

UNIVERSIDADE DE UBERABA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E PRODUÇÃO ANIMAL NOS
TRÓPICOS (PPGSPAT)- MESTRADO
FERNANDA DE OLIVEIRA SOARES

**EFEITO DO ÓLEO DE CANDEIA (*Eremanthus erythropappus*) PURO E DILUÍDO
EM ÓLEO DE SEMENTE DE UVA (*Vitis vinifera*) NA CICATRIZAÇÃO DE
FERIDAS INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM RATOS (*Rattus norvegicus*)**

UBERABA-MG

2024

FERNANDA DE OLIVEIRA SOARES

**EFEITO DO ÓLEO DE CANDEIA (*Eremanthus erythropappus*) PURO E DILUÍDO
EM ÓLEO DE SEMENTE DE UVA (*Vitis vinifera*) NA CICATRIZAÇÃO DE
FERIDAS INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM RATOS (*Rattus norvegicus*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (Uniube) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos.

Orientador: Prof. Dr. Endrigo Gabellini Leonel Alves

Coorientadora: Profa. Dra. Isabel Rodrigues Rosado

UBERABA-MG

2024

Catálogo elaborado pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

- S11e Soares, Fernanda de Oliveira.
Efeito do óleo de candeia (*Eremanthus erythropappus*) puro e diluído em óleo de semente de uva (*Vitis vinifera*) na cicatrização de feridas induzidas experimentalmente em ratos (*Rattus norvegicus*) / Fernanda de Oliveira Soares. – Uberaba, 2024.
83 f. : il., color.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos.
Orientador: Prof. Dr. Endrigo Gabellini Leonel Alves.
Coorientadora: Profa. Dra. Isabel Rodrigues Rosado.
1. Ferimentos e lesões – Tratamento. 2. Terapia. 3. Óleos vegetais. 4. Ratos como animais de laboratório. 5. Cicatrização de ferimentos. 6. Pele. I. Alves, Endrigo Gabellini Leonel. II. Rosado, Isabel Rodrigues. III. Universidade de Uberaba. Programa de Pós -Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos. IV. Título.

CDD 617.14

FERNANDA DE OLIVEIRA SOARES

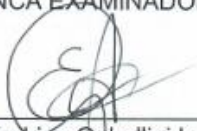
EFEITO DO ÓLEO DE CANDEIA (*Eremanthus erythropappus*) PURO E DILUÍDO EM ÓLEO
DE SEMENTE DE UVA (*Vitis vinífera*) NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS INDUZIDAS
EXPERIMENTALMENTE EM RATOS (*Rattus norvegicus*)

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em Sanidade e
Produção Animal nos Trópicos do Programa de
Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal
nos Trópicos da Universidade de Uberaba.

Área de concentração: Sanidade e Produção
Animal nos Trópicos

Aprovada em: 28/10/2024

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Endrigo Gabellini Leonel Alves
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Ian Martin
Universidade de Uberaba

gov.br

Documento assinado digitalmente
JANKERLE NEVES BOELONI
Data: 28/10/2024 14:35:52-0302
Verifique em <https://validar.js.gov.br>

Profª. Drª. Jankerle Neves Boeloni
Universidade Federal do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Janete de Oliveira Soares e Warley Cardoso Soares, por sempre acreditarem e dar suporte a todas as minhas escolhas.

Aos meus irmãos Jaqueline Oliveira Soares e José Lucas Oliveira Soares pela presença constante, carinho e atenção que me impulsionaram a concluir esse ciclo.

Aos meus familiares e amigos por todo o incentivo.

Ao Prof. Dr. Endrigo Gabellini Leonel Alves, meu orientador, e Prof^ª. Dra. Isabel Rodrigues Rosado, coorientadora, por toda paciência, disponibilidade, ensinamentos, cooperação e dedicação com esse projeto.

Ao Prof. Dr. Ian Martin pelo incentivo, pela confiança e por sempre estar disposto a me ajudar.

Aos professores da pós-graduação, Renato Linhares Sampaio, Rodrigo Supranzetti de Rezende e Maurício Scoton Igarasi por compartilharem seus conhecimentos.

A professora Jankerle Neves Boeloni e professor Gilberto Antônio Borges por dedicarem seu tempo a este projeto.

Aos amigos e colegas de mestrado, Lara Bernardes Bizinoto, Mylena Martins Coelho, Elza Alice Quadros, Bruno Bertasoli e Núbia Chaban pelo auxílio, companheirismo e por dividirem essa trajetória comigo.

Aos alunos de Iniciação Científica, Vinícius Fagundes dos Santos, Pedro Henrique Cardoso Fideles, Keitt Emanuelle e Pâmella Eduarda Silva por toda ajuda.

As técnicas de laboratório, Vanessa Beatriz Freitas Alves e Roane Cristina Sousa Castro, pela paciência, disponibilidade e auxílio durante todos esses meses.

As secretárias do programa de mestrado, Lanamara Batista Gomes e Flávia Michele da Silva, por todo o carinho, disponibilidade e ajuda.

A Universidade de Uberaba, cuja os recursos financeiros e infraestrutura permitiram a execução desse projeto.

A CAPES pela concessão parcial da bolsa de estudo.

E, por fim, meu respeito e agradecimento a todos os animais desse projeto

APOIO FINANCEIRO

Esse estudo foi desenvolvido com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Universidade de Uberaba.

RESUMO

A presente dissertação foi estruturada em dois capítulos. O primeiro capítulo trata de uma revisão sobre o tema "Uso de óleos vegetais no tratamento de feridas", já publicado na revista "Concilium". O texto aborda as propriedades terapêuticas dos óleos vegetais, destacando suas ações analgésicas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, entre outras. Essa revisão oferece uma base teórica importante sobre o potencial de diferentes óleos vegetais no contexto da cicatrização, abrangendo o óleo de candeia (*Eremanthus erythropappus*), foco de estudo do segundo capítulo. O óleo de candeia possui propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, sendo amplamente utilizado na medicina popular e cosmética. O segundo capítulo, intitulado "Efeito do óleo de candeia (*Eremanthus erythropappus*) puro e diluído em óleo de semente de uva (*Vitis vinifera*) na cicatrização de feridas induzidas experimentalmente em ratos (*Rattus norvegicus*)", apresenta uma pesquisa científica original, conduzida com 72 ratos Wistar. O estudo avaliou o impacto do óleo de candeia a 100% e a 10% nas diferentes fases da cicatrização por meio de análises macroscópicas, histológicas e de resistência mecânica do tecido. Os resultados indicaram que o óleo de candeia a 10% favoreceu a epitelização e apresentou maior resistência mecânica, apesar da presença de crostas e prurido nos primeiros dias. Esse segundo capítulo foi elaborado de acordo com as normas da revista "Anais da Academia Brasileira de Ciências".

Palavras-chave: terapias não convencionais, óleos vegetais, reparação tecidual, pele.

ABSTRACT

This Master's thesis is structured in two chapters. The first chapter is a review on the topic "Use of Vegetable Oils in Wound Treatment," already published in the journal "Concilium." The text addresses the therapeutic properties of vegetable oils, highlighting their analgesic, anti-inflammatory, and healing actions, among others. This review provides an important theoretical foundation on the potential of various vegetable oils in the context of wound healing, covering candeia oil (*Eremanthus erythropappus*), the focus of the second chapter. Candeia oil has antimicrobial and anti-inflammatory properties and is widely used in traditional medicine and cosmetics. The second chapter, titled "Effect of Candeia Oil (*Eremanthus erythropappus*) on Wound Healing in Rats (*Rattus norvegicus*)," presents original scientific research conducted with 72 Wistar rats. The study evaluated the impact of 100% and 10% candeia oil in different phases of wound healing through clinical, histological, and mechanical tissue resistance analyses. The results indicated that 10% candeia oil enhanced epithelialization and collagen formation, while the group treated with 100% oil showed greater mechanical resistance, despite the presence of crusts and pruritus in the early days. This second chapter was prepared according to the standards of the journal "Anais da Academia Brasileira de Ciências."

Key words: unconventional therapies, vegetable oils, tissue repair, skin.

LISTA DE ABREVIATURAS

IL	Interleucina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fotografia após o procedimento cirúrgico (D0) de ressecção de dois segmentos circulares de pele, cada um com 12 mm de diâmetro, em ratos (<i>Rattus norvegicus</i>). A seta preta indica a região dorsal interescapular e a seta vermelha indica a localização 30 mm caudal à primeira. Imagens dos grupos controle (A), candeia 10% (B) e candeia 100% (C).....	38
Figura 2: Figura esquemática demonstrando processo de coleta de amostras.....	41
Figura 3: Fotografia de uma amostra cutânea coletada no 21º dia após a lesão, com formato retangular (50 mm de comprimento por 20 mm de largura) e um recorte central em forma de ampulheta na área da lesão/cicatriz, com 2 mm no ponto mais estreito. Imagens antes (A) e durante (B) o teste mecânico de tração.....	44
Figura 4: Média e desvio padrão dos escores clínicos das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....	51
Figura 5: Fotografias obtidas durante a análise macroscópica das feridas cutâneas experimentais em ratos tratados com solução fisiológica (controle) ou solução oleosa com 10% e 100% de óleo de candeia aos três, sete, 14 e 21 dias após a lesão.....	52
Figura 6: Comportamento cinético dos escores clínicos das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....	56
Figura 7: Média e desvio padrão do potencial de contração (%) das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....	57
Figura 8: Comportamento cinético do potencial de contração (%) das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....	58
Figura 9: Média e desvio padrão dos escores de células inflamatórias na avaliação histológica de feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e	

soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....59

Figura 10: Comportamento cinético de células inflamatórias na avaliação histológica de feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....60

Figura 11: Média e desvio padrão dos escores histológicos para avaliação de tecido de granulação (A), deposição de colágeno (B), angiogênese (C), epitelização (D) e formação de crostas (E) em feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....65

Figura 12: Comportamento cinético dos escores histológicos para avaliação de tecido de granulação (A), deposição de colágeno (B), angiogênese (C), epitelização (D) e formação de crostas (E) em feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.....69

Figura 13: Fotomicrografia de cortes histológicos de pele após realização de feridas experimentais em ratos feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão. Hematoxilina eosina.....70

Figura 14: Média e desvio padrão da tensão máxima (MPa) das tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliadas pelo teste de tração aos 21 dias pós-lesão.....72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação utilizada para avaliação macroscópica durante a análise macroscópica de feridas experimentais em ratos não tratados e tratados com solução oleosa de candeia 10% e 100%.....	39
Tabela 2: Classificação utilizada para avaliação microscópica durante a análise macroscópica de feridas experimentais em ratos não tratados e tratados com solução oleosa de candeia 10% e 100%.....	42

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Comitê de Ética em Experimentação Animal.....	83
--	----

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: Uso de óleos vegetais no tratamento de feridas	15 -
INTRODUCTION.....	17 -
CANDEIA (Eremanthus erythropappus) OIL	18 -
LAVENDER (Lavandula angustifolia) OIL	20 -
PUMPKIN (Cucurbita pepo) SEED OIL	20 -
COCONUT (Cocos nucifera) OIL	21 -
COPAIBA (Copaifera langsdorffii) OIL.....	21 -
CUCUMBER (Cucumis sativus) OIL	22 -
TEA TREE (Melaleuca alternifolia) OIL	23 -
CONCLUSION.....	23 -
CAPÍTULO 2: Efeito do óleo de candeia (Eremanthus erythropappus) puro e diluído em oleo de semente de uva (Vitis vinifera) na cicatrização de feridas induzidas experimentalmente em ratos (Rattus novergicus)	31
INTRODUÇÃO	34
OBJETIVO	36
MATERIAL E MÉTODOS.....	36
Normas éticas	36
Animais	36
Grupos experimentais.....	37
Indução da lesão.....	37
Avaliação macroscópica da ferida.....	38
Pontencial de contração.....	39
Coleta das amostras	40
Avaliação histológica	41
Teste mecânico de tração	43
Análise estatística.....	44
RESULTADOS.....	45
Avaliação macroscópica.....	45
Potencial de contração.....	56
Avaliação histológica	58
Avaliação mecânica.....	71
DISCUSSÃO.....	72
CONCLUSÃO	78

REFERÊNCIAS	78
--------------------------	-----------

CAPÍTULO 1: Uso de óleos vegetais no tratamento de feridas



DOI: 10.53660/CLM-3032-24E13

Use of vegetable oils in wound treatment

Uso de óleos vegetais no tratamento de feridas

Received: 21-02-2024 | Accepted: 25-03-2024 | Published: 01-04-2024

Fernanda de Oliveira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7906-7897>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: fernanda.oliveiramedvet@gmail.com

Lara Bernardes Bizinoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-629X>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: larabbizinoto@gmail.com

CPF: 134.210.816-70

Elza Alice de Quadros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3900-0174>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: elzaaliceq@gmail.com

Isabel Rodrigues Rosado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: isabel.rosado@uniube.br

Ian Martin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-8257>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: ian.martin@uniube.br

Rodrigo Supranzetti de Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9445-9343>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: rodrigo.rezende@uniube.br

Sara Rodrigues Rosado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2836-9232>

Centro Universitário São Camilo

E-mail: sara.rrosado@hotmail.com

Renato Linhares Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2585-9543>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: renato.sampaio@uniube.br

Endrigo Gabellini Leonel Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba
(PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: endrigoalves@gmail.com

ABSTRACT

This study addresses the use of vegetable oils in wound treatment. These oils contain bioactive compounds that confer analgesic, antiseptic, soothing, healing, and emollient properties. Notably, candeia oil is recognized for its anti-inflammatory and antimicrobial properties, while grape seed oil is rich in proanthocyanidins with potent antioxidant activity. Lavender oil, in addition to stimulating cell proliferation and neovascularization, possesses antioxidant and antibacterial properties. Pumpkin seed oil, on the other hand, is rich in fatty acids and lipids, which help combat oxidative stress in wounds. Coconut oil, with its antibacterial and antifungal properties, and copaiba oil, with anti-inflammatory and healing actions, are also highlighted. Cucumber seed oil, besides its antioxidant properties, exhibits antimicrobial activity due to the presence of oleic acid. Lastly, tea tree oil, known for its antimicrobial action, also promotes wound healing. These oils represent a promising and natural alternative in wound treatment, although further studies are needed to determine their dosages and ensure their clinical safety.

Keywords: Grape; Lavender; Pumpkin; Coconut; Cucumber.

RESUMO

Este estudo aborda a utilização de óleos vegetais no tratamento de feridas. Esses óleos possuem compostos bioativos que conferem ação analgésica, antisséptica, efeito calmante, cicatrizante e emoliente. Destaca-se o óleo de candeia, reconhecido por suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, e o óleo de semente de uva, rico em proantocianidinas com potente atividade antioxidante. O óleo de lavanda, além de estimular a proliferação celular e a neovascularização, possui propriedades antioxidantes e antibacterianas. O óleo de semente de abóbora, por sua vez, é rico em ácidos graxos e lipídios, que auxiliam no combate ao estresse oxidativo da ferida. O óleo de coco, com suas propriedades antibacterianas e antifúngicas, e o óleo de copaíba, com ação anti-inflamatória e cicatrizante. Já o óleo de pepino, além de suas propriedades antioxidantes, apresenta atividade antimicrobiana devido a presença do ácido oleico. Por fim, o óleo de melaleuca, conhecido por sua ação antimicrobiana, também favorece a cicatrização de feridas. Esses óleos representam uma alternativa promissora e natural no tratamento de feridas, embora mais estudos sejam necessários para determinar suas dosagens e garantir sua segurança clínica.

Palavras-chave: Uva; Lavanda; Abóbora; Coco; Pepino.

INTRODUCTION

The use of plants for wound treatment and other ailments dates back to the earliest days of human history, highlighting the therapeutic efficacy provided by the healing properties of roots, leaves, and stems (Pinto; Cavalcante; Lima, 2020). The advantage of herbal medicines lies in their easy availability in nature and low cost, crucial factors for their dissemination (Piriz et al., 2014). However, the lack of scientific basis and the need for clinical validation of these practices emphasize the importance of studies to ensure the safety and efficacy of medicinal plants.

The therapeutic effect of plants derives from the presence of bioactive compounds such as alkaloids, saponins, tannins, glycosides, flavonoids, and essential oils, which confer pharmacological properties such as analgesia, antiseptic action, soothing effect, healing, and emollient properties, among others (Santos; Torres, 2012). Polyphenols or bioflavonoids produced by plants have potent antioxidant activity, protecting against oxidative damage caused by exposure to sunlight during photosynthesis (Khurana et al., 2013). In the context of wound treatment, the healing properties of plants are largely related to their antioxidant properties, which combat oxidative stress and promote tissue healing (Piriz et al., 2014). However, the exact mechanisms of action still require further investigation (Suntar et al., 2012).

The use of vegetable oils in the treatment of wounds in humans and animals has been of great relevance, given the efficacy of these compounds. Oils such as andiroba, grape seed, lavender, pumpkin seed, coconut, copaiba, cucumber seed, and tea tree stand out for their therapeutic properties. They are rich sources of essential fatty acids, vitamins, and antioxidants, essential for promoting healing and reducing inflammation (Murthy et al., 2021).

Coconut oil, for example, is recognized for its antibacterial, antifungal, and skin-hydrating properties (Almeida et al., 2012). Andiroba oil has anti-inflammatory and healing effects, being indicated for chronic wounds (Sousa et al., 2008). Grape seed oil, rich in antioxidants, stimulates the regeneration of damaged skin (Garavaglia et al., 2016). Lavender oil has potential in wound treatment, as it stimulates cell proliferation, blood vessel formation, and possesses anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties (Pratama e Ramadhani Palinrungi, 2022). Pumpkin seed oil, with its antioxidant compounds, helps combat oxidative stress in the wound (Fitzmaurice et al., 2011).

In addition, copaiba oil stands out for its antibacterial and anti-inflammatory properties (Paiva et al., 2002a), while cucumber seed oil is known for its ability to deeply hydrate the skin (Murthy et al., 2021). Finally, tea tree oil, with its antimicrobial properties, is widely used in wound treatment (Zanese; Schwambach, 2021). These oils represent natural and effective options in wound treatment but are still relatively unknown and underutilized in veterinary medicine. The aim of this review is to address the main vegetable oils as potential agents for wound treatment, discussing their compounds, mechanisms of action, safety, and efficacy in order to propose appropriate recommendations for their clinical use.

CANDEIA (*Eremanthus erythropappus*) OIL

Candeia essential oil (*Eremanthus erythropappus*) is extracted from the wood or leaves of the plant and is recognized in folk medicine for its anti-inflammatory and antimicrobial properties. Among its components, α -bisabolol, costunolide, eremanthine, vanilosmide, 15-desoxigoyazenolide, and licnofolide stand out (Sousa et al., 2008). α -Bisabolol, in particular, is known for its anti-inflammatory properties and has been widely used in pharmaceutical and cosmetic products (Sousa et al., 2003).

Studies have shown that α -bisabolol has antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, and even antineoplastic effects (Kamatou; Viljoen, 2009).

Research conducted in rats has demonstrated the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil from the leaves of *Eremanthus erythropappus* (Sousa et al., 2008). Most of the reviewed articles have shown the effectiveness of α -bisabolol in inflammatory, painful, and edematous conditions, as well as in various types of wounds, including chronic inflammations, surgical wounds, and burns, demonstrating proven activity in various diseases, such as calming, anti-allergic, antibacterial, anti-inflammatory, antineoplastic, antioxidant, hepatoprotective, and analgesic effects, among others (Amaral et al., 2021). Furthermore, the potential use of candeia oil in biological dressings has been demonstrated, evidencing the slow release of α -bisabolol inside the wound (Souza; Souza; Moraes, 2016).

GRAPE (*Vitis vinifera*) SEED OIL

Grape seed oil (*Vitis vinifera*), obtained from by-products of the wine-making process, is a herbal medicine with anti-inflammatory, antioxidant, cardioprotective, antimicrobial, and antineoplastic properties. It can be used both topically and ingested, due to its pleasant organoleptic characteristics of aroma and flavor. Its composition can vary depending on environmental factors in grape cultivation and the extraction method, and includes substances such as flavonoids, carotenoids, phenolic acids, tannins, stilbenes, tocopherol (vitamin E), linolenic acid, resveratrol, quercetin, procyanidins, and phytosterols (Garavaglia et al., 2016).

Grape seed is rich in proanthocyanidins, which have antioxidant activity twenty times greater than vitamin E and fifty times greater than vitamin C, promoting not only wound healing and burns but also a photoprotective effect (Cho et al., 2009). The polyphenols present in grape seed oil inhibit the release of arachidonic acid, responsible for the production of leukotrienes and prostaglandins that activate the inflammatory response. Additionally, proanthocyanidins have bactericidal and anti-inflammatory action, stimulating angiogenesis, fibroblast proliferation, and collagen and fibronectin synthesis (Garavaglia et al., 2016; Yang et al., 2021).

Studies have demonstrated the efficacy of grape seed extract in the treatment of surgical wounds, with significantly shorter average healing time compared to the placebo group (Hemmati et al., 2014). Grape seed oil was also effective in wound contraction in rats, reducing wound size, increasing hydroxyproline content in granulation tissue, and promoting the formation of a denser collagen matrix (Nayak et al., 2011; Rekik et al., 2016).

A recent study demonstrated that grape seed oil promotes wound healing in rats, with reduced crusts, increased collagen deposition in treated wounds, and evidence of increased angiogenic activity

and improvement in the quality of repaired tissue. These results suggest that grape seed oil may be a promising option to accelerate the healing process of cutaneous wounds (Bizimoto, 2023).

LAVENDER (*Lavandula angustifolia*) OIL

Lavender oil (*Lavandula angustifolia*) has been studied as a potential agent to improve granulation tissue formation during the healing process. Studies indicate that it can stimulate epithelial cell proliferation and angiogenesis, accelerating wound healing (Woollard; Tatham; Barker, 2007).

Recent research has evaluated the effects of lavender oil on the healing of surgical wounds in rats, noting that animals treated with this oil showed a faster healing process than the control group (Pratama e Ramadhani Palinrungi, 2022), suggesting its promising therapeutic application.

Furthermore, lavender oil is recognized for its anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties, which play an important role in wound healing by reducing inflammation and preventing infections (Samuelson et al., 2020).

However, it is crucial to consider the possibility of interaction between lavender oil and other therapies the patient may be receiving. Studies indicate that lavender oil can interact with certain medications, affecting their absorption (Sienkiewicz et al., 2013). Therefore, it is essential for patients to consult their doctors before using lavender oil for wound healing.

This oil represents a promising therapy for the healing of skin wounds, thanks to its anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties. However, more studies are needed to determine the optimal dosage and safety of its use in different concentrations and formulations.

PUMPKIN (*Cucurbita pepo*) SEED OIL

Pumpkin seed oil (*Cucurbita pepo*) is distinguished between virgin and refined oil, as its production process includes a roasting phase of the seeds (Fruhworth; Hermetter, 2008). During roasting, phenols and antioxidant compounds are formed, as well as brown substances called melanoidins, which also have antioxidant action (Durmaz; Gokmen, 2010).

Due to the presence of these phenolic compounds and other antioxidant agents, pumpkin seed oil may have characteristics that help combat oxidative stress in wounds