GURGEL JUNIOR, G. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **J Physis: Revista de Saúde Coletiva**, p. 381-400, 2014.
- FLORA DO BRASIL 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em: 28 de agosto de 2019.

- FRANÇA, F.; LAGO, E. L.; MARSDEN, P. D. Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 29, n. 3, p. 229-232, Mai-Jun. 1996.
- FRANCESCATO, L. N. *et al.* Atividade antimicrobiana de *Senecio heterotrichius* DC. (Asteraceae). **J Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 239-245, 2007.
- FREITAS, A. L. *et al.* The use of medicinal plants in venous ulcers: a systematic review with meta-analysis. **Int Wound J**, v. 14, n. 6, p. 1019-1024, dez. 2017.
- FREITAS, A. M. *et al.* Antiviral activity-guided fractionation from *Araucaria angustifolia* leaves extract. **J Ethnopharmacol**, v.126, n. 3, p. 512-517, dez., 2009.
- FUJISHIMA, M. A. T. *et al.* Chemical profiling of *Curatella americana* Linn leaves by UPLC-HRMS and its wound healing activity in mice. **PLoS One**, v. 15, n. 1, p. e0225514, 2020.
- GABBIANI, G.; RAYAN, G. B.; MAJNO, G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and possible role in wound contraction. **Experientia**, v. 27, n. 5 p. 549-550, 1970.
- GARDNER, G. **Viagem ao Interior do Brasil**. Belo Horizonte: Itatiaia. São Paulo: EDUSP, 1975.
- GAZONI, V. F. *et al.* Assessment of toxicity and differential antimicrobial activity of methanol extract of rhizome of *Simaba ferruginea* A. St.-Hil. and its isolate canthin-6-one. **J Ethnopharmacol**, v. 223, p. 122-134, 15 set. 2018.
- GELATTI, L. C. *et al.* Phenotypic, molecular and antimicrobial susceptibility assessment in isolates from chronic ulcers of cured leprosy patients: a case study in Southern Brazil. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 404-408, 2014.
- GELMINI, F. *et al.* GC-MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from *Copaifera langsdorffii* Desf. and a preliminary in vivo evaluation of its antipsoriatic effect. **Int J Pharm**, v. 440, n. 2, p. 170-178, jan. 2013.
- GETIE, M. *et al.* Evaluation of the anti-microbial and anti-inflammatory activities of the medicinal plants *Dodonaea viscosa*, *Rumex nervosus* and *Rumex abyssinicus*. **Fitoterapia**, v. 74, n. 1-2, p. 139-143, fev. 2003.
- GIFFONI DE CARVALHO, J. T. *et al.* Hydroethanolic stem bark extracts of *Stryphnodendron adstringens* impair M1 macrophages and promote M2 polarization. **J Ethnopharmacol**, v. 254, p. 112684, mai. 2020.
- GIOVANNINI, P.; HOWES, M. R. Medicinal plants used to treat snakebite in Central America: Review and assessment of scientific evidence. **J Ethnopharmacol**, v. 199, p. 240-256, mar. 2017.
- GIRÃO, M.; RODRIGUES, A. **Diagnóstico situacional de programas estaduais e municipais de fitoterapia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

GOES, A. M. *et al.* Viabilidade celular de nanofibras de polímeros biodegradáveis e seus nanocompósitos com argila montmorilonita. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 22, n. 1, p. 34-40, 2012.

GOLEZAR, S. Ananas comosus Effect on Perineal Pain and Wound Healing After Episiotomy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. **Iran Red Crescent Med J**, v. 18, n. 3, p. e21019, mar. 2016.

GOMES, B.A. **Plantas medicinais do Brasil**. Brasiliensia Documenta. São Paulo: EDUSP, 1972.

GOMES, N. *et al.* Antinociceptive activity of Amazonian Copaiba oils. **J Ethnopharmacol.**, v. 109, p. 486-492, 2007.

GOMES, N.M. *et al.* Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of fractions obtained from *Copaifera multijuga* Hayne. **J. Ethnopharmacol.**, v.128, n.1, p.177-183, 2010.

GÓMEZ-BETANCUR, I.; BENJUMEA, D. Traditional use of the genus Renealmia and Renealmia alpinia (Rottb.) Maas (Zingiberaceae)-a review in the treatment of snakebites. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, p. S574-S582, 2014.

GONCALVES, E.S. *et al.* 'Effects of the oral treatment with *Copaifera multijuga* oil on reproductive performance of male Wistar rats'. **Rev. Bras. Farmacogn**, v. 24, p. 355-362, 2014.

GONÇALVES, R. V. *et al.* Bathysa cuspidata extract modulates the morphological reorganization of the scar tissue and accelerates skin wound healing in rats: a time-dependent study. **Cells Tissues Organs**, v. 199, n. 4, p. 266-277, 2014.

GOULD, L. *et al.* Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. **J Am Geriatr Soc.**, v. 63, n. 3, p.427-438, 2015.

GREY, J. E.; ENOCH, S.; HARDING, K.G. ABC of wound healing: venous and arterial leg ulcers. **BmJ**, v. 332, n. Suppl S4, 2006.

GUERRA-BOONE, L. *et al.* Chemical compositions and antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils from Magnolia grandiflora, Chrysactinia mexicana, and Schinus molle found in northeast Mexico. **Nat Prod Commun**, v. 8, n. 1, p. 135-138, jan. 2013.

GUIMARÃES, A. L. *et al.* Antimicrobial Activity of Copaiba (*Copaifera officinalis*) and Pracaxi (*Pentaclethra maculoba*) Oils against Staphylococcus Aureus: Importance in Compounding for Wound Care. **Int J Pharm Compd**, v. 20, n. 1, p. 58-62, jan. 2016.

GUIMARÃES, J.; MEDEIROS, J.; VIEIRA, L. Programa fitoterápico farmácia viva no SUS-Betim, Minas Gerais-MG. **Saúde Pública para Debate**, v. 36, p. 41-47, 2006.

GUNDIDZA, M. Antimicrobial activity of essential oil from Schinus molle Linn. **Cent Afr J Med**, v. 39, n. 11, p. 231-234, nov. 1993.

GURGEL, T. C.; CARVALHO, W. S. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antibióticos. *Latin American Journal of Pharmacy*, n. 27, v. 1, p. 118-123, 2008.

GUSHIKEN, L. F. S. *et al.* Skin wound healing potential and mechanisms of the hydroalcoholic extract of leaves and oleoresin of *Copaifera langsdorffii* Desf. Kuntze in Rats. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2017, 2017.

GUTIÉRREZ, Y. *et al.* Chemodiversity Associated with Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Piper aduncum var. ossanum. **Chem Biodivers**, v. 13, n. 12, p. 1715-1719, dez. 2016.

HAMED AL BIMANI, B. M.; HOSSAIN, M. A. A new antimicrobial compound from the leaves of *Dodonaea viscosa* for infectious diseases. **Bioact Mater**, v. 5, n. 3, p. 602-610, set. 2020.

HAMMER, M. L.; JOHNS, E. A. Tapping an Amazônian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará (Brazil). **J Ethnopharmacol**, v. 40, n. 1, p. 53-75, set. 1993.

HEINRICH, M. *et al.* Local uses of *Aristolochia* species and content of nephrotoxic aristolochic acid 1 and 2--a global assessment based on bibliographic sources. **J Ethnopharmacol**, v.125, n. 1, p. 108-144, ago. 2009.

HEINRICH, M. *et al.* Ethnobotany and ethnopharmacology--interdisciplinary links with the historical sciences. **J Ethnopharmacol**, v. 107, n. 2, p. 157-160, set. 2006.

HERMAN, A.; HERMAN, A. Herbal Products in Postsurgical Wound Healing – incision, Excision and Dead Space Wound Models. **Plant Med.**, v. 86, n. 11, p. 732-748, 2020.

HERRERO-JÁUREGUI, C. *et al.* Chemical variability of *Copaifera reticulata* Ducke oleoresin. **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 4, p. 674-85, 2011.

HOOD, J. R.; WILKINSON, J. M.; CAVANAGH, H. M. A. Evaluation of Common Antibacterial Screening Methods Utilized in Essential Oil Research. **Journal of Essential Oil Research**, 15, n. 6, p. 428-433, 2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). 2020. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/betim/panorama>. Acesso em 18 de setembro de 2020.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. “**Biological evaluation of medical devices**” – **Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods**”. 3rd ed. ISO 10993-5, 2009.

ISAAC, C.; LADEIRA, P.; RÉGO, F.; ALDUNATE, J. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, 89, n. 3-4, p. 125-131, 2010.

JENICEK, M. Clinical case reports and case series research in evaluating surgery. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 14, n. 9, p. RA133-43, 2008.

- JORGE, M. P. *et al.* Evaluation of wound healing properties of *Arrabidaea chica* Verlot extract. **J Ethnopharmacol**, v.118, n. 3, p. 361-366, ago. 2008.
- JÜTTE, R. *et al.* Herbal medicinal products – Evidence and tradition from a historical perspective. **J. Ethnopharmacol**, n. 207, p. 220-225, jul. 2017.
- KARAMAN, I. *et al.* Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L. **Journal of Ethnopharmacology**. vol. 85, n. 2–3, p. 231-235, 2003.
- KASSAM, N. A. *et al.* Spectrum and antibiogram of bacteria isolated from patients presenting with infected wounds in a Tertiary Hospital, northern Tanzania. **BMC Res Notes**, v. 10, n. 1, p. 757, 2017.
- KHURRAM, M. *et al.* Antibacterial activities of *Dodonaea viscosa* using contact bioautography technique. **Molecules**, v.14, n. 3, p. 1332-1341, mar. 2009.
- KHURRAM, M. *et al.* Rapid Bioassay-Guided Isolation of Antibacterial Clerodane Type Diterpenoid from *Dodonaea viscosa* (L.) Jaeq. **Int J Mol Sci**, v.16, n. 9, p. 20290-20307, 2015.
- KLOUCEK, P. *et al.* Antibacterial screening of some Peruvian medicinal plants used in Callería District. **J Ethnopharmacol**, v. 99, n. 2, p. 309-312, jun. 2005.
- KOKANE, D. D. *et al.* Evaluation of wound healing activity of root of *Mimosa pudica*. **J Ethnopharmacol**, v. 124, n. 2, p. 311-315, jul. 2009.
- LADEJO, O. W. *et al.* A comparative study of the wound healing properties of honey and *Ageratum conyzoides*. **Afr J Med Med Sci**, v. 32, n. 2, p. 193-196, jun. 2003.
- LAMMOGLIA-ORDIALES, L. *et al.* A randomised comparative trial on the use of a hydrogel with tepescohuite extract (*Mimosa tenuiflora* cortex extract-2G) in the treatment of venous leg ulcers. **Int Wound J**, v. 9, n. 4, p. 412-418, ago. 2012.
- LANS, C. *et al.* Medicinal and ethnoveterinary remedies of hunters in Trinidad. **BMC Complement Altern Med**, v. 1, p. 10, 2001.
- LAS HERAS, K. *et al.* Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. **J Control Release**, v.10, n. 328, p. 532-550, 2020.
- Le COINTE, P. **Amazônia Brasileira III. Árvores e plantas úteis, indígenas e aclimatadas**. 2ª Ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Recife, Bahia, Pará, Porto Alegre: Companhia Editora Nacional, 1947.
- LEANDRO, L. *et al.* Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera* spp.) oleoresins. **Molecules**, v. 17, n. 4, p. 3866-3889, 2012.
- LEITE, S. N.; SCHOR, N. **Além da medicação: a contribuição da fitoterapia para a saúde pública**. 2000. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.
- LEITE, S. P.; VIEIRA, J. R. *et al.* Antimicrobial Activity of *Indigofera suffruticosa*. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 3, n. 2, p. 261-265, jun. 2006.

- LENTZ, D. L. *et al.* Antimicrobial properties of Honduran medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v.63, n. 3, p. 253-263, dez. 1998.
- LEONTI, M., 2011. The future is written: impact of scripts on the cognition, selection, knowledge and transmission of medicinal plant use and its implications for ethnobotany and ethnopharmacology. **J. Ethnopharmacol.**, v.134, n. 3, p. 542–555, abr. 2011.
- LÉVI-STRAUSS, C. The use of wild plants in tropical South America. **Econ Bot** n. 6, p. 252–270, 1952.
- LIEW, P. M.; YONG, Y. K. Stachytarpheta jamaicensis (L.) Vahl: From Traditional Usage to Pharmacological Evidence. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2016, 2016.
- LIMA, C. S. *et al.* Pre-clinical validation of a vaginal cream containing copaiba oil (reproductive toxicology study). **Phytomedicine**, v.18, n. 12, p. 1013-1023, 2011.
- LIMA, E. M.; FERNANDO, L. M.; FELIX, L. P.; DE OLIVEIRA FILHO, A. A. *et al.* First complete NMR data and theoretical study of an antimicrobial formylated dihydrochalcone from Psidium guineense Sw. **Nat Prod Res**, p. 1-5, jun. 2020a.
- LIMA, M.C.F.; SILVA, L.S.; VEIGA JR, V.F.; WIEDEMANN, L. S. M. Quantificação do β -cariofileno e óxido de cariofileno para o controle de qualidade dos óleos de copaíba (*Copaifera multijuga* Hayne). *Brazilian Journal of Development.*, v. 6, p. 608-623. 2020b.
- LIMA, L.R.; ANDRADE, F.K.; ALVES, D.R.; DE MORAIS, S.M.; VIEIRA, R.S. Anti-acetylcholinesterase and toxicity against Artemia salina of chitosan microparticles loaded with essential oils of Cymbopogon flexuosus, Pelargonium x ssp and Copaifera officinalis. *Int J Biol Macromol.*, v. 15; n.167, p. 1361-1370, 2021.
- LOPES, G. C. *et al.* Influence of extracts of Stryphnodendron polyphyllum Mart. and Stryphnodendron obovatum Benth. on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. **J Ethnopharmacol**, v.99, n. 2, p. 265-272, jun. 2005.
- LORDANI, T. V. *et al.* Effect of a topical formulation containing Calophyllum brasiliense Camb. extract on cutaneous wound healing in rats. **Nat Prod Res**, v. 29, n. 10, p. 953-957, 2015.
- LOZOYA, X. *et al.* Experimental evaluation of mimosa tenuiflora (willd.) poir. (Tepescohuite) I. Screening of the antimicrobial properties of bark extracts. **Arch Invest Med (Mex)**, v. 20, n. 1, p. 87-93, jan. 1989.
- LUNGA, P. K. *et al.* A new antimicrobial and radical-scavenging glycoside from Paullinia pinnata var. cameroonensis. **Nat Prod Res**, v.29, n. 18, p. 1688-1694, 2015.
- LUNGA, P. K. *et al.* Antimicrobial steroidal saponin and oleanane-type triterpenoid saponins from Paullinia pinnata. **BMC Complement Altern Med**, v.14, p. 369, out. 2014.

- LUSTOSA, A. *et al.* In Situ Synthesis of Silver Nanoparticles in a Hydrogel of Carboxymethyl Cellulose with Phthalated-Cashew Gum as a Promising Antibacterial and Healing Agent. **Int J Mol Sci**, v.18, n. 11, nov., 2017.
- MACAÚBAS-SILVA, C. *et al.* Araçain, a tyrosol derivative and other phytochemicals from *Psidium guineense* Sw. **Nat Prod Res**, p. 1-5, out. 2019.
- MACÊDO, M. F.F. *et al.* Fabaceae medicinal flora with therapeutic potential in Savanna areas in the Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n.6, p. 738-750, nov. 2018.
- MACÊDO, S. K. S. *et al.* Phytochemical identification and quantification of quercetin in *Triplaris gardneriana* wedd. leaves by HPLC-DAD with evaluation of antibacterial activity. **Nat Prod Res**, p. 1-6, nov. 2019.
- MACIEL, E.A.F.; CARVALHO, D.V.; BORGES, E.L.; SELME, S.M.; GUIMARÃES, G.L.. Prevalence of wounds in hospitalized patients in large hospital. **Rev Enferm UFPI**, [S. l.], v. 3, n. 3, 2014.
- MAGALHÃES, W. L. E.; THÁ, E.L.; LEME, D. M. Método de determinação de concentrações não citotóxicas para avaliação da capacidade protetora da lignina contra danos ao DNA. Colombo, PR: Embrapa. P.3. Comunicado técnico, 427, 2018.
- MAHMOUDI, M.; GOULD, L. Opportunities and Challenges of the Management of Chronic Wounds: A Multidisciplinary Viewpoint. **Chronic Wound Care Management and Research**, v. 7, p. 27-36, 2006.
- MANGABEIRA DA SILVA, J. J. *et al.* Reliable Methods for Analyses of Volatile Compounds of *Copaifera* Oleoresins Combining Headspace and Gas Chromatography. **Chem Biodivers**, v. 17, n. 1, p. e1900440. 2020.
- MARCHIORO, N. *et al.* Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba natural/comercial contra cepas padrão. **Journal Health NPEPS**, v. 3, n. 2, p. 527-539, 2018.
- MARTINI, C. *et al.* Comparative analysis of the effects of *Copaifera multijuga* oil-resin and nitrofurazona in the cutaneous wound healing process. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 43, n. 6, p. 445-451, 2016.
- MARTIUS, C.F.P. **Natureza, doenças, medicina e remédios dos índios brasileiros**. Série 5ª. São Paulo, Rio de Janeiro, Recife, Porto Alegre: Companhia Editora Nacional, 1939.
- MASSON, D. *et al.* Antimicrobial activity of copaíba (*Copaifera langsdorffii*) oleoresin on bacteria of clinical significance in cutaneous wounds. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, supl. 1, p. 664–669, 2013.
- MATSUCHITA, H.; MATSUCHITA, A. A contextualização da fitoterapia na saúde pública. **Uniciências**, v. 19, n. 1, p. 86-92, 2015.

- MELCHOR, G.; ARMENTEROS, M.; FERNÁNDEZ, O.; LINARES, E. *et al.* Antibacterial activity of Rhizophora mangle bark. **Fitoterapia**, v. 72, n. 6, p. 689-691, 2001.
- MELO E SILVA, F.; DE PAULA, J. E.; ESPINDOLA, L. S. Evaluation of the antifungal potential of Brazilian Cerrado medicinal plants. **Mycoses**, v. 52, n. 6, p. 511-517, 2009.
- MENDONÇA, D.; ONOFRE, S. Atividade antimicrobiana do óleo-resina produzido pela copaíba – *Copaifera multijuga* Hayne (Leguminosae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 2B, p. 577-581, 2009.
- MICHEL, A. F. *et al.* Evaluation of anti-inflammatory, antiangiogenic and antiproliferative activities of Arrabidaea chica crude extracts. **J Ethnopharmacol**, v. 165, p. 29-38, 2015.
- MOLANDER, M. *et al.* Investigation of skin permeation, ex vivo inhibition of venom-induced tissue destruction, and wound healing of African plants used against snakebites. **J Ethnopharmacol**, v. 165, p. 1-8, 2015.
- MONZOTE, L. *et al.* Essential Oil from Piper aduncum: Chemical Analysis, Antimicrobial Assessment, and Literature Review. **Medicines (Basel)**, v. 4, n. 3, jul. 2017.
- MOREIRA, A. **Espectroscopia NIR, CG-EM e quimiometria para o controle de qualidade do óleo de copaíba (Copaifera spp.)**. Tese de Doutorado (Programa de Pós-graduação em Tecnologias Química e Biológica). Brasília: Universidade de Brasília, 2018.
- MORIKAWA, T. *et al.* Collagen Synthesis-Promoting Effects of Andiroba Oil and its Limonoid Constituents in Normal Human Dermal Fibroblasts. **J Oleo Sci**, v. 67, n. 10, p. 1271-1277, 2018.
- MOTHANA, R. A. *et al.* Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities and phytochemical screening of some yemeni medicinal plants. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 7, n. 3, p. 323-330, 2010.
- MUHS, A. *et al.* Virulence Inhibitors from Brazilian Peppertree Block Quorum Sensing and Abate Dermonecrosis in Skin Infection Models. **Sci Rep**, v. 7, p. 42275, fev. 2017.
- MUKHERJEE, P. **Quality control of herbal drugs: an approach to evaluation of botanicals**. New Delhi: Business Horizons Publishers, 2002.
- MUMMED, B. *et al.* In Vitro Antibacterial Activity of Selected Medicinal Plants in the Traditional Treatment of Skin and Wound Infections in Eastern Ethiopia. **Biomed Res Int**, v. 2018, 2018.
- MURAD, M. H., SULTAN, S., HAFFAR, S., BAZERBACHI, F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. **BMJ evidence-based medicine**, v. 23, n. 2, p. 60–63. 2018.

- MURAKAMI, C. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Chromolaena laevigata* during flowering and fruiting stages. **Chem Biodivers.**, v. 10, n. 4, p. 621-627, 2013.
- MUSTOE, T.; O'SHAUGHNESSY, K.; KLOETERS, O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. **Plast Reconstr Surg**, v. 117, n. 7S, p. 35S-41S, 2006.
- MUSTOE, T. *et al.* Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by TGF β . **Science**, v. 231, p. 1333-1336, 1987.
- NAYAK, B. S. *Cecropia peltata* L.(Cecropiaceae) has wound-healing potential: a preclinical study in a Sprague Dawley rat model. **Int J Low Extrem Wounds**, v. 5, n. 1, p. 20-26, 2006.
- NAYAK, B. S. *et al.* Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* L. Leaf for its wound healing activity using three wound models. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2011, 2011.
- NAYAK, B. S. *et al.* Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models. **J Med Food**, v. 13, n. 5, p. 1141-1146, out. 2010.
- NAYAK, B. S. *et al.* Evaluation of wound healing activity of *Lantana camara* L. - a preclinical study. **Phytother Res**, v. 23, n. 2, p. 241-245, 2009.
- NELSON, E.A.; BELL-SYER, S.E. Compression for preventing recurrence of venous ulcers: review. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 9, 2014.
- NGUYEN, A.; SOULIKA, A. The Dynamics of the Skin's Immune System. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 8, p. 1811, 2019.
- NOCCHI, S. R. *et al.* Antiviral Activity of Crude Hydroethanolic Extract from *Schinus terebinthifolia* against Herpes simplex Virus Type 1. **Planta Med**, v. 83, n. 6, p. 509-518, abr. 2017.
- NOGUEIRA, G.M. *et al.* Bovine pericardium coated with biopolymeric films as an alternative to prevent calcification: In vitro calcification and cytotoxicity results. **Materials Science and Engineering: C**, v. 30, n. 4, p. 575-582, 2010.
- NOGUEIRA, G. *et al.* Quality of life of patients with chronic venous ulcers and socio demographic factors. **Wounds**, v. 24, n. 10, p. 289-92, 2012.
- NUNAN, R.; HARDING, K.G.; MARTIN P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. **Dis Model Mech**, v. 7, p. 1205-1213, 2014.
- OLADEJO, O. W. *et al.* A comparative study of the wound healing properties of honey and *Ageratum conyzoides*. **Afr J Med Med Sci**, v. 32, n. 2, p. 193-196, jun. 2003.

- OLIVEIRA, A. *et al.* Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. **J Acta Paulista de Enfermagem**. v.32, p. 194-20, 2019.
- OLIVEIRA, B.; CASTRO, J.; GRANJEIRO, J. Panorama epidemiológico e clínico de pacientes com feridas crônicas tratados em ambulatório. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 21, n. 5, p. 612-617, 2013.
- OLIVEIRA, R. C. B. d. *et al.* Prevalence and characteristics of lesions in elderly people living in the community. **Rev Esc Enferm USP**, v. 49, p. 51-57, 2015.
- ORDESI, P. *et al.* Therapeutic efficacy of bromelain in impacted third molar surgery: a randomized controlled clinical study. **Quintessence Int**, v. 45, n. 8, p. 679-684, set. 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DAE SAÚDE (OMS). **The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges**. Geneva: WHO, 2011.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Traditional medicine strategy: 2014-2023**. Geneva: WHO, 2013.
- ORJALA, J. *et al.* Five new prenylated p-hydroxybenzoic acid derivatives with antimicrobial and molluscicidal activity from *Piper aduncum* leaves. **Planta Med**, v. 59, n. 6, p. 546-551, 1993.
- OTERO, R. *et al.* Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part III: neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. **J Ethnopharmacol**, v. 73, n. 1-2, p. 233-241, nov. 2000.
- PACHECO, N. R. *et al.* *Cecropia pachystachya*: a species with expressive in vivo topical anti-inflammatory and in vitro antioxidant effects. **Biomed Res Int.**, v. 2014, 2014.
- PAIVA L. *et al.* Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. **Vascul Pharmacol**, v. 39, p. 303-307, 2002a.
- PAIVA, L. *et al.* Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. **Phytother Res.**, v. 16, n. 8, p. 737-739, 2002b.
- PAIVA, L. *et al.* Protective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin against acetic acid-induced colitis in rats. **J Ethnopharm.**, v. 93, p. 51-56, 2004.
- PAIVA, L. *et al.* Gastroprotective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin on experimental gastric ulcer models in rats. **J Ethnopharm.**, v. 62, p. 73-78, 1998.
- PALACIOS, C. *et al.* Cicatricial, antibacterial and antimycotic effects of tepescohuite in experimental animals. **Rev Invest Clin**, v. 43, n. 3, p. 205-210, 1991.
- PARENTE, R.; OLIVEIRA, M.; CELESTE, R.K. Relatos e série de casos na era da medicina baseada em evidência. **Bras. J. Video-Sur.**, v. 3, n. 2, p. 067-070, 2010.

PECKOLT, T.; PECKOLT, G. **História das Plantas Mediciniais e Úteis do Brasil**. 1. ed. Belo Horizonte: Fino Traço; 2016.

PELLENZ, N. L. *et al.* Analysis of In Vitro Cyto- and Genotoxicity of Barbatimão Extract on Human Keratinocytes and Fibroblasts. **Biomed Res Int**, p. 1942451, 2018.

PENIDO, A. *et al.* Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern Brazil. **Acta Amazonica.**, v. 46, n. 4, p. 345-354, 2016.

PENNA, C. *et al.* Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. **J Ethnopharmacol**, v. 77, n. 1, p. 37-40, 2001.

PETROVSKA, B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, n. 11, p. 1-5, 2012.

PFEIFER BARBOSA, A. L. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic effects of the *Copaifera reticulata* oleoresin and its main diterpene acids. **J Ethnopharmacol**, v. 233, p. 94-100, 2019.

PIERI, F.; MUSSI, M.; MOREIRA, M. Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, n. 4, p. 465-472, 2009.

PIERI, F. Antimicrobial profile screening of two oils of *Copaifera* genus. **Arq. Bras. Med. Veter. e Zootec.**, v. 64, n. 1, p. 241–244, 2012.

PIERI, F. *et al.* Antimicrobial activity of *Copaifera langsdorffii* oil and evaluation of its most bioactive fraction against bacteria of dog's dental plaque. **Pak. Vet. J.**, v. 34, n. 2, p. 165–169, 2014.

PIERPAOLI, E. *et al.* Supplementation with tocotrienols from *Bixa orellana* improves the in vivo efficacy of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a mouse model of infected wound. **Phytomedicine**, v. 36, p. 50-53, dez. 2017.

PINTO, S. C. *et al.* *Stryphnodendron adstringens*: Clarifying Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Planta Med**, v. 81, n. 12-13, p. 1090-1096, 2015.

PIRES, A. L. R. *et al.* Flexible, dense and porous chitosan and alginate membranes containing the standardized extract of *Arrabidaea chica* Verlot for the treatment of skin lesions. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 112, p. 110869, 2020.

PIRZADA, A. J. *et al.* Antifungal activity of *Dodonaea viscosa* Jacq extract on pathogenic fungi isolated from superficial skin infection. **Pak J Pharm Sci**, v. 23, n. 3, p. 337-340, 2010.

PISO, G. **História Natural do Brasil Ilustrada**. Tradução Prof. Alexandre Correia. Rio de Janeiro: Companhia Editora Nacional, 1948.

POGUE, J.M. *et al.* Revisiting "older" antimicrobials in the era of multidrug resistance. **Pharmacotherapy**, v. 231, n. 9, p. 912-921, mar. 2011.

POHL, J.E. **Viagem ao Interior do Brasil**. Belo Horizonte: Itatiaia; São Paulo: EDUSP, 1976.

PONTES, D. *et al.* Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. **Rev Col Bras Cir**, v. 47, 2020.

PORTER, S. The role of the fibroblast in wound contraction and healing. **Wounds UK**, v. 1, n. 3, p. 33-40, 2007.

PRAKOSO, Y. A.; SETIYO RINI, C.; WIRJAATMADJA, R. Efficacy of Aloe vera, Ananas comosus, and Sansevieria masoniana Cream on the Skin Wound Infected with MRSA. **Adv Pharmacol Sci**, v. 2018, 2018.

PREFEITURA DE BETIM. Prefeitura Municipal de Betim. **Prefeitura de Betim**, Betim/MG, 2019. Disponível em: http://www.betim.mg.gov.br/prefeitura_de_betim/secretarias/saude/gabinete_operacional/atencao_basico/39123%3B51474%3B0724340201%3B0%3B0.asp. Acesso em: julho de 2019.

PREFEITURA DE BETIM. Secretaria Municipal de Saúde. **Prefeitura de Betim**, Betim/MG, 2022. Disponível em: <https://www.betim.mg.gov.br/portal/secretarias/24/secretaria-municipal-de-saude/>. Acesso em: 14 mar. 2022.

PREFEITURA DE BETIM. **Protocolo de enfermagem para orientação da prescrição de medicamentos fitoterápicos no município de Betim**. Betim: Secretaria Municipal de Saúde, 2012.

PREFEITURA DE BETIM. **Protocolo de prescrição farmacêutica em fitoterapia**. Betim: Secretaria Municipal de Saúde, 2017.

PUNTES SÁNCHEZ, J. *et al.* Prevention of vascular ulcers and diabetic foot. Non-randomized open clinical evaluation on the effectiveness of "Mepentol Leche". **Rev Enferm**, v. 29, n. 10, p. 25-30, 2006.

PURCARO, G; TRANCHIDA, P. Q.; MONDELLO, L. Comprehensive Gas Chromatography Methodologies for the Analysis of Lipids. *In*: Holčapek, M; Byrdwell, Wm. C. **Handbook of Advanced Chromatography/Mass Spectrometry Techniques**, AOCS Press, 2017, p. 407-444.

RAHAYU, P.; AGUSTINA, L.; TJANDRAWINATA, R. R. Tacorin, an extract from Ananas comosus stem, stimulates wound healing by modulating the expression of tumor necrosis factor α , transforming growth factor β and matrix metalloproteinase 2. **FEBS Open Bio**, v. 7, n. 7, p. 1017-1025, jul. 2017.

RAJAN, J. P. *et al.* Trace elements content in the selected medicinal plants traditionally used for curing skin diseases by the natives of Mizoram, India. **Asian Pac J Trop Med**, v. 7, s1, p. S410-414, 2014.

- RAMOS, M. **Desenvolvimento de microcápsulas contendo a fração volátil de copaíba por spray-drying: estudo de estabilidade e avaliação farmacológica.** Dissertação de Mestrado. (Programa de Ciências Farmacêuticas). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2006.
- REDDY, J. S.; RAO, P. R.; REDDY, M. S. Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats. **J Ethnopharmacol**, v. 79, n. 2, p. 249-251, fev. 2002.
- REIS, C. M. A. Fitoterapia no sistema único de saúde: revisão de literatura. Conselho Regional de Medicina Veterinária. **Revista VeZ em Minas**, n. 121, p. 41-47, abr. 2014.
- RIBEIRO NETO, J. A. *et al.* Using the plants of Brazilian Cerrado for wound healing: From traditional use to scientific approach. **Journal of ethnopharmacology**, v. 260, out. 2020.
- RIBEIRO, D. A. *et al.* Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 155, n. 3, p. 1522-1533, 2014.
- RIBEIRO, V. *et al.* Use of spinning band distillation equipment for fractionation of volatile compounds of *Copaifera* oleoresins for developing a validated gas chromatographic method and evaluating antimicrobial activity. **Biomedical chromatography: BMC**, v. 33, n. 2, p. e4412, 2019.
- RICARDO, L. *et al.* Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 219, p. 319–336, 2018.
- RITTER, R. A. *et al.* Ethnoveterinary knowledge and practices at Colares Island, Pará state, eastern Amazon, Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 144, n. 2, p. 346-352, 2012.
- RIVERA-ARCE, E. *et al.* Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. **J Ethnopharmacol**, v. 109, n. 3, p. 523-528, 2007.
- ROBSON, M. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. **Surg Clin North Am**, v. 77, n. 3, p. 637-650, 1997.
- ROBSON, M.; BARBUL, A. Guidelines for the best care of chronic wounds. **Wound Repair Regen**, v. 14, n. 6, p. 647-648, 2006.
- ROBSON, M.; STEED, D.; FRANZ, M. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. **Curr Probl Surg.**, v. 38, n. 2, p. 73-94, 2001.
- RODRIGUES, R. **A flora da Amazônia.** Belém: Ed. Cejup, 1989.

RODRÍGUEZ, S. *et al.* Crecimiento bacteriano en la úlcera del pie diabético previo al uso de Heberprot-P. Bacterial growth in diabetic foot ulcer prior to Heberprot-P.

Revista Cubana de Medicina Militar, v. 43, n. 2, p. 169-175, 2014.

ROERSCH, C. M. Piper umbellatum L.: a comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. **J Ethnopharmacol**, v. 131, n. 3, p. 522-537, 2010.

ROJAS, A. *et al.* Screening for antimicrobial activity of crude drug extracts and pure natural products from Mexican medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v. 35, n. 3, p. 275-283, 1992.

ROJAS, J. J. *et al.* Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: a possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. **BMC Complement Altern Med**, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2006.

ROUMY, V. *et al.* In vitro Antimicrobial Activity of Traditional Plant Used in Mestizo Shamanism from the Peruvian Amazon in Case of Infectious Diseases. **Pharmacogn Mag**, v. 11, n. Suppl 4, p. S625-633, 2015.

ROWAN, A. D. *et al.* Debridement of experimental full-thickness skin burns of rats with enzyme fractions derived from pineapple stem. **Burns**, v. 16, n. 4, p. 243-246, ago. 1990.

SAELEE, C.; THONGRAKARD, V.; TENCOMNAO, T. Effects of Thai medicinal herb extracts with anti-psoriatic activity on the expression on NF- κ B signaling biomarkers in HaCaT keratinocytes. **Molecules**, v. 16, n. 5, p. 3908-3932, mai. 2011.

SAINT-HILAIRE, A. **Plantas Usuais dos Brasileiros**. Belo Horizonte: Fino Traço, 2014.

SALOME, G.; FERREIRA, L. Qualidade de vida em pacientes com úlcera venosa em terapia compressiva por bota de Unna. **Rev Bras Cir Plást.**, v. 27, n. 3, p. 466-71, 2012.

SAMOISY, A. K.; MAHOMOODALLY, M. F. Ethnopharmacological analysis of medicinal plants used against non-communicable diseases in Rodrigues Island, Indian Ocean. **J Ethnopharmacol**, v. 173, p. 20-38, set. 2015.

SANTI-GADELHA, T. *et al.* Purification and biological effects of Araucaria angustifolia (Araucariaceae) seed lectin. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 350, n. 4, p. 1050-1055, dez. 2006.

SANTOS, R. L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

SANTOS-JÚNIOR, Luciano *et al.* Effects of the essential oil of Alpinia zerumbet (Pers.) BL Burt & RM Sm. on healing and tissue repair after partial Achilles tenotomy in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 32, p. 449-458, 2017.

- SARANDY, M. *et al.* Effect of Topical Administration of Fractions and Isolated Molecules from Plant Extracts on Skin Wound Healing: A Systematic Review of Murine Experimental Models. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 25, 2016.
- SCHMIDT, C. *et al.* Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. **J Ethnopharmacol**, v. 122, n. 3, p. 523-532, abr. 2009.
- SHANLEY, P.; ROSA, N.A. Conhecimento em Erosão: Um Invetário Etnobotânico na Fronteira de Exploração da Amazônia Oriental. **Boletim do Museu Paraense Emilio Goeldi**. Série Ciências Naturais, v. 1, n. 1, p. 147-171, jan-abr, 2005a.
- SHANLEY, P.; MEDINA G. (Ed.) **Frutíferas e Plantas Úteis na Vida Amazônica**. Belém: Centro internacional para pesquisa florestal (CIFOR), 2005b.
- SHARMA, J. *et al.* Ethnomedicinal plants used to treat skin diseases by Tharu community of district Udham Singh Nagar, Uttarakhand, India. **J Ethnopharmacol**, v. 158, p. 140-206, 2014.
- SHIVAPRASAD, H. V. *et al.* Cysteine proteases from the Asclepiadaceae plants latex exhibited thrombin and plasmin like activities. **J Thromb Thrombolysis**, v. 28, n. 3, p. 304-308, out. 2009.
- SIGAUD, J.F.X. **Do Clima e das Doenças do Brasil ou estatística médica deste império**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2009.
- SILVA, A. L.; JORGE, T.; ALPINA, B. Ethnobotany of riverine populations from the Rio Negro, Amazonia (Brazil). **Journal of Ethnobiology**, v. 27, n. 1, p. 46-72, 2007.
- SILVA, A.F.; SANTOS, A. P. ; RABELO, M. F. R. Identificação botânica das plantas medicinais. **INFORME AGROPECUÁRIO (BELO HORIZONTE)**, v. 31, p. 13-19, 2010.
- SILVA, C. E. *et al.* Effect of *Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) and *Orbignya phalerata* (Babassu) in colonic healing in rats. **Rev Col Bras Cir.**, v. 42, n. 6, p. 399-406, 2015.
- SILVA, D. M.; MOCELIN, K. R. O Cuidado de Enfermagem Ao Cliente Portador de Feridas Sob a Ótica Do Cuidado Transcultural. **Nursing**, v. 105, n. 9, p. 81–88, fev. 2007.
- SILVA, L. A. *et al.* *Stryphnodendron adstringens* extract associated with the hooves trimming surgical procedure for the treatment of bovine digital dermatitis. **Trop Anim Health Prod**, v. 45, n. 5, p. 1177-1181, 2013b.
- SILVA, T.F.; OLIVEIRA, A.B. Plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira: uma revisão. **Revista Fitos**, v. 10 n. 3, p. 339-363, Fev. 2016.
- SILVA, W. F., Jr. *et al.* Combination of extracts from *Aristolochia cymbifera* with streptomycin as a potential antibacterial drug. **Springerplus**, v. 2, n. 1, p. 430, 2013a.

- SIMÕES, C.A. *et al.* Antibacterial activity of copaiba oil gel on dental biofilm. **Open Dent. J.**, v. 10, p. 188-95, 2016.
- SINGH, M. *et al.* Antimicrobial activity of some important *Adiantum* species used traditionally in indigenous systems of medicine. **J Ethnopharmacol**, v. 115, n. 2, p. 327-329, 2008.
- SKOOG, D.; HOLLER F; NIEMAN, E. **Princípios de Análise Instrumental**. 5^a ed. São Paulo: Ed, Bookman, 2002.
- SOSA, S. *et al.* Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. **J Ethnopharmacol**, v. 81, n. 2, p. 211-215, 2002.
- SOUSA, G. S. Tratado descritivo do Brasil em 1587. 5. ed. São Paulo: Cia. Editora Nacional, 1987.
- SOUZA DOS SANTOS, B. *et al.* Anti-staphylococcal activity of *Syagrus coronata* essential oil: Biofilm eradication and in vivo action on *Galleria mellonella* infection model. **Microb Pathog**, 131, p. 150-157, 2019.
- SOUZA-BARBOSA, P. *et al.* Phytochemical fingerprints of copaiba oils (*Copaifera multijuga* Hayne) determined by multivariate analysis. **Chemistry and Biodiversity**, v. 10, n. 7, p. 1350-60, 2013.
- SOUZA-MOREIRA, T. M.; QUEIROZ-FERNANDES, G. M.; PIETRO, R. *Stryphnodendron* Species Known as "Barbatimão": A Comprehensive Report. **Molecules**, v. 23, n. 4, 2018.
- SPAŁEK, K.; SPIELVOGEL, I.; PROĆKÓW, M.; PROĆKÓW, J. Historical ethnopharmacology of the herbalists from Krummhübel in the Sudety Mountains (seventeenth to nineteenth century), Silesia. **J Ethnobiol Ethnomed**. n. 15, v. 1, p. 24, mai, 2019.
- SPIX, J.B; MARTIUS, C.F.P. **Viagem pelo Brasil (1817-1820)**. Vol 1-3. Belo Horizonte: Itatiaia. São Paulo: EDUSP, 1981.
- SUNDERAM, V. *et al.* *In-vitro* antimicrobial and anticancer properties of green synthesized gold nanoparticles using *Anacardium occidentale* leaves extract. **Saudi J Biol Sci.**, v. 26, n. 3, p. 455-459, mar. 2019.
- TANG, H. *et al.* Triterpenoid acids isolated from *Schinus terebinthifolia* fruits reduce *Staphylococcus aureus* virulence and abate dermonecrosis. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, mai. 2020.
- TANUS-RANGEL, E. *et al.* Topical and systemic anti-inflammatory effects of *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (Alismataceae). **J Med Food**, v. 13, n. 5, p. 1161-1166, out. 2010.
- TAZIMA, M.; VICENTE, Y.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 41, n. 3, p. 259-264, 2008.

- TEIXEIRA, F. B. *et al.* Copaiba oil-resin (*Copaifera reticulata* Ducke) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. **BMC Complement Altern Med**, v. 17, n. 1, p. 313, 2017.
- TEKWU, E. M.; PIEME, A. C.; BENG, V. P. Investigations of antimicrobial activity of some Cameroonian medicinal plant extracts against bacteria and yeast with gastrointestinal relevance. **J Ethnopharmacol**, v. 142, n. 1, p. 265-273, 2012.
- TEPLICKI, E. *et al.* The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. **Wounds**, v. 30, n. 9, p. 263-268, 2018.
- TOBIN, D. Introduction to skin aging. **J. Tissue Viab.**, v. 26, p. 37-46, 2017.
- TOBOUTI, P. *et al.* Antimicrobial activity of copaiba oil: A review and a call for further research. **Biomed Pharmacother.**, v. 94, p. 93-99, 2017.
- TORRES, C. A. *et al.* In vitro antioxidant, antilipoxygenase and antimicrobial activities of extracts from seven climbing plants belonging to the Bignoniaceae. **J Integr Med**, v. 16, n. 4, p. 255-262, 2018.
- TROLEZI, R. *et al.* Stryphnodendron adstringens and purified tannin on *Pythium insidiosum*: in vitro and in vivo studies. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v. 16, n. 1, p. 7, 2017.
- TRUITI MDA, C. *et al.* In vitro antibacterial activity of a 7-O-beta-D-glucopyranosyl-nutanocoumarin from *Chaptalia nutans* (Asteraceae). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 2, p. 283-286, 2003.
- VALENCIA-GÓMEZ, L. E. *et al.* Chitosan/*Mimosa tenuiflora* films as potential cellular patch for skin regeneration. **Int J Biol Macromol**, v. 93, p. 1217-1225, 2016.
- VAN ANDEL, T. *et al.* The Medicinal Plant Trade in Suriname. **Ethnobotany Research and Applications**, v. 5, p. 351–372, 2007.
- VASCONCELOS, K.; ROCHA, V.; BANDEIRA, M. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana de um cimento odontológico à base de óleo-resina de *Copaifera multijuga* Hayne. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, p. 733-738, 2008.
- VÁSQUEZ, J. *et al.* Snakebites and ethnobotany in the Eastern region of Antioquia, Colombia--the traditional use of plants. **J Ethnopharmacol**, v. 146, n. 2, p. 449-455, 2013.
- VEIGA JR, V.; PINTO, A. Gênero *Copaifera* L. **Quím. Nova**, v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002.
- VEIGA JR, V. *et al.* Phytochemical and antioedematogenic studies of commercial copaiba oils available in Brazil. **Phytother Res.**, v. 15, n. 6, p. 476-480, 2001.
- VEIGA JR, V. *et al.* The inhibition of paw oedema formation caused by the oil of *Copaifera multijuga* Hayne and its fractions. **J Pharm Pharmacol**, v. 58, n. 10, p. 1405-1410, 2006.

VEIGA JR. V.; PINTO, A.; MACIEL, M. Plantas medicinais: Cura segura? **Quim. Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

VEIGA JR. *et al.* Controle de autenticidade de óleos de copaíba comerciais por cromatografia gasosa de alta resolução. **Química Nova** [online], v. 20, n. 6, p. 612-615, 1997.

VEIGA JUNIOR, V. *et al.* Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne--a comparative study. **J Ethnopharmacol**, v. 112, n. 2, p. 248-254, 2007.

VELLOZO, J.M.C. **Florae Fluminensis, seu Descriptionum Plantarum Praefectura**. Flumine Januario, Apud Machado & C.: Rio de Janeiro, 1881.

VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOL, J. V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. **J Int Med Res.**, v. 37, n. 5, p. 1528-1542, 2009.

VICENTINI, C.B. *et al.* Gonorrhoea, a current disease with ancient roots: from the remedies of the past to future perspectives, **Le Infezioni in Medicina**, n. 27, v. 2, 212-221, jun. 2019.

VIEIRA, R. *et al.* Influência do óleo de *Copaifera langsdorffii* no reparo de ferida cirúrgica em presença de corpo estranho. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 8, p. 358-366, 2008.

VIOLANTE, I. M. P. *et al.* Cytotoxicity and antibacterial activity of scutellarein and carajurone-enriched fraction obtained from the hydroethanolic extract of the leaves of *Fridericia chica* (Bonpl.) L.G. Lohmann. **Nat Prod Res**, p. 1-7, 2020.

VIOLANTE, I. M. *et al.* Antimicrobial activity of some medicinal plants from the cerrado of the centralwestern region of Brazil. **Braz J Microbiol**, v. 43, n. 4, p. 1302-1308, 2012.

VOUKENG, I. K.; BENG, V. P.; KUETE, V. Antibacterial activity of six medicinal Cameroonian plants against Gram-positive and Gram-negative multidrug resistant phenotypes. **BMC Complement Altern Med**, v. 16, n. 1, p. 388, out. 2016.

WAGNER, V. P. *et al.* Effects of Copaiba Oil Topical Administration on Oral Wound Healing. **Phytother Res.**, v. 31, n. 8, p. 1283-1288, 2017.

WANZELER, A. M. V. *et al.* Therapeutic effect of andiroba oil (*Carapa guianensis* Aubl.) against oral mucositis: an experimental study in golden Syrian hamsters. **Clin Oral Investig**, v. 22, n. 5, p. 2069-2079, 2018.

WERDIN F.; TENENHAUS M.; RENNEKAMPFF H.O. Chronic wound care. **Lancet**, v. 372, n. 9653, p.1860-1862, 2008.

WERDIN, F. *et al.* Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. **Eplasty**, v. 9, p. 169-179, 2009.

WIED-NEUWIED, M.P. **Viagem ao Brasil**. Belo Horizonte: Itatiaia; São Paulo: Itatiaia: EDUSP, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fortieth World Health Assembly. *In*: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Summary Records of Committees**. Geneva, 1987.

YASOJIMA, E. Effect of copaiba oil on correction of abdominal wall defect treated with the use of polypropylene/polyglycaprone mesh. **Acta Cir. Bras.**, v. 28, n. 2, p. 131-5, 2013.

YUEQIN, Z. *et al.* Isolation of two triterpenoids and a biflavanone with anti-inflammatory activity from *Schinus molle* fruits. **Planta Medica**, v. 69, n. 10, p. 893-898, 2003.

ZIECH, R. *et al.* Antimicrobial activity of copaiba oil (*Copaifera reticulata*) against coagulase positive *Staphylococcus* of canine otitis. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 33, n. 7, p. 909–913, 2013.

ZIPPEL, J.; DETERS, A.; HENSEL, A. Arabinogalactans from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. **J Ethnopharmacol**, v. 124, n. 3, p. 391-396, 2009.

APÊNDICE A

Quadro 2 - Espécies de plantas medicinais com registros históricos no dataplant: uso tradicional para o tratamento de feridas

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
ALISMATACEAE <i>Echinodorus floribundus</i> (Seub.) Seub/ Erva do brejo.	Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli/ Chá da campanha	Peckolt T, Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Echinodorus palifolius</i> (Nees & Mart.) J. F. Macbr./ Erva do brejo	Peckolt T	Crônica
ALISMATACEAE <i>Sagittaria rhombifolia</i> Cham./ Erva de pântano	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
AMARANTHACEAE <i>Hebanthe eriantha</i> (Poir.) Pedersen/ Picão	Peckolt T	Ferida/Úlcera
ANACARDIACEAE <i>Anacardium occidentale</i> L. / Acaiaiba	Correa MP, Le Cointe P, Piso	Ferida/Úlcera, Cancerosa
<i>Schinus molle</i> L./ Aguará-ybá-guassú	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi / Aguará-mi-ybá	Correa MP, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
ANNONACEAE <i>Annona acutiflora</i> Mart./ Araticú	Peckolt T	Crônica
<i>Annona cornifolia</i> A.St.-Hil./ Araticum das caatingas	Correa MP	Crônica
<i>Annona dioica</i> A. St.-Hil./ Araticu do campo	Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Annona foetida</i> Mart./ Araticum catinga	Peckolt T, Correa MP	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Annona sericea</i> Dunal/ Araticú	Peckolt T	Crônica
<i>Annona spinescens</i> Mart./ Arachichu-guazú	Peckolt T	Crônica
<i>Annona squamosa</i> L./ Araticûpitâya	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Annona sylvatica</i> A.St.-Hil./ Anones	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Annona vepretorum</i> Mart./ Agouti-treva	Peckolt T	Cancerosa
APOCYNACEAE <i>Asclepias curassavica</i> L./ Algodãozinho do campo	Correa MP	Crônica
<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel / Agoniada	Correa MP, Wied-Neuwied MP	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Himatanthus phagedaenicus</i> (Mart.) Woodson)/ Sebuú-úva	Chernoviz PLN Spix JBV	Ferida/Úlcera, Cancerosa
<i>Lacmellea arborescens</i> (Müll.Arg.) Markgr./ Comaí	Correa MP	Crônica
<i>Marsdenia amylacea</i> (Barb.Rodr.) Malme/ Camacá	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Tabernaemontana laeta</i> Mart./ Café do mato	Correa MP	Ferida/Úlcera

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
ARACEAE <i>Caladium bicolor</i> (Aiton) Vent/ Aninga d'água	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera, Úlcera Gangrenosa
<i>Dracontium asperum</i> K.Koch/ Erva jararaca	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Dracontium polyphyllum</i> L./ Erva de Santa Maria	Le Cointe P	Crônica
<i>Monstera adansonii</i> Schott/ Dragão	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Montrichardia arborescens</i> (L.) Schott/ Aninga	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Montrichardia linifera</i> (Arruda) Schott/ Aninga	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Philodendron bipinnatifidum</i> Schott/ Banana de imbé	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Philodendron hederaceum</i> (Jacq.) Schott/ Imbé	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Philodendron imbe</i> Schott ex Kunth./ Ambé	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Philodendron oblongum</i> (Vell.) Kunth/ Cipó de imbé	Peckolt T	Crônica
<i>Pistia stratiotes</i> L./ Aguapé	Martius CFP	Crônica
<i>Xanthosoma auriculatum</i> Regel/ Flor santa	Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Xanthosoma maximilianii</i> Schott/ Taya-r-uma	Vellozo JMC	Maligna
ARAUCARIACEAE <i>Araucaria angustifolia</i> (Bertol.) Kuntze / Araucária	Martius CFP	Ferida/Úlcera
ARECACEAE <i>Copernicia prunifera</i> (Mill.) H.E. Moore/ Anacheçariri	Chernoviz PLN	Úlcera Sifilítica
<i>Euterpe edulis</i> Mart./ Açai	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc./ Aliculi	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
ARISTOLOCHIACEAE <i>Aristolochia cymbifera</i> Mart. & Zucc. / Ambaia-caá	Sigaud JFX, Peckolt T, Correa MP	Ferida/Úlcera, Cancerosa, Úlcera Gangrenosa, Crônica
<i>Aristolochia floribunda</i> Lem/ Raiz de sol	Peckolt T	Crônica
<i>Aristolochia labiata</i> Willd./ Angelicó	Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Aristolochia trilobata</i> L./ Angelicó	Correa MP, Le Cointe P Chernoviz PLN, Peckolt T	Ferida/Úlcera, Crônica
ASTERACEAE <i>Ageratum conyzoides</i> L./ Azíer francês	Piso G	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Ayapana triplinervis</i> (Vahl) R.M.King & H.Rob./ Aiapana	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Baccharis crispa</i> Spreng./ Cacalia amarga	Correa MP	Crônica
<i>Baccharis vulneraria</i> Baker/ Erva de Santo Antônio	Correa MP	Ferida/Úlcera

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
<i>Bidens pilosa</i> L./ Amor de negro	Chernoviz PLN, Correa MP	Ferida/Úlcera, Cancerosa
<i>Calea pinnatifida</i> (R.Br.) Less./ Arnica	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Pohl./ Erva do fígado	Piso G, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Chromolaena laevigata</i> (Lam.) R.M.King & H.Rob./ Camará	Correa MP	Maligna, Crônica
<i>Clibadium surinamense</i> L./ Conabi	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Jungia floribunda</i> Less./ Arnica	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Senecio brasiliensis</i> (Spreng.) Less./ Catião	Correa MP	Ferida/Úlcera
BIGNONIACEAE		
<i>Arrabidaea chica</i> Bompl. B. Verl./ Caá-piranga	Correa MP	Cancerosa, Crônica
<i>Fridericia chica</i> (Bonpl.) L.G.Lohmann/ Carajuru	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Handroanthus heptaphyllus</i> (Vell.) Mattos/ Ipê contra sarna	Correa MP	Úlcera Sifilítica
<i>Handroanthus serratifolius</i> (Vahl) S.Grose / Cinco folhas	Le Cointe P	Úlcera Sifilítica
<i>Jacaranda brasiliana</i> (Lam.) Pers./ Barbatimão	Sigaud JFX	Ferida/Úlcera
<i>Jacaranda copaia</i> (Aubl.) D.Don/ Bois à piau	Le Cointe P, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Jacaranda glabra</i> (DC.) Bureau & K.Schum./ Estape	Correa MP	Úlcera Sifilítica
<i>Jacaranda puberula</i> Cham./ Carôba	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Martinella obovata</i> (Kunth) Bureau & K.Schum./ Gapuí	Correa MP	Úlcera Sifilítica
BIXACEAE		
<i>Bixa orellana</i> L./ Açafroeira da terra	Pohl JE	Ferida/Úlcera
BORAGINACEAE		
<i>Cordia americana</i> (L.) Gottschling & J.S.Mill./ Guajuvira branca	Correa MP	Ferida/Úlcera, Cancerosa
<i>Cordia oncocalyx</i> Allemão / Louro branco	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Heliotropium elongatum</i> (Lehm.) I.M.Johnst./ Aguarauinhá	Correa MP	Úlcera Sifilítica
<i>Heliotropium indicum</i> L./ Aguaraciunha-açu	Piso G, Chernoviz PLN, Correa MP	Ferida/Úlcera Cancerosa, Crônica
<i>Varronia curassavica</i> Jacq./ Balieira	Correa MP	Maligna
BROMELIACEAE		
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merril./ Abacaxi	Sousa GS	Ferida/Úlcera
BURSERACEAE		
<i>Protium icicariba</i> (DC.) Marchand/ Almecega verdadeira	Correa MP.	Crônica
<i>Protium heptaphyllum</i> March./ Almaciga	Sousa GS, Piso G, Correa MP	Ferida/Úlcera

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
CACTACEAE <i>Brasiliopuntia brasiliensis</i> (Willd) A. Berger/ Figueira	Piso G	Ferida/Úlcera, Úlcera Gangrenosa
<i>Cereus jamacaru</i> D.C./ Cardeiro	Piso G, Correa MP	Ferida/Úlcera, Úlcera Gangrenosa
<i>Hylocereus setaceus</i> (Salm-Dyck) R.Bauer/ Boa noite	Piso G	Ferida/Úlcera
<i>Canna glauca</i> L./ Cana	Piso G, Le Cointe	Úlcera Gangrenosa, Maligna, Crônica
<i>Canna indica</i> L./ Achira	Piso G, Martius CFP, Le Cointe P, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
CANNELACEAE <i>Cinnamodendron axillare</i> (Nees) Endl. ex Walp./ Canela branca	Correa MP	Ferida/Úlcera
CELASTRACEAE <i>Hippocratea volubilis</i> L./ Amendoeira do mato	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Monteverdia obtusifolia</i> (Mart.) Biral / Carne de anta	Correa MP	Cancerosa, Crônica
CHLORANTHACEAE <i>Hedyosmum brasiliense</i> Mart. ex Miq/ Âmbar vegetal	Correa MP	Ferida/Úlcera
CLUSIACEAE <i>Calophyllum brasiliense</i> Cambess./ Galandim	Le Cointe P, Correa MP	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Clusia insignis</i> Mart./ Apuhy	Correa MP	Ferida/Úlcera
COMBRETACEAE <i>Terminalia tanibouca</i> Smith/ Cinzeiro	Correa MP	Ferida/Úlcera
COSTACEAE <i>Costus spiralis</i> (Jacq.) Roscoe/ Caatinga	Correa MP, Peckolt T	Úlcera Sifilítica
CRASSULACEAE <i>Kalanchoe crenata</i> (Andrews) Haw./ Erva da costa	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
CUCURBITACEAE <i>Cayaponia tayuya</i> (Vell.) Cogn. / Ana pinta	Correa MP, Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Wilbrandia hibiscoides</i> Silva Manso/ Abobrinha do mato	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
CYPERACEAE <i>Kyllinga odorata</i> Vahl/ Barba de boi	Piso G	Ferida/Úlcera
DILLENACEAE <i>Curatella americana</i> L./ Caimbé	Saint-Hilaire A, Sigaud JFX, Correa MP, Chernoviz PLN, Burton R	Ferida/Úlcera
<i>Davilla elliptica</i> A. St.-Hil./ Çambaibinha	Sigaud JFX	Ferida/Úlcera
<i>Davilla rugosa</i> Poir. / Çambaibinha	Sigaud JFX, Correa MP	Ferida/Úlcera
EUPHORBIACEAE		

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
<i>Caperonia castaneifolia</i> (L.) A.St.-Hil./ Castanheiro do brejo	Correa MP	Crônica
<i>Croton antisiphiliticus</i> Mart./ Alcanfora	Saint-Hilaire A, Correa MP, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Croton floribundus</i> Spreng./ Capichinguy	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Croton fulvus</i> Mart., <i>Croton campestris</i> A. St.-Hil./ Caruru-mi	Correa MP	Maligna
<i>Croton salutaris</i> Casar./ Cambraia	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Euphorbia hypericifolia</i> L./ Caatiá	Correa MP, Le Cointe P, Chernoviz PLN	Crônica
<i>Euphorbia phosphorea</i> Mart./ Cumanan	Correa MP	Crônica
<i>Euphorbia potentilloides</i> Boiss./ Andorinha	Chernoviz PLN	Crônica
<i>Euphorbia serpens</i> Kunth/ Caá-cambuhy	Correa MP, Le Cointe P	Crônica, Ferida/Úlcera
<i>Joannesia princeps</i> Vell./ Anda	Correa MP	Crônica
<i>Julocroton triqueter</i> (Lam.) Didr. var. <i>triqueter</i> / Morrão de candeia	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Manihot esculenta</i> Crantz/ Aipi	Sousa GS	Ferida/Úlcera
<i>Omphalea diandra</i> L./ Caiaté	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Sapium glandulosum</i> (L.) Morong/ Árvore de leite	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Tragia volubilis</i> L./ Cipó de leite	Correa MP	Ferida/Úlcera
FABACEAE		
<i>Abarema cochliacarpus</i> (Gomes) Barneby & J.W.Grimes/ Abaremotemo	Correa MP, Piso G	Crônica, Ferida/Úlcera Cancerosa, Maligna
<i>Bowdichia nitida</i> Spruce ex Benth./ Sapupira	Correa MP	Crônica
<i>Campsiandra laurifolia</i> Benth./ Acapurana	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Copaifera guianensis</i> Desf. / Copahyba do Pará	Spix JB	Ferida/Úlcera
<i>Copaifera langsdorffii</i> var. <i>grandifolia</i> Benth. / Copaiba	Gardner G	Ferida/Úlcera
<i>Copaifera officinalis</i> (Jacq.) L./ Cabima	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Copaifera reticulata</i> Ducke/ Copahyba marimary	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Indigofera suffruticosa</i> Mill./ Anil	Piso G	Ferida/Úlcera
<i>Libidibia ferrea</i> (Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz/ Ibirá-obi	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Mimosa pudica</i> L./ Caaeó	Le Cointe P	Maligna
<i>Mimosa tenuiflora</i> / Angico	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Parkia nitida</i> Miq./ Arapari branco	Correa MP, Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Parkia panurensis</i> Benth. ex H.C.Hopkins/ Paricá	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Parkia pendula</i> (Willd.) Benth. ex Walp./ Acacia Male	Correa MP	Ferida/Úlcera

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
<i>Pentaclethra macroloba</i> (Willd.) Kuntze/ Paracaxi	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Piptadenia rigida</i> (Benth.) Brenan	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Senna alata</i> (L.) Roxb./ Bajagua	Le Cointe P, Correa MP	Úlcera Sifilítica, Ferida/Úlcera
<i>Senna hirsuta</i> (L.) H.S. Irwin & Barneby / Fedegoso	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Senna latifolia</i> (G.Mey.) H.S.Irwin & Barneby/ Fedegoso do Rio de Janeiro	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link/ Aitera	Saint-Hilaire A, Sousa GS	Ferida/Úlcera
<i>Senna quinqueangulata</i> (Rich.) H.S.Irwin & Barneby/ Fedegoso do Rio de Janeiro	Piso G	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Senna reticulata</i> (Willd.) H.S.Irwin & Barneby / Mata pasto grande	Le Cointe P	Ferida/Úlcera Úlcera Sifilítica
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville/ Barbatimão	Correa MP, Chernoviz PLN, Gomes BA, Le Cointe P	Ferida/Úlcera, Crônica, Cancerosa, Ferida/Úlcera
<i>Stryphnodendron polyphyllum</i> Mart./ Barbatimão	Correa MP	Crônica
<i>Tephrosia cinerea</i> (L.) Pers./ Anil bravo	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Vouacapoua americana</i> Aubl./ Acapu	Correa MP	Crônica
HYPERICACEAE <i>Hypericum brasiliense</i> Choi/ Alecrim brabo	Saint-Hilaire A	Ferida/Úlcera
LAURACEAE <i>Aiouea laevis</i> (Mart.) Kosterm./ Amajouva	Peckolt T	Ferida/ulcera
<i>Cryptocarya citriformis</i> (Vell.) P.L.R.Moraes/ Canela abacate	Peckolt T	Crônica
<i>Nectandra membranacea</i> (Sw.) Griseb./ Anhaibatãa	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
LECYTHIDACEAE <i>Gustavia hexapetala</i> (Aubl.) Sm./ Geniparana	Correa MP	Ferida/Úlcera
LORANTHACEAE <i>Ligaria cuneifolia</i> (Ruiz & Pav.) Tiegh./ Liga grudadeira	Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Psittacanthus robustus</i> (Mart.) Mart./ Erva de passarinho	Peckolt T	Crônica, Ferida/Úlcera
<i>Struthanthus marginatus</i> (Desr.) Blume/ Asesino	Peckolt T	Maligna
MALVACEAE <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam./ Araticum bravo	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Sterculia pruriens</i> (Aubl.) K.Schum./ Capote	Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Waltheria communis</i> A.St.-Hil./ Douradinha	Saint-Hilaire A	Ferida/Úlcera
<i>Waltheria viscosissima</i> A.St.-Hil./ Malva branca	Correa MP	Crônica
MARANTACEAE		

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
<i>Thalia geniculata</i> L. / Angutuguepo-obi	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Goeppertia tuberosa</i> (Vell.) Borchs. & S. Suárez/ Agutiguepo-obi	Piso G	Crônica
MELASTOMATACEAE		
<i>Clidemia hirta</i> (L.) D.Don/ Anhangá-pixiria	Piso G	Crônica
<i>Mouriri guianensis</i> Aubl./ Creoula	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Pleiochiton blepharodes</i> (DC.) Reginato et al./ Anhangapiri	Piso G, Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Pleroma mutabilis</i> (Vell.) Triana./ Cuipeúna	Piso G	Crônica, Ferida/Úlcera
<i>Tibouchina mutabilis</i> (Vell.) Cogn./ Cuipeúna	Correa MP	Ferida/Úlcera
MELIACEAE		
<i>Carapa guianensis</i> Aubl./ Aboridan	Correa MP, Le Cointe P, Chernoviz	Ferida/Úlcera
<i>Cedrela fissilis</i> Vell./ Acajú-catinga	Correa MP	Crônica
<i>Cedrela odorata</i> L./ Acajou	Le Cointe P	Ferida/Úlcera, Crônica, Úlcera Gangrenosa
MENISPERMACEAE		
<i>Cissampelos pareira</i> L./ Abutua	Peckolt T	Ferida/Úlcera
MORACEAE		
<i>Broussonetia tinctoria</i> (L.) Kunth/ Amora branca	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Ficus eximia</i> Schott/ Figueira do mato	Correa MP, Peckolt T	Cancerosa
<i>Ficus gomelleira</i> Kunth & C.D. Bouché/ Cerejeira	Peckolt T	Úlcera Sifilítica
<i>Ficus hirsuta</i> Schott/ Cipó matador	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera, Crônica
MYRISTICACEAE		
<i>Virola bicuhyba</i> (Schott ex Spreng.) Warb. / Becuíba	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Virola sebifera</i> Aubl./ Abacuy-b	Peckolt T	Crônica
<i>Virola surinamensis</i> (Rol. ex Rottb.) Warb./ Andiroba	Le Cointe P	Ferida/Úlcera, Crônica
MYRTACEAE		
<i>Myrcia splendens</i> (Sw.) DC./ Araçá do campo	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Myrciaria tenella</i> (DC.) O. Berg/ Camboimsinho	Piso G	Ferida/Úlcera
<i>Psidium guineense</i> Sw./ Aracá	Piso G	Ferida/Úlcera
NYCTAGINACEAE		
<i>Guapira pernambucensis</i> (Casar.) Lundell/ Buquê do mato	Peckolt T, Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
NYMPHAEACEAE		
<i>Nymphaea amazonum</i> Mart. & Zucc./ Aguapé do Amazonas	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Nymphaea rudgeana</i> G.Mey./ Apé	Correa MP	Ferida/Úlcera

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
OCHNACEAE <i>Ouratea parviflora</i> (A.DC.) Baill./ Batiputá	Correa MP	Ferida/Úlcera
OLACACEAE <i>Ximenia coriacea</i> Engl./ Ameixa	Correa MP	Ferida/Úlcera
ONAGRACEAE <i>Oenothera indecora</i> Cambess./ Minuana	Correa MP	Ferida/Úlcera
OPHIOGLOSSACEAE <i>Botrypus virginianus</i> (L.) Michx/ Língua de víbora do campo	Peckolt T	Ferida/Úlcera
ORCHIDACEAE <i>Cyrtopodium andersonii</i> (Lamb. ex Andrews) R.Br./ Bisturi vegetal	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Cyrtopodium glutiniferum</i> Raddi/ Cana de sapateiro	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
PHYTOLACACEAE <i>Phytolacca thyrsoiflora</i> Fenzl. ex J.A.Schmidt/ Bredo caruru	Peckolt T	Maligna
<i>Trichostigma octandrum</i> (L.) H.Walter/ Cipó de barril	Correa MP	Ferida/Úlcera
PIPERACEAE <i>Piper aduncum</i> L./ Aperta ruão	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Piper umbellatum</i> L./ Aguaxima	Sousa GS, Piso G, Peckolt T	Ferida/Úlcera, Úlcera Sifilítica
PLANTAGINACEAE <i>Bacopa aquatica</i> Aubl./ Bacopá	Correa MP	Ferida/Úlcera
PLUMBAGINACEAE <i>Limonium brasiliense</i> (Boiss.) Kuntze/ Baicuru	Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
POLYGONACEAE <i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx./ Erva de bicho	Piso G.	Maligna, Crônica
<i>Polygonum punctatum</i> Elliott/ Acataia	Correa MP, Peckolt T	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Triplaris gardneriana</i> Wedd./ Pachaú	Peckolt T	Crônica
POLYPODIACEAE <i>Pleopeltis minima</i> (Bory) J.Prado & R.Y.Hirai/ Feto macho do Rio de Janeiro	Peckolt T	Crônica
PORTULACACEAE <i>Portulaca pilosa</i> L./ Alecrim de São José	Correa MP	Ferida/Úlcera
PTERIDACEAE <i>Adiantum caudatum</i> L. var. <i>rhizophorum</i> Wall. ex C.B.Clarke/ Avencão	Piso G	Ferida/Úlcera
RANUNCULACEAE <i>Ranunculus apiifolius</i> Pers./ Aipo chimarrão	Peckolt T	Crônica
<i>Ranunculus flagelliformis</i> Sm./ Botão de ouro	Peckolt T	Cancerosa
RHIZOPHORACEAE		

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
<i>Rhizophora mangle</i> L./ Apareíba	Piso G	Ferida/Úlcera
RUBIACEAE <i>Bathysa cuspidata</i> (A.St.-Hil.) Hook.f. ex K.Schum./ Quina da serra	Peckolt W	Crônica
SALICACEAE <i>Casearia arborea</i> (Rich.) Urb./ Erva de cobra	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Casearia decandra</i> Jacq./ Guassatunga	Correa MP	Ferida/Úlcera
RUBIACEAE <i>Chiococca alba</i> (L.) Hitchc./ Cainca	Saint-Hilaire A, Gardner G, Spix JB	Ferida/Úlcera
<i>Coutarea hexandra</i> (Jacq.) K.Schum./ Amora do mato	Peckolt W	Crônica
<i>Genipa americana</i> L./ Bigrande	Spix JB, Le Cointe P, Correa	Ferida/Úlcera, Maligna
RUTACEAE <i>Ticorea foetida</i> Aubl./ Acapú do igapó	Correa MP	Ferida/Úlcera
SALICACEAE <i>Xylosma prockia</i> (Turcz.) Turcz. / Espina corona	Correa MP	Crônica
SANTALACEAE <i>Acanthosyris spinescens</i> (Mart. & Eichler) Griseb./ Quebracho	Correa MP	Ferida/Úlcera
SAPINDACEAE <i>Paullinia pinnata</i> L./ Arary	Piso G	Ferida/Úlcera
<i>Magonia pubescens</i> A. St.-Hil./ Assa peixe	Gardner G	Ferida/Úlcera
<i>Dodonaea viscosa</i> Jacq./ Chamana	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Magonia pubescens</i> A. St.-Hil./ Assa peixe	Correa MP, Gardner G	Cancerosa, Crônica
SAPOTACEAE <i>Pradosia lactescens</i> (Vell.) Radlk./ Buranhem	Correa MP, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
SIMAROUBACEAE <i>Simaba ferruginea</i> A. St.-Hil./ Amargo	Correa MP	Ferida/Úlcera
SOLANACEAE <i>Nicotiana tabacum</i> L./ Fumo	Sousa GS, Piso G.	Ferida/Úlcera, Maligna
<i>Nicotiana langsdorffii</i> Wein./ Fumo	Correa MP	Ferida/Úlcera
<i>Solanum cernuum</i> Vell./ Bolsa de pastor	Correa MP, Chernoviz PLN	Ferida/Úlcera
<i>Solanum paniculatum</i> L./ Iuabeba	Piso G, Le Cointe P, Chernoviz	Ferida/Úlcera
URTICACEAE <i>Cecropia hololeuca</i> Miq./ Ambaíba	Peckolt T	Ferida/Úlcera, Crônica
<i>Cecropia pachystachya</i> Trécul./ Ambaíba	Peckolt T	Ferida/Úlcera
<i>Cecropia palmata</i> Willd./ Ambaia-tinga	Chernoviz PLN	Crônica
<i>Cecropia peltata</i> L./ Agrumo	Peckolt T, Vellozo JMC	Ferida/Úlcera, Maligna
<i>Coussapoa asperifolia</i> Trécul/ Caimbé	Le Cointe P, Correa MP	Ferida/Úlcera, Crônica

FAMÍLIA/ ESPECIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE FERIDA
<i>Phenax sonneratii</i> (Poir.) Wedd./ Parietaria	Peckolt T	Crônica
VERBENACEAE		
<i>Lantana camara</i> L./ Camará	Sousa GS	Ferida/Úlcera
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl/ Aguará-ponda	Correa MP, Le Cointe P	Ferida/Úlcera
<i>Stachytarpheta jamaicensis</i> (L.) Vahl/ Ervão	Correa MP	Ferida/Úlcera
VIOLACEAE		
<i>Anchietea pyrifolia</i> (Mart.) G.Don/ Bejuco	Correa MP	Úlcera Sifilítica
ZINGIBERACEAE		
<i>Renealmia alpinia</i> (Rottb.) Maas/ Caapitiú	Martius CFP, Correa MP, Peckolt T, Cointe P, Chernoviz PLN	Cancerosa, Crônica, Ferida/Úlcera

Fonte: elaborada pela autora com base na busca realizada no Dataplant.

APÊNDICE B

Quadro 3 - Espécies de plantas medicinais com registros de uso tradicional no dataplant e que apresentam estudos farmacológicos recentes, disponíveis na plataforma pubmed/medline, relacionados ao tratamento de feridas.

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
ALISMATACEAE <i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli / Chá da campanha	Peckolt, Correa	Ferida / Úlcera	- Anti-inflamatório <i>in vivo</i> (ratos)	TANUS-RANGEL et al. (2010)
ANACARDIACEAE <i>Anacardium occidentale</i> L. / Acaiaiba	Correa, Le Cointe, Piso	Ferida / Úlcera, Cancerosa	- Cicatrização de feridas - Cicatrização de feridas - Cicatrização de feridas - Cicatrização de feridas - Feridas de leishmaniose - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(DA SILVEIRA VASCONCELOS et al., 2015) (ASHRAF e RATHINASAMY, 2018) (ARAGÃO-NETO et al., 2017) (LUSTOSA et al., 2017) (FRANÇA; LAGO; MARSDEN, 1996) (SUNDERAM et al., 2019)
<i>Schinus molle</i> L. / Aguará-ybá- guassú	Correa	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas - Fibroblastos <i>In vitro</i> - Antibacteriano <i>in vivo</i> (ratos) - Anti-inflamatória (ratos) - Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(MUMMED et al., 2018) (SCHMIDT et al., 2009) (DE MENDONÇA ROCHA et al., 2012) (YUEQIN et al., 2003) (GUERRA-BOONE et al., 2013) (GUNDIDZA, 1993)
<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi / Aguará-mi-ybá	Correa, Chernoviz	Ferida / Úlcera	- Anti-leishmania <i>in vivo</i> (ratos) - Redução de dermonecrose (ratos) - Redução de dermonecrose (ratos), antibacteriano <i>in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(NOCCHI et al., 2017) (TANG et al., 2020) (MUHS et al., 2017) (DE SOUZA FEITOSA LIMA et al., 2019)
ANNONACEAE				

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
<i>Annona squamosa</i> L. / Araticûpitaya	Correa	Ferida / Úlcera	- Antipsoriático (ratos) - Antipsorético <i>in vitro</i>	(BHOIR; VISHWAPATHI; SINGH, 2019) (SAELEE; THONGRAKARD; TENCOMNAO, 2011)
APOCYNACEAE <i>Asclepias curassavica</i> L. / Algodãozinho do campo	Correa	Crônica	- Fibrinogênio e plasmina <i>in vitro</i> (Cicatrização de feridas)	(SHIVAPRASAD et al., 2009)
<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel / Agoniada	Correa, Wied- Neuwied	Ferida / Úlcera, Crônica	- Cicatrização de feridas	(RIBEIRO et al., 2014)
ARACEAE <i>Caladium bicolor</i> (Aiton) Vent / Aninga d'água	Correa, Peckolt	Ferida / Úlcera, Úlcera Gangrenada	- Tratar miíase (uso veterinário)	(RITTER et al., 2012)
ARAUCARIACEAE <i>Araucaria angustifolia</i> (Bertol.) Kuntze / Araucária	Martius	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano <i>in vivo</i> (ratos) - Anti-herpética <i>in vitro</i>	(SANTI-GADELHA et al., 2006) (FREITAS et al., 2009)
ARECACEAE <i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc. / Aliculi	Correa, Peckolt	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano para <i>S. aureus</i>	(SOUZA DOS SANTOS et al., 2019)
ARISTOLOCHIACEAE <i>Aristolochia cymbifera</i> Mart. & Zucc. / Ambaia-caá	Sigaud, Peckolt Correa	Ferida / Úlcera, Cancerosa, Úlcera Gangrenada, Crônica	- Otimizou a atividade antibacteriana da estreptomicina <i>in vitro</i> . - Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i> (bactérias orais)	(SILVA, W.F., Jr. et al., 2013a) (DE BARROS MACHADO et al., 2005) (ALVIANO et al., 2008)
<i>Aristolochia trilobata</i> L. / Angelicó	Correa, Le Cointe Chernoviz, Peckolt	Ferida / Úlcera, Crônica	- Picadas de cobras e escorpiões - Antibacteriano (ratos) - Antibacteriano (ratos) - Picadas de cobra (revisão) - Cicatrização de feridas	(LANS et al., 2001) (CAMPORESE et al., 2003) (SOSA et al., 2002) (GIOVANNINI; HOWES, 2017) (HEINRICH et al., 2009)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
ASTERACEAE <i>Ageratum conyzoides</i> L. / Azier francês	Piso	Ferida / Úlcera, Crônica	- Retração de ferida (ratos) - Parar sangramento, antihanseniano - Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrizante, antibacteriano (feridas)	(OLADEJO et al., 2003) (SHARMA et al., 2014) (ARULPRAKASH et al., 2012) (CHAH et al., 2006)
<i>Ayapana triplinervis</i> (Vahl) R.M.King & H.Rob. / Aiapana	Le Cointe	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas	(SAMOISY; MAHOMOODALLY, 2015)
<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Pohl. / Erva do fígado	Piso, Chernoviz	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas - Antibacteriano - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(DE SOUZA et al., 2004) (BADILLA; MORA; POVEDA, 1999) (TRUITI MDA et al., 2003)
<i>Chromolaena laevigata</i> (Lam.) R.M.King & H.Rob. / Camará	Correa	Maligna, Crônica	- Antibacteriano <i>in vitro</i>	(MURAKAMI et al., 2013)
BIGNONIACEAE <i>Arrabidaea chica</i> Bompl. B. Verl. / Caá-piranga	Correa	Cancerosa, Crônica	- Melhorou colágeno na cicatrização de tendões (ratos) - Efeito moderado na cicatrização de feridas (ratos) - Anti-inflamatório e angiogênico (ratos) - Cicatrização de feridas, crescimento de fibroblastos e aumento de colágeno - Cicatrização de feridas - Limpeza de feridas - Cicatrização de feridas	(ARO et al., 2013) (CORTEZ DE SÁ et al., 2016) (MICHEL et al., 2015) (JORGE et al., 2008) (PIRES et al., 2020) (FERREIRA RODRIGUES SARQUIS et al., 2019) (BIESKI et al., 2015)
<i>Fridericia chica</i> (Bonpl.) L.G.Lohmann/ Carajuru	Correa	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antibacteriano, uso antisséptico	(VIOLANTE et al., 2020) (TORRES et al., 2018)
<i>Jacaranda copaia</i> (Aubl.) D.Don / Bois à piau	Le Cointe, Chernoviz	Ferida / Úlcera	- Tratar infecções de pele e boca, antibacteriano.	(ROUMY, V. et al., 2015)
BIXACEAE				

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
<i>Bixa Orellana</i> L. / Açafroeira da terra	Pohl	Ferida / Úlcera	- Tratamento de feridas infectadas - Anti-hemorrágica em picada de cobra	(PIERPAOLI et al., 2017) (OTERO et al., 2000)
BORAGINACEAE <i>Heliotropium indicum</i> L. / Aguaraciunha-açu	Piso, Chernoviz Correa	Ferida / Úlcera, Cancerosa, Crônica	- Cicatrizante de feridas (ratos) - Cicatrizante de feridas (ratos)	(REDDY; RAO; REDDY, 2002) (DASH; MURTHY, 2011)
BROMELIACEAE <i>Ananas comosus</i> (L.) Merril. / Abacaxi	Sousa	Ferida / Úlcera	- Tratar ferida infectada com MRSA. - Cicatrização de feridas - Antibacteriano, feridas infectadas - Cicatrização de feridas (ratos) - Atividades proteolítica, fibrinolítica, gelatinase e colagenase <i>in vitro</i> - Cicatrização de queimaduras (animais) - Desbridante não cirúrgico - Anti-inflamatório e anti-edematogênico em cir. dental	(PRAKOSO; SETIYO RINI; WIRJAATMADJA, 2018) (GOLEZAR, 2016) (DAS et al., 2019) (RAHAYU; AGUSTINA; TJANDRAWINATA, 2017) (DUTTA; BHATTACHARYYA, 2013) (BAYAT et al., 2019) (ROWAN et al., 1990) (ORDESI et al., 2014)
CLUSIACEAE <i>Calophyllum brasiliense</i> Cambess./ Galandim	Le Cointe, Correa	Ferida / Úlcera, Crônica	- Cicatrização de feridas (ratos)	(LORDANI et al., 2015)
CRASSULACEAE <i>Kalanchoe crenata</i> (Andrews) Haw. / Erva da costa	Chernoviz	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano, antisséptico e desinfetante	(AKINSULIRE et al., 2007)
DILLENACEAE <i>Curatella americana</i> L. / Caimbé	Saint-Hilaire, Sigaud, Correa,	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas (ratos) - Antimicrobiano <i>in vitro</i>	(FUJISHIMA et al., 2020) (DE TOLEDO et al., 2011) (BUSSMANN et al., 2018)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
	Chernoviz, Burton		- Adstringente, cicatrizante de feridas, erupções cutâneas	
<i>Davilla rugosa</i> Poir. / Çambaibinha	Sigaud, Correa	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano	(ROUMY, VINCENT et al., 2015)
EUPHORBIACEAE <i>Joannesia princeps</i> Vell. / Anda	Correa	Crônica	- Cicatrização de feridas (ratos)	(DONATO-TRANCOSO et al., 2014)
FABACEAE <i>Copaifera guianensis</i> Desf. / Copahyba do Pará	Spix	Ferida / Úlcera	- Leishmanicida, efeito na cicatrização de feridas	(DE ALBUQUERQUE et al., 2017)
<i>Copaifera langsdorffii</i> var. <i>grandifolia</i> Benth. / Copaiba	Gardner	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas, angiogênese, reepitelização, retração de feridas e remodelação (ratos) - Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrização de feridas (ratos), maior tecido de granulação, fibroblastos volumosos, fibras de colágeno mais arranjadas - Tratar feridas (uso tradicional) - Angiogênese e redução de necrose de retalhos cutâneos (ratos) – uso oral. - Antimicrobiana <i>in vitro</i> - Anti-inflamatório <i>in vitro</i> e antipsoriático (humanos) - Cicatrização de feridas, antisséptico, antibiótico - Leishmanicida, efeito na cicatrização de feridas	(GUSHIKEN et al., 2017) (PAIVA et al., 2002) (ESTEVÃO et al., 2013) (DE LIMA SILVA et al., 2009;) (RIBEIRO et al., 2014) (ALENCAR et al., 2015) (GELMINI et al., 2013) (BIESKI et al., 2015) (DE ALBUQUERQUE et al., 2017)
<i>Copaifera officinalis</i> (Jacq.) L. / Cabima	Correa	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano - Leishmanicida, efeito na cicatrização de feridas	(GUIMARÃES et al., 2016) (DE ALBUQUERQUE et al., 2017)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
<i>Copaifera reticulata</i> Ducke / Copahyba marimary	Le Cointe	Ferida / Úlcera	- Antibiótico - Leishmanicida, efeito na cicatrização de feridas - Anti-inflamatório, aceleração de reparo celular - Não acelerou o processo de cicatrização de feridas orais (ratos)	(PFEIFER BARBOSA et al., 2019) (DE ALBUQUERQUE et al., 2017) (TEIXEIRA et al., 2017) (WAGNER et al., 2017)
<i>Indigofera suffruticosa</i> Mill./ Anil	Piso	Ferida / Úlcera	- Antimicrobiano - Antibacteriano (<i>S. Aureus</i>)	(LEITE et al., 2006) (BEZERRA DOS SANTOS et al., 2015)
<i>Libidibia ferrea</i> (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz./ Ibirá-obi	Correa	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas (cães)	(AMÉRICO et al., 2020)
<i>Mimosa pudica</i> L./ Caaeó	Le Cointe	Maligna	- Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrização de feridas <i>in vitro</i> , antibacteriano. - Cicatrização de feridas pela presença considerável de Fe, Zn, Cu, Mn, V e Co.	(KOKANE et al., 2009) (AUGUSTINE et al., 2018) (RAJAN et al., 2014)
<i>Mimosa tenuiflora</i> / Angico	Chernoviz	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrização de feridas (estudo morfológico), antibacteriano - Cicatrização de feridas <i>in vitro</i> - Uso tradicional contra feridas e queimaduras na pele - Produto derivado da planta não foi superior ao placebo na cicatrização de úlceras venosas (humanos) - Promissor na cicatrização de úlceras venosas (revisão) - Baixa eficácia terapêutica na cicatrização de queimaduras (coelhos)	(CHOI et al., 2018) (VALENCIA-GÓMEZ et al., 2016) (ZIPPEL; DETERS; HENSEL, 2009) (CAMARGO-RICALDE, 2000) (LAMMOGLIA-ORDIALES et al., 2012) (FREITAS et al., 2017) (PALACIOS et al., 1991)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
			<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização de feridas (humanos) - Prevenção de úlceras venosas e diabéticas: hidratação, microcirculação, renovação celular (humanos) - Antibiótico <i>in vitro</i> 	(RIVERA-ARCE et al., 2007) (PUENTES SÁNCHEZ et al., 2006) (LOZOYA et al., 1989)
<i>Parkia pendula</i> (Willd.) Benth. ex Walp. / Acacia Male	Correa	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização de feridas (ratos) 	(CORIOLANO et al., 2014)
<i>Pentaclethra maculoba</i> (Willd.) Kuntze. / Paracaxi	Le Cointe	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Não inibiu o crescimento de <i>Staphylococcus aureus in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i> 	(GUIMARÃES et al., 2016) (OLIVEIRA et al., 2013)
<i>Senna hirsuta</i> (L.) H.S. Irwin & Barneby. / Fedegoso	Correa	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antimicrobiano <i>in vitro</i> 	(ESSIEN et al., 2019) (TEKWU; PIEME; BENG, 2012)
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville. / Barbatimão	Correa, Chernoviz, Gomes, Le Cointe	Ferida / Úlcera, Crônica, Cancerosa	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização de feridas (uso tradicional) - Antifúngico - Modulação de macrófagos e supressão de moléculas coestimulatórias em macrófagos, corroboram com o uso em feridas. - Cicatrização de feridas, tratamento de infecciosos e distúrbios inflamatórios (revisão) - Redução da morte celular, efeitos antiapoptóticos nos queratinócitos e fibroblastos humanos <i>in vitro</i> - Cicatrização de feridas cirúrgicas em bovinos, tratamento de dermatite digital. - Cicatrização de feridas (ratos) 	(DE SANTANA; VOEKS; FUNCH, 2016) (MELO E SILVA; DE PAULA; ESPINDOLA, 2009) (GIFFONI DE CARVALHO et al., 2020) (SOUZA-MOREIRA; QUEIROZ-FERNANDES; PIETRO, 2018) (PELLENZ et al., 2018) (SILVA, L.A. et al., 2013) (COELHO et al., 2010)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
			<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização de feridas em ratos diabéticos - Sem remissão de lesões fúngicas de Pitiose em coelhos. - Cicatrização de feridas, adstringente (revisão) 	(PINTO et al., 2015) (TROLEZI et al., 2017) (RICARDO et al., 2018)
<i>Stryphnodendron polyphyllum</i> Mart./ Barbatimão	Correa	Crônica	- Cicatrização de feridas (ratos), antibacteriano	(LOPES et al., 2005)
LAURACEAE <i>Nectandra membranacea</i> (Sw.) Griseb./ Anhaibatãa	Correa, Peckolt	Ferida / Úlcera	- Anti-leishmania (<i>in vitro</i>)	(CHINCHILLA-CARMONA et al., 2014)
MALVACEAE <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam. / Araticum bravo	Chernoviz	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobiana (<i>in vitro</i>) - Antimicrobiana (<i>in vitro</i>) 	(VIOLANTE et al., 2012) (CAMPORESE et al., 2003)
MELASTOMATACEAE <i>Clidemia hirta</i> (L.) D.Don. / Anhangá-pixiria	Piso	Crônica	- Tratamento de feridas de Leishmaniose (uso tradicional)	(FRANÇA; LAGO; MARSDEN, 1996)
MELIACEAE <i>Carapa guianensis</i> Aubl. / Aboridan	Correa, Le Cointe, Chernoviz	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Promove síntese de colágeno <i>in vitro</i> - Redução da intensidade da Mucosite Oral - Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrização de feridas, antimicrobiano 	(MORIKAWA et al., 2018) (WANZELER et al., 2018) (NAYAK et al., 2011) (SILVA et al., 2015) (NAYAK et al., 2010)
MYRTACEAE <i>Psidium guineense</i> Sw./ Aracá	Piso	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Antibacteriano, <i>Klebsiella Pneumoniae</i> - Antibacteriano sinérgico (<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA) 	(MACAÚBAS-SILVA et al., 2019) (FERNANDES et al., 2012)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
			-Antibacteriano (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) -Antibacteriano (<i>in vitro</i>)	(LIMA et al., 2020a) (ANESINI; PEREZ, 1993)
PIPERACEAE <i>Piper aduncum</i> L. / Aperta ruão	Correa, Peckolt	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas, antibiótico (uso tradicional/revisão) - Antimicrobiano <i>in vitro</i> - Óleo essencial não apresentou atividade notável contra bactérias ou fungos - Óleo essencial inativo contra <i>Escherichia coli</i> e <i>Candida albicans</i> . - Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(DURANT-ARCHIBOLD; SANTANA; GUPTA, 2018) (LENTZ et al., 1998) (MONZOTE et al., 2017) (GUTIÉRREZ et al., 2016) (ORJALA et al., 1993) (KLOUCEK et al., 2005)
<i>Piper umbellatum</i> L. / Aguaxima	Sousa, Piso, Peckolt	Ferida / Úlcera, Úlcera Sifilítica	- Antibacteriano <i>in vitro</i> - Cicatrização de feridas (uso tradicional) - Cicatrização de feridas, antibiótico (uso tradicional/revisão) - Cicatrização de feridas, cortes, irritações na pele, antimicrobiano (uso tradicional/revisão)	(DA SILVA et al., 2014) (ROERSCH, 2010) (DURANT-ARCHIBOLD; SANTANA; GUPTA, 2018) (HAMMER; JOHNS, 1993)
PLUMBAGINACEAE <i>Limonium brasiliense</i> (Boiss.) Kuntze. / Baicuru	Chernoviz	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano <i>in vitro</i>	(BLAINSKI et al., 2017)
POLYGONACEAE <i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx. / Erva de bicho	Piso.	Maligna, Crônica	- Antibacteriano <i>in vitro</i>	(BUSSMANN et al., 2010)
<i>Polygonum punctatum</i> Elliott. / Acataia	Correa, Peckolt	Ferida / Úlcera, Crônica	- Antimicrobiano <i>in vitro</i>	(PENNA et al., 2001)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
<i>Triplaris gardneriana</i> Wedd./ Pachaú.	Peckolt	Crônica	- Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(MACÊDO et al., 2019) (FARIAS et al., 2013)
PORTULACACEAE <i>Portulaca pilosa</i> L. / Alecrim de São José	Correa	Ferida / Úlcera	- Cicatrização de feridas (ratos) e anti-inflamatório	(ALVES BARROS et al., 2017)
PTERIDACEAE <i>Adiantum caudatum</i> L. var. <i>rhizophorum</i> Wall. ex C.B.Clarke. / Avencão	Piso	Ferida / Úlcera	- Antibacteriano <i>in vitro</i> - Antimicrobiano <i>in vitro</i>	(AHMED; KHAN; SAEED, 2015) (SINGH et al., 2008)
RHIZOPHORACEAE <i>Rhizophora mangle</i> L./ Apareíba	Piso	Ferida / Úlcera	- Cicatrização da mucosa bucal (humanos) - Cicatrização de feridas cirúrgicas abertas, cisto pilonidal (humanos) - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(DE ARMAS et al., 2005) (FERNANDEZ et al., 2002) (MELCHOR et al., 2001)
RUBIACEAE <i>Bathysa cuspidata</i> (A.St.-Hil.) Hook.f. ex K.Schum. / Quina da serra	Peckolt	Crônica	- Cicatrização de feridas, neoangiogênese, síntese e maturação de colágeno, espessura cicatricial (ratos)	(GONÇALVES et al., 2014)
SALICACEAE <i>Casearia decandra</i> Jacq. / Guassatunga	Correa	Ferida / Úlcera	- Anti-inflamatório tópico (ratos)	(CAMPONOVARA et al., 2020)
SAPINDACEAE <i>Paullinia pinnata</i> L. / Arary	Piso	Ferida / Úlcera	- Proliferação de fibroblastos - Pequeno aumento na cicatrização de arranhões celulares <i>in vitro</i> - Antimicrobiano <i>in vitro</i> - Antimicrobiano <i>in vitro</i> - Antibacteriano <i>in vitro</i>	(ANNAN; HOUGHTON, 2010) (MOLANDER et al., 2015) (LUNGA et al., 2014) (LUNGA et al., 2015) (VOUKENG; BENG; KUETE, 2016)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
<i>Dodonaea viscosa</i> Jacq. / Chamana	Correa	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Antifúngica (fungos superficiais de pele) <i>in vitro</i> - Antimicrobiano <i>in vitro</i> - Atividade contra <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> - Antibacteriano (Gram positivo) <i>in vitro</i> - Antibacteriano contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> - Antibacteriano (Gram positivo e Gram negativo) <i>in vitro</i> - Cicatrização de feridas (uso tradicional) e Antimicrobiano (Gram positivo, gram negativo e fungos) 	(PIRZADA et al., 2010) (HAMED AL BIMANI; HOSSAIN, 2020) (GETIE et al., 2003) (MOTHANA et al., 2010) (KHURRAM et al., 2015) (KHURRAM et al., 2009) (ROJAS et al., 1992)
SIMAROUBACEAE <i>Simaba ferruginea</i> A. St.-Hil. / Amargo	Correa	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Atividades antibacteriana e antifúngica <i>in vitro</i> 	(GAZONI et al., 2018)
URTICACEAE <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul. / Ambaíba	Peckolt	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Atividade anti-inflamatória tópica (ratos) - Cicatrização de feridas (ratos) - Cicatrização de feridas, doenças de pele (uso tradicional) 	(PACHECO et al., 2014) (DUQUE et al., 2016) (RIBEIRO et al., 2017)
<i>Cecropia peltata</i> L. / Agrumo	Peckolt, Vellozo	Ferida / Úlcera, Maligna	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização de feridas (ratos) - Antibacteriano <i>in vitro</i> 	(NAYAK, 2006) (ROJAS et al., 2006)
VERBENACEAE <i>Lantana camara</i> L./ Camará	Sousa	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização da ferida (ratos) 	(NAYAK et al., 2009)

FAMÍLIA/ ESPÉCIE/ NOME POPULAR	AUTORES	TIPO DE LESÃO	ATIVIDADES	ESTUDOS RECENTES (PUBMED)
<i>Stachytarpheta jamaicensis</i> (L.) Vahl. / Ervão	Correa	Ferida / Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Uso externo para limpar cortes, feridas, úlceras e feridas (uso tradicional/revisão) - Erupções de pele (uso tradicional) - Cortes e feridas (uso tradicional) - Antibacteriano <i>in vitro</i> 	(LIEW; YONG, 2016) (CANO; VOLPATO, 2004) (ABE; OHTANI, 2013) (CHARIANDY et al., 1999)
ZINGIBERACEAE <i>Renealmia alpinia</i> (Rottb.) Maas. / Caapitiú	Martius, Correa, Peckolt, Le Cointe, Chernoviz	Cancerosa, Crônica, Ferida/Úlcera	<ul style="list-style-type: none"> - Feridas, úlceras malignas, picadas de cobra (uso tradicional/revisão) - Acelerou cicatrização de feridas cirúrgicas (ratos) - Uso tópico em picada de cobra (uso tradicional) - Fungicida <i>in vitro</i> 	(GÓMEZ-BETANCUR; BENJUMEA, 2014) (SANTOS-JÚNIOR et al., 2017) (VÁSQUEZ et al., 2013) (MELO E SILVA; DE PAULA; ESPINDOLA, 2009)

Fonte: elaborada pela autora com base na revisão de literatura.

APÊNDICE C

Quadro 4 - Estudos com a *Copaifera* spp. publicados na literatura etnobotânica.

ESPÉCIES	TIPO DE FERIDA/ PROBLEMA NA PELE	FORMA DE USO	DOSES	REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO
<i>Copaifera</i> sp	Psoríase, urticárias úlceras e leishmaniose.		* N.I.	REIS, 2014	Revisão
<i>C. langsdorffii</i> Desf.	Antisséptico, picadas de insetos, dermatoses, psoríase, cicatrização de feridas e úlceras. Efeito antibiótico, anti-inflamatório e em distúrbios de pele.	Oleoresina Chá da casca Garrafada da casca. Uso oral e tópico.	10 a 12 gotas do óleo, três vezes ao dia, diluídas em uma colher de mel (adulto); 1 a 2 gotas para cada ano de idade, duas vezes ao dia, diluídas em mel ou leite.	ARRUDA, 2019	Revisão
<i>C. langsdorffii</i> Desf.	Picadas de inseto, dermatoses, cicatrização de feridas e úlceras. (OR)	Oleoresina	N.I.	SILVA, 2010	Revisão
<i>Copaifera</i> spp.	Antibiótico e anti-inflamatório, cicatrizante de feridas, dermatose e psoríase.	Oleoresina Chá da casca Garrafada da casca	N.I.	SHANLEY, 2005	Revisão, entrevistas
<i>Copaifera</i> spp.	Cicatrizante, antibiótico natural para feridas profundas.	Oleoresina	N.I.	SHANLEY, 2005	Revisão, Inventário etnobotânico
<i>C. multijuga</i> , <i>C. officinalis</i> e <i>C. langsdorffii</i>	Feridas.	Oleoresina	N.I.	LEVI-STRAUSS, 1952	Revisão

ESPÉCIES	TIPO DE FERIDA/ PROBLEMA NA PELE	FORMA DE USO	DOSES	REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO
<i>C. guyanensis</i> Desf.	Problemas de pele.	Resina	N.I.	VAN ANDEL, 2007	Estudo etnobotânico
<i>Copaifera</i> sp.	Cicatrizante, antibiótico para tratar feridas.	Oleorresina	N.I.	SILVA, 2007	Estudo etnobotânico, entrevistas
<i>C. officinalis</i> L.	Dermatite, eczema, psoríase e feridas; leishmaniose, picadas de cobra, antisséptico, anti-herpético.	Exsudato	N.I.	SPALEK, 2019	Estudo etnobotânico
<i>Copaifera</i> sp.	Infecções, picada de inseto, mordidas ou ferimentos.	Oleorresina	N.I.	DA MATA, 2012	Estudo etnobotânico
<i>Copaifera</i> spp.	Acne, dermatose, eczema, picadas de insetos, psoríase, urticária. Cicatrização de lesões cutâneas e mucosas, antibiótico, adstringente, antisséptico.	Oleorresina	N.I.	RICARDO, 2018	Revisão
<i>C. langsdorffii</i> Desf	Anti-inflamatório, antimicrobiano, cicatrização de feridas (melhoras em contração da ferida e tecido de granulação, neoangiogênese, previne necrose).	Tronco, oleorresina, aplicação tópica	OR 10% - aplicação em cavalos.	RIBEIRO NETO, 2020	Revisão
<i>C. officinalis</i> L	Queimadura por radiação ultravioleta (melhora da dor e anti-inflamatório).	Uso tópico de oleorresina	Creme a 3%	BECKER, 2020	<i>In-vivo</i> (animal)
<i>C. langsdorffii</i> Desf.	Cicatrização de feridas, antimicrobiano.	Oleorresina, casca do caule, folhas, raiz, sementes	N.I.	MACÊDO, 2018	Revisão

ESPÉCIES	TIPO DE FERIDA/ PROBLEMA NA PELE	FORMA DE USO	DOSES	REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO
<i>Copaifera langsdorffii</i>	Antimicrobiano.	Oleorresina	N.I.	MASSON, 2013	<i>In vitro</i>
<i>C. reticulata</i> <i>C. guianensis</i> <i>C. multijuga</i> <i>C. officinalis</i>	Anti-inflamatória, neoangiogênica, cicatrizante, antisséptica, antibacteriana, leishmaniótica, psoriática, tratar urticárias, moléstias de pele e picadas de cobra.	Oleorresina	N.I.	CARVALHO, 2014	Revisão
<i>C. martii</i> <i>C. reticulata</i> <i>C. multijuga</i> <i>C. paupera</i>	Ferida de leishmaniose.	Oleorresina	N.I.	SILVA, 2016	Revisão
<i>C. langsdorffii</i> Desf	Cicatrizante.	Oleorresina, entrecascas	Chá	FAGUNDES, 2017	Estudo etnobotânico, entrevistas

* N.I. não informado.

Fonte: elaborada pela autora com base na revisão de bibliografia.

APÊNDICE D

Quadro 5 - Lista de revistas de publicações etnobotânicas

REVISTAS	ISSN
Acta amazônica	0044-5967
Acta botânica brasílica	0102-3306
Anais da academia brasileira de ciências	1678-2690
Biofar rev. Biol. Farm./journal of biology & pharmacy and agricultural management	1983-4209
Braz. J. Biol.,	1519-6984
Brazilian journal of pharmaceutical sciences	1984-8250
Caderno de farmácia	0102-6593
Ciência e natura	0100-8307
Cultivando o saber	2175-2214
Daphne revista epamig	0103-6866
Diálogos	2177-2940
Economic botany	0013-0001
Environment, development and sustainability	1387-585x
Epidemiol. Serv. Saúde	2237-9622
Ethnobotany research and applications	1547-3465
Floresta e ambiente	1415-0980
História, ciência e saúde	0104-5970
Horticultura brasileira	0102-0536
Human ecology	0300-7839
Interações	1809-8479
Interiencia	0378-1844
Journal of ethnobiology	0278-0771
Journal of ethnobiology and ethnomedicine	1746-4269
Journal of ethnopharmacology	0378-8741
Journal of medicinal plants research	1996-0875
Oreades (apenas volumes digitalizados)	lcb/ufmg
Revista brasileira de ciências farmacêuticas	1516-9332
Revista brasileira de farmácia	2176-0667
Revista brasileira de farmacognosia	1981-528x
Revista brasileira de plantas medicinais	1516-0572
Revista brasileira de enfermagem	0034-7167
Revista da flora medicinal	0370-484x
Revista eletrônica de educação da faculdade araguaia	2236-8779
Rodriguésia	2175-7860
Texto contexto enfermagem	0104-0707
Tribuna farmacêutica	0371-6619
Revista escola enfermagem	0080-6234
Fitoterapia	0367-326x
Acta scientiarum – agronomia	1807-8621
Acta scientiarum – animal science	1807-8672
Acta scientiarum – biological sciences	1807-863x
Acta scientiarum – health sciences	1807-8648
Revista eletrônica de farmácia	1808-0804
Revista gaúcha de enfermagem	0102-6933
Journal of arid environments	0140-1963
Sitientibus série ciências biológicas	2238-4103
Revista brasileira de psiquiatria	1516-4446

Saude e ambiente	1980-2676
Revista fitos	2446-4775
Comun ciênc saúde	1980-0584
Iheringia	2446-8231
Environmental monitoring and assessment	0167-6369
Revista brasileira de biociências	1980-4849
Revista biologia e farmácia	1983-4209
Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada	1808-4532
Revista de biologia e ciências da terra	1519-5228
Brazilian journal of microbiology	1517-8382
Ciênc. Agrotec	1413-7054

Fonte: elaborada pela autora.

APÊNDICE E
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Código: _____ (de 0 a 20)

Data da coleta no prontuário: ___/___/___

Responsável pela coleta: _____

Período de tratamento do paciente no serviço: Início ___/___/___ Término ___/___/___

Produto: () creme de copaíba a 10% () óleo de girassol + oleorresina de copaíba a 7%

Período de seguimento (mínimo 4 meses de tratamento da ferida com copaíba):

Início ___/___/___ Término ___/___/___ Tempo (meses): _____

Etiologia da úlcera de perna (diagnóstico médico): _____

Município de origem do paciente: _____

Idade quando utilizou copaíba (anos): _____

Sexo: () feminino () masculino

Cor: () branca () preta () pardo () amarelo () indígena () não declarado

Estado civil: () solteiro () divorciado/separado () casado () viúvo () união estável

Escolaridade (anos completos de estudo):

- () Sem instrução e menos de um ano de estudo.
- () Ensino fundamental incompleto ou equivalente.
- () Ensino fundamental completo ou equivalente.
- () Ensino médio incompleto ou equivalente.
- () Ensino médio completo ou equivalente.
- () Ensino superior incompleto ou equivalente.
- () Ensino superior completo ou equivalente.
- () Não determinado.

Status Profissional: () Aposentado(a) () Pensionista () Desempregado

() Estudante () Licenciado INSS () Assegurado() Autônomo _____

() Empregado formal _____

Renda aproximada individual:

- () abaixo de 1 salário mínimo
- () 1 salário mínimo
- () 2 a 3 salários mínimos
- () 4 a 5 salários mínimos
- () acima de 5 salários mínimos
- () não possui renda

() não declarado

Doenças associadas: () tabagismo () alcoolismo () hipertensão arterial sistêmica

() cardiopatias () diabetes *melitus* () Outro (especificar) _____

Se **diabetes *melitus***. Controle com: () insulina () hipoglicemiante oral () dieta

Se **diabetes *melitus***. Valor da glicemia em jejum: _____ / Capilar: _____

Se **hipertensão arterial / cardiopatia**. Controle clínico regular: () sim () não

Se **hipertensão arterial / cardiopatia**. Medicamentos em uso: _____

Peso corporal (kg): _____ **Altura (m):** _____ **IMC (kg/m²):** _____

DADOS DA FERIDA

Número de feridas: _____ (Se mais de uma ferida, escolher a maior para acompanhamento no estudo)

Localização na perna da ferida do estudo:

- () Maléolo Lat. D () Maléolo Lat. E
 () Maléolo Med. D () Maléolo Med. E
 () 1/3 inferior da perna D () 1/3 inferior da perna E
 () 1/3 médio da perna D () 1/3 médio da perna E
 () 1/3 superior da perna D () 1/3 superior da perna E

Área da ferida (cm²)

- **Inicial** (antes de iniciar o tratamento/ basal): _____ (cm²)

- **Após 4 meses** de tratamento: _____ (cm²)

- **Final** (ao término do tratamento): _____ (cm²) **Tempo de seguimento** (meses): _____

Presença de necrose na ferida no início do tratamento: () sim () não

Presença de necrose na ferida no final do tratamento: () sim () não

Presença de infecção no dia do início do tratamento: () sim () não

Episódio de infecção na ferida durante o seguimento: () sim () não

Realizado exame de cultura: () sim () não () não se aplica

Se cultura, microrganismos presentes: () *Staphylococcus aureus*

() *Pseudomonas aeruginosa* () *Enterococcus faecalis* () *Klebsiella pneumoniae*

() *Streptococcus pneumoniae* () *Escherichia coli* () *Salmonella spp* () Outro

Sensibilidade e resistência dos microrganismos ao antibiótico:

Staphylococcus aureus: () sensível () resistente () não testado

Pseudomonas aeruginosa: () sensível () resistente () não testado

Enterococcus faecalis: () sensível () resistente () não testado

Klebsiella pneumoniae: () sensível () resistente () não testado

Streptococcus pneumoniae: () sensível () resistente () não testado

Escherichia coli: () sensível () resistente () não testado

Salmonella spp: () sensível () resistente () não testado

Outro _____: () sensível () resistente () não testado

Outro _____: () sensível () resistente () não testado

Se infecção presente, uso de antibiótico sistêmico: () sim () não

-Se usou, qual? () Amoxicilina () Meticilina () Tetraciclina () Ciprofloxacino

() Gentamicina () Eritromicina () Amoxicilina + ácido clavulânico () Cefoxitina

() Cefalotina () Vancomicina () Oxacilina () Ampicilina () Cefalotina () Outro

Número de trocas de curativo diário: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 e mais

Reavaliação pelo profissional de saúde: () semanal () quinzenal () mensal

() outro: _____

ANEXO 1

LAUDO TÉCNICO: ÓLEO DE COPAÍBA B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 Centro Tecnológico - CTC
 Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos - EQA
 Central de Análises - CA-EQA-UFSC
 Fone: (48) 3721-2505
 www.eqanalises.ufsc.br



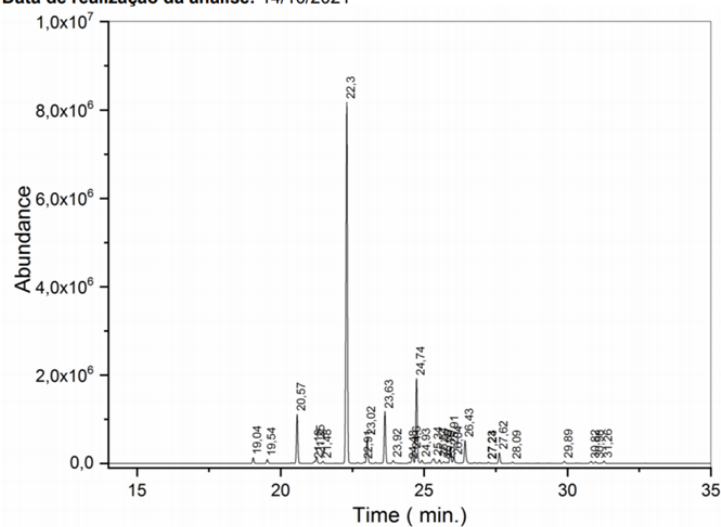
RELATÓRIO DE ANÁLISE DE ÓLEO ESSENCIAL

Solicitante: HARMONIE AROMATERAPIA EIRELI

Tipo de Amostra: Óleo resina de Copaíba 21/103

Técnica Empregada: GC-MS

Data de realização da análise: 14/10/2021



TR	Identificação	%
19,04	δ-Elemene	0,76
19,54	α-Cubebene	0,58
20,57	α-Copaene	6,55
21,18	β-Cubebene	0,23
21,26	β-Elemene	0,97
21,48	Cyperene	0,30
22,30	β-caryophyllene	51,84
23,02	α-trans-Bergamotene	3,45
23,63	α-Humulene	7,16
23,92	Alloaromadendrene	0,40
24,60	γ-Murolene	1,65
24,74	Germacrene D	11,96
25,54	α-Murolene	0,62
25,69	cis-α-Bisabolene	0,33
25,91	β-Bisabolene	2,22
26,43	δ-Cadinene	3,58
30,81	T-Muuroiol	0,40
30,98	T-Cadinol	0,29
31,27	α-Cadinol	0,36
	Compostos minoritários (< 0,23 %)	1,11
	Compostos não identificados	5,26

Óleo de Copaíba - DCOP

Nome científico	<i>Copaifera officinalis</i> L. – Leguminosae (Copaíba Oil)
Procedência	Produto de fabricação nacional (Made In Brazil)
Forma de obtenção	Extração e filtração (Extraction and filtration)
CAS / EINECS	9000-12-8 / 8001-61-4 / 232-526-3 / 232-288-0
Parte utilizada	Seiva

CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS

Característica	Especificação	Resultado	Metodologia
Cor (25°C)	Castanho a amarelo	De acordo	Propriedades Organolépticas
Densidade (25°C g/ml)	0,910 – 0,950	0,925	*IAL 337/IV
Estado Físico (25°C)	Líquido viscoso levemente turvo	De acordo	Propriedades Organolépticas
Índice de Acidez (mg KOH/g)	10 – 60	15,58	*IAL 325/IV
Índice de Iodo (W/g)	90 – 170	163,93	*IAL 329/IV
Índice de Peróxido (meq/kg)	< 10	0,39	*IAL 326/IV
Índice de Refração (n _D 40°C)	1,4600 – 1,5000	1,4870	*IAL 327/IV
Índice de Saponificação (mg KOH/kg)	110 – 200	127,52	*IAL 328/IV
Odor (25°C)	Característico	De acordo	Propriedades Organolépticas

* Metodologia - Instituto Adolfo Lutz

CONTAGEM MICROBIANA

Característica	Especificação *	Resultado
Bactérias totais – 1.000 UFC/g	<10 ³ UFC/g	De acordo
Fungos e leveduras – 100 UFC/g	<10 ³ UFC/g	De acordo
Coliformes totais	Ausente	De acordo
E. Coli	Ausente	De acordo
Staphylococcus Aureus	Ausente	De acordo
Pseudomonas SP	Ausente	De acordo

* Metodologia - Farmacopéia Brasileira - Vol. 1 – 5. ed – 2010

LOTE: 23120

DATA DE FABRICAÇÃO: 02/10/2019

DATA DE VALIDADE: 18 meses após a data de fabricação em embalagens lacradas.

Conservar em local seco e arejado, temperatura máxima 25°C não expor este produto ao calor nem a raios solares.

Poderá apresentar mudança de cor devido ao produto ser de origem natural ou vegetal.

Não nos responsabilizamos quando os produtos são manipulados e/ou utilizados de forma contrária aos padrões.

PRINCIPAIS APLICAÇÕES: Uso cosmético.

RESPONSÁVEL TÉCNICO: Masato Yokomiso – CRF 06416

As informações aqui contidas são fornecidas de boa fé. Recomendamos que nossos produtos sejam testados para verificar a conveniência de seu uso antes de adotá-los industrialmente. Estas informações não devem ser entendidas como permissão para utilização de métodos ou composição cobertas por qualquer patentes.

ANEXO 2
LAUDO TÉCNICO: ÓLEO DE GIRASSOL (Distriol®)

Óleo de Girassol - DGIB

Nome científico	<i>Helianthus annuus L. – Asteraceae (Sunflower Oil)</i>
Procedência	Produto de fabricação nacional (<i>Made in Brazil</i>)
Forma de obtenção	Prensagem a frio e filtração não refinado (<i>Cold pressing and filtration unrefined</i>)
CAS / EINECS	8001-21-6 / 232-273-9
Parte utilizada	Semente

CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS

Característica	Especificação	Resultado	Metodologia
Cor (25°C)	Amarelo	De acordo	Propriedades Organolépticas
Densidade (25°C g/ml)	0,910 – 0,920	0,917	*IAL 337/IV
Estado Físico (25°C)	Líquido viscoso	De acordo	Propriedades Organolépticas
Índice de Acidez (mg KOH/g)	< 4,0	0,89	AOCS Ca5-40
Índice de Iodo (Wijs)	110 – 143	126,10	*IAL 329/IV
Índice de Peróxido (meq/kg)	< 10	1,59	*IAL 326/IV
Índice de Refração (n _D 40°C)	1,4600 – 1,4800	1,4710	*IAL 327/IV
Índice de Saponificação (mg KOH/kg)	180 – 200	188,10	*IAL 328/IV
Odor (25°C)	Agradável odor vegetal	De acordo	Propriedades Organolépticas

* IAL - Instituto Adolfo Lutz

CONTAGEM MICROBIANA

Característica	Especificação *	Resultado
Bactérias totais	<10 ³ UFC/g	De acordo
Fungos e leveduras	<10 ² UFC/g	De acordo
Coliformes totais e fecais/1ml	Ausente	De acordo
Staphylococcus Aureus/1ml	Ausente	De acordo
Pseudomonas SP/1ml	Ausente	De acordo

* Metodologia - Farmacopéia Brasileira - Vol. I – 6. Ed. – 2019

LOTE: 3065/24741

DATA DE FABRICAÇÃO: 01/07/2021

DATA DE VALIDADE: 12 meses após a data de fabricação em embalagens lacradas.

A validade será desconsiderada caso o produto seja manipulado ou armazenado em locais inadequados.

Conservar em local seco e arejado em temperatura ambiente de 15 a 30°C, não expor este produto ao calor nem a raios solares.

Poderá apresentar mudança de cor devido ao produto ser de origem natural ou vegetal.

Não nos responsabilizamos quando os produtos são manipulados e/ou utilizados de forma contrária aos padrões..

Matéria prima não destinada ao consumidor final.

PRINCIPAIS APLICAÇÕES: Uso alimentício e cosmético.

Consultem o médico e/ou nutricionista antes de fazer uso do produto.



RESPONSÁVEL TÉCNICO: MARY ELEN F. PEREIRA
CRF 35.303

ANEXO 3

PARECER CONSUBSTANCIADO CEP - UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento de feridas com bálsamo de copaíba: série de casos

Pesquisador: Eline Lima Borges

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 33848720.2.0000.5149

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.446.489

Apresentação do Projeto:

O objetivo do projeto é relacionar resultados pré-clínicos de Óleo Resina (OR) de copaíba com a cicatrização de úlceras de perna de pacientes tratados na rede de atenção primária à saúde da cidade de Betim. A prática da Fitoterapia é realizada no município por meio do Programa Farmácia Viva, que vem sendo desenvolvido pela prefeitura desde 2004 e o "óleo de girassol + copaíba 7%" e o "creme de copaíba a 10%" são usados no tratamento de feridas, com sua indicação terapêutica definida pelo protocolo de prescrição de medicamentos fitoterápicos do município. Este medicamento fitoterápico vem sendo recomendado na aplicação em lesões sem necrose, e podendo ainda ser usado na presença de processo infeccioso (BETIM, 2012) e tem apresentado bons resultados de acordo com relatos dos profissionais do serviço, incluindo enfermeiros e farmacêuticos, pelo tempo prolongado da disponibilidade do produto da rede e, conseqüentemente, pelo aumento da utilização nos pacientes desde o início do programa. O projeto será realizado em duas fases. A primeira etapa compreenderá o desenvolvimento do estudo pré-clínico (in vitro) e a segunda o desenvolvimento do estudo clínico com série de casos. A Etapa "in vitro" irá avaliar a qualidade dos produtos utilizados, a concentração ideal das preparações com OR de copaíba, sua ação sobre proliferação de fibroblastos e citotoxicidade. Serão realizadas análises químicas qualitativa e quantitativa por meio de cromatografia gasosa (CG/EM) acoplada à espectrometria de massas; testes de proliferação celular in vitro na presença de OR de copaíba em óleo de girassol, devido a diferentes concentrações descritas nos ensaios

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.446.489

encontrados na literatura. Além disso, ainda será avaliada atividade bactericida do OR de copaíba em microrganismos comum às infecções de úlceras de perna. A Etapa 2 “estudo clínico” ocorrerá ao término da etapa 1, após a anuência dos Comitês de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais e do município. Nesta fase do estudo serão avaliados a utilização do OR de copaíba na cicatrização de feridas na prática clínica. Assim será realizado estudo observacional descritivo do tipo série de casos, onde serão observados pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) do Município de Betim que estejam em tratamento de feridas o OR de copaíba. Os casos serão descritos através de informações relevantes, como: idade, sexo, história clínica, comorbidades e desfecho de interesse. No caso de medicamentos devem ser descritas a dose, forma de administração e a duração do tratamento. “Além disso, alguns critérios denotam a qualidade em um relato de caso, são eles: critérios diagnósticos claramente definidos; consentimento informado de todos os pacientes descritos e aprovação de Comitê de Ética para série de casos em estudos prospectivos; detalhes da intervenção quando houver; desfechos clínicos relevantes e claramente definidos; descrição da percepção do paciente quanto ao desfecho e à intervenção nele efetuada; descrição de riscos associados com a intervenção; os critérios de inclusão e exclusão devem ser claramente citados (PARENTE; OLIVEIRA; CELESTE, 2010)”. A população definida para este estudo será todos os pacientes com úlceras de perna tratados no período de agosto de 2015 a julho de 2020. A amostragem se dará por conveniência, composta por 20 pacientes com úlceras de perna de diversas etiologias com base no diagnóstico médico que atenderem aos critérios de inclusão. Os dados serão coletados por meio de levantamento das evoluções clínicas nos prontuários de pacientes que receberam tratamento de feridas na rede municipal de saúde de Betim e que utilizaram as preparações: “creme de copaíba a 10%” ou do óleo de girassol + bálsamo de copaíba a 7%. O contato com todos os participante será feito para que se faça os esclarecimentos necessários sobre a pesquisa, autorização para inclusão de dados e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O primeiro contato será por meio dos números de telefones disponíveis no prontuário eletrônico; caso não seja possível por telefone, entraremos em contato através do endereço registrado no cadastro de usuário do SUS Betim, ou ainda através de informações da UBS de referência do paciente. Para aqueles pacientes que se esgotarem as tentativas de contato será assinado o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) pelo qual será firmado compromisso e responsabilidade em resguardar a confidencialidade e sigilo de dados do participante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Relacionar resultados pré-clínicos do OR de copaíba com a cicatrização de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.446.489

úlceras de perna de pacientes tratados na atenção primária.

Objetivo Secundário: - Analisar a citotoxicidade e segurança do bálsamo de copaíba; - Analisar a eficácia do OR de copaíba na proliferação de fibroblastos em comparação com o óleo de girassol; - Analisar a ação bactericida do OR de copaíba a 7%, 10% e a 12% sobre os microrganismos mais frequentes nas infecções de úlcera de perna; - Analisar a cicatrização e taxa de infecção de pacientes com úlcera de perna tratada com OR de copaíba a 7% e a 10% amparada nos resultados pré-clínicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios informados pelos pesquisadores no TCLE são:

Riscos: "A pesquisa apresenta riscos mínimos para você, de acordo com a Res. 466/12, porque os dados serão obtidos do seu prontuário. Nesta pesquisa, o risco é a perda do anonimato e para evitá-lo, iremos tratar os dados do seu prontuário de forma confidencial."

Benefícios: "O resultado da pesquisa não dará benefício imediato e pessoal, mas o conhecimento gerado irá amparar os profissionais de saúde na escolha do tratamento das feridas.."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto teve seu mérito científico aprovado pelo Departamento de Enfermagem Básica da Escola de Enfermagem da UFMG e, de acordo com os pesquisadores, a metodologia proposta proporciona baixo grau de risco aos participantes e, desse modo, analisando os riscos-benefícios relatados no projeto, não foram observados motivos que impeçam sua realização.

Os pesquisadores declararam que haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc): "... Os dados relativos à evolução clínica do paciente e da ferida serão coletados em prontuários eletrônicos relativos aos atendimentos realizados na rede municipal de saúde de Betim/MG, por meio de termos definidos em diagnóstico médico/clínico que direcione para estes pacientes, aplicando-se critérios de exclusão estabelecidos..." "... Serão coletados dados clínicos e sociodemográficos registrados em uma ficha de coleta de dados. Variáveis: demográficas (idade, sexo, raça), perfil socioeconômico (estado civil, renda mensal, grau de escolaridade, vínculo empregatício), história médica e doenças associadas. Índice de massa corporal (IMC) calculado por meio do peso e altura, etiologia da ferida, número de lesões, área lesada da úlcera: comparando a área do início do tratamento com a área aos 4 meses e final de tratamento, ocorrência de infecção na úlcera durante o tratamento, tipo de microrganismo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.446.489

identificado na infecção da úlcera de perna, sensibilidade e resistência dos microrganismos identificados nas infecções das úlceras.”

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- O TCUD encaminhado pelos pesquisadores não seguiu plenamente o modelo disponibilizado pelo CEP-UFMG em sua página na internet, entretanto, não há prejuízo nas informações solicitadas por este documento.

- Os demais termos encaminhados pelos pesquisadores estão adequados.

Recomendações:

- Na carta resposta à diligência foi informado que a professora Maria das Graças Lins Brandão se desligou do programa (PPGMAF) e foi substituída pela atual orientadora professora Cristina Mariano Ruas. Caso a pesquisadora responsável pelo Projeto queira incluir a atual orientadora na Plataforma Brasil pode fazer uma Emenda solicitando a inclusão da pesquisadora

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, somos s.m.j., favoráveis a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1543274.pdf	05/11/2020 15:12:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO2_ALTERA_TCLE_TCUD.pdf	05/11/2020 15:09:34	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Solicitação	Carta3_COEP.pdf	05/11/2020	VIVIANE	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.446.489

Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta3_COEP.pdf	15:00:52	VASCONCELOS LEITE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_uso_de_imagem_Revisado.pdf	05/11/2020 15:00:28	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_Termo_justificativa_dispensoTCLE_Revisado3.pdf	05/11/2020 14:54:21	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAlterada2.pdf	05/11/2020 14:46:57	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Cronograma	Cronograma_execussao_PB_corrigido.pdf	25/09/2020 17:45:00	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Orçamento	Orcamento_financeiro_PB.docx	11/06/2020 16:44:04	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Camara_Departamental_de_Enfermagem.pdf	08/06/2020 18:24:44	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_da_SMS_Betim.pdf	08/06/2020 18:19:37	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 4

PARECER CONSUBSTANCIADO CEP-BETIM

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BETIM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento de feridas com bálsamo de copaíba: série de casos

Pesquisador: Eline Lima Borges

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 33848720.2.3001.5651

Instituição Proponente: FUNDO MUNICIPAL DE SAUDE DE BETIM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.653.026

Apresentação do Projeto:

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem expressado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais, com garantias de eficácia e segurança, tendo em conta que 85% da população mundial utilizam plantas ou suas preparações. Em Betim, a prática da Fitoterapia encontra-se consolidada por meio do Programa Farmácia Viva, que vem sendo desenvolvido pela prefeitura desde 2004. Dentre as preparações dispensadas pelo Programa, “óleo de girassol + copaíba 7%” e o “creme de copaíba a 10%” são usadas no tratamento de feridas, já que tem sua indicação terapêutica definida pelo protocolo de prescrição de medicamentos fitoterápicos do município de Betim. Neste estudo será avaliada a ação do OR de copaíba utilizado nos curativos de úlceras crônicas de perna, as quais constituem um grave problema de saúde pública no Brasil. O objetivo deste estudo será o de relacionar resultados pré-clínicos do OR de copaíba com a cicatrização de úlceras de perna de pacientes tratados na rede de atenção à saúde de Betim. A realização deste estudo será em duas fases distintas: na etapa 1 visa avaliar a qualidade dos produtos utilizados, a concentração ideal das preparações com OR de copaíba, sua ação sobre proliferação de fibroblastos, citotoxicidade e suscetibilidade a antimicrobianos. A etapa 2 compreende ao estudo clínico. A população definida serão todos os pacientes que estiverem em tratamento de úlceras de perna no período de agosto de 2015 a julho de 2020. A amostragem se dará por conveniência, composta por 20 primeiros pacientes com úlceras de perna de diversas etiologias com base no diagnóstico médico que atenderem aos critérios de inclusão. Os dados

Endereço: Prefeitura Municipal de Betim - Rua Pará de Minas, 640 - Secretaria de Saúde - DGTES - 1º andar, sala 01

Bairro: Brasília

CEP: 32.600-412

UF: MG

Município: BETIM

Telefone: (31)3512-3314

E-mail: cepbetim@saude.betim.mg.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BETIM



Continuação do Parecer: 4.653.026

serão coletados por meio de levantamento das evoluções clínicas nos prontuários de pacientes que receberam tratamento de feridas na rede municipal de saúde de Betim e que utilizaram as preparações: “creme de copaíba a 10%” ou do óleo de girassol + bálsamo de copaíba a 7%. A fase de coleta de dados em prontuário eletrônico poderá ser realizada em qualquer uma das unidades de saúde do município em que haja disponibilidade de espaço físico e acesso ao sistema eletrônico de prontuários. Os dados relativos à evolução clínica do paciente e da ferida serão pesquisados utilizando-se termos diagnóstico médico/clínico que direcione para estes pacientes que serão definidos após anuência do Comitê de Ética e Pesquisa. Os dados serão registrados em Ficha de Coleta de Dados gerando o banco de informações que subsidiará a elaboração do relatório de pesquisa. Os casos serão descritos através de informações relevantes, como: idade, sexo, história clínica, comorbidades e desfecho de interesse. No caso de medicamentos devem ser descritas a dose, forma de administração e a duração do tratamento. “Além disso, alguns critérios denotam a qualidade em um relato de caso, são eles: critérios diagnósticos claramente definidos; consentimento informado de todos os pacientes descritos e aprovação de Comitê de Ética para série de casos em estudos prospectivos; detalhes da intervenção quando houver; desfechos clínicos relevantes e claramente definidos; descrição da percepção do paciente quanto ao desfecho e à intervenção nele efetuada; descrição de riscos associados com a intervenção; os critérios de inclusão e exclusão devem ser claramente citados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Relacionar resultados pré-clínicos do OR de copaíba com a cicatrização de úlceras de perna de pacientes tratados na atenção primária e ambatório.

Objetivo Secundário: -Analisar a citotoxicidade e segurança do bálsamo de copaíba.-Analisar a eficácia do OR de copaíba na proliferação de fibroblastos em comparação com o óleo de girassol.-Analisar a ação bactericida do OR de copaíba a 7%, 10% e a 12% sobre os microrganismos mais frequentes nas infecções de úlcera de perna.-Analisar a cicatrização e taxa de infecção de pacientes com úlcera de perna tratada com OR de copaíba a 7% e a 10% amparada nos resultados pré-clínicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: se trata de pesquisa por meio de dados secundários esses riscos são considerados mínimos. são eles: - estigmatização, ou seja, divulgação de informações pelo acesso aos dados de identificação; - Invasão de privacidade; pela divulgação de dados confidenciais e - risco a

Endereço: Prefeitura Municipal de Betim - Rua Pará de Minas, 640 - Secretaria de Saúde - DGTES - 1º andar, sala 01
Bairro: Brasília **CEP:** 32.600-412
UF: MG **Município:** BETIM
Telefone: (31)3512-3314 **E-mail:** cepbetim@saude.betim.mg.gov.br

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BETIM**

Continuação do Parecer: 4.653.026

segurança dos prontuários

Benefícios: o uso tradicional do OR de copaíba faz parte do protocolo de tratamento de feridas com fitoterápicos utilizado como opção terapêutica no município de Betim desde a implantação da Farmácia Viva em 2004, podendo ser expandido a mais pacientes que necessitem deste tratamento. Considerando a hipótese que uso tópico de OR de copaíba acelera o processo de cicatrização de úlceras de perna, relacionar os resultados pré-clínicos do OR de copaíba com a cicatrização de úlceras de perna de pacientes tratados na atenção primária, é de suma importância para ciência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante pesquisa porque estima-se que a utilização do OR de copaíba contribui para a cicatrização de úlceras de perna de pacientes tratados na atenção primária e ambulatório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE presente e adequado

TCUD presente e adequado. Não autoriza dispensa do TCLE.

Carta de anuência presente e adequada

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Em relação a carta de anuência: inserir nova carta de anuência.

Pendencia atendida

2. Em relação a metodologia:

Pendencia atendida

3. Nas informações básicas propõem-se a dispensa do TCLE:

Não há dispensa do TCLE, uso de TCUD em casos específicos

Pendencia atendida: a orientadora justifica que a plataforma brasil não permite a mudança deste

Endereço: Prefeitura Municipal de Betim - Rua Pará de Minas, 640 - Secretaria de Saúde - DGTES - 1º andar, sala 01

Bairro: Brasília

CEP: 32.600-412

UF: MG

Município: BETIM

Telefone: (31)3512-3314

E-mail: cepbetim@saude.betim.mg.gov.br

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BETIM**



Continuação do Parecer: 4.653.026

item nas informações básicas.(carta 5)

4. quanto aos objetivos: A reforma dos objetivos incluiu participantes de ambulatórios. Descrever o cenário, local e incluir na metodologia.

Pendencia atendida: a orientadora justifica que já descreveu no cenário geral e a descrição pormenorizada sera na Tese.

(Carta 5)

5. Reformar a instituição proponente: O fundo Municipal de saúde não é instituição proponente e sim coparticipante.

Pendencia atendida: a orientadora justifica que não é possível reformar na Plataforma Brasil.(carta 5)

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1678212.pdf	21/03/2021 20:41:26		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta5_CEPBETIM.pdf	21/03/2021 20:39:23	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Outros	Anuencia_da_SMS_Betim_DIOP.pdf	18/02/2021 19:20:30	Mônica Beier	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO2.pdf	11/02/2021 23:15:53	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_uso_de_imagem_Revisado2.pdf	11/02/2021 23:10:17	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Outros	Anuencia_da_SMS_Betim.pdf	11/02/2021 23:01:09	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO2_ALTERA_TCLE_TCUD.pdf	05/11/2020 15:09:34	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_uso_de_imagem_Revisado.pdf	05/11/2020	VIVIANE	Aceito

Endereço: Prefeitura Municipal de Betim - Rua Pará de Minas, 640 - Secretaria de Saúde - DGTES - 1º andar, sala 01
Bairro: Brasília **CEP:** 32.600-412
UF: MG **Município:** BETIM
Telefone: (31)3512-3314 **E-mail:** cepbetim@saude.betim.mg.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BETIM



Continuação do Parecer: 4.653.026

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_uso_de_imagem_Revisado.pdf	15:00:28	VASCONCELOS LEITE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_Termo_justificativa_dispensaTCL E_Revisado3.pdf	05/11/2020 14:54:21	VIVIANE VASCONCELOS LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BETIM, 15 de Abril de 2021

Assinado por:
Mônica Beier
(Coordenador(a))

Endereço: Prefeitura Municipal de Betim - Rua Pará de Minas, 640 - Secretaria de Saúde - DGTES - 1º andar, sala 01
Bairro: Brasília **CEP:** 32.600-412
UF: MG **Município:** BETIM
Telefone: (31)3512-3314 **E-mail:** cepbetim@saude.betim.mg.gov.br

ANEXO 5

ACEITE DO ARTIGO

23/05/2022 20:17

Gmail - Wounds International article



Vivi L <vivianevasconcelos73@gmail.com>

Wounds International article

Adam Bushby <abushby@omniamed.com>
Para: Vivi L <vivianevasconcelos73@gmail.com>

16 de maio de 2022 17:38

Hi Viviane,

I hope all's well and you had a good weekend.

I am pleased to say that I have finally heard back from the reviewer. There are still a couple of minor things but I will put these as author queries in the laid out version, which I'll send to you. So your article is accepted!

I have a full issue for the June issue so I have a decision to make over the summer whether your article goes in the September or December issue but I have to prioritise sponsored articles as they have money attached to them. I will be in touch in a few months (sorry it won't be sooner).

Regards

Adam

ADAM BUSHBY
MANAGING EDITOR

Wounds Group
OmniaMed Communications

108 Cannon Street | London | EC4N 6EU

T: +44 (0)203 735 8244

E: abushby@omniamed.com

W: www.omniamedcommunications.com

WOUNDSGROUP
Adding value, enhancing understanding, changing practice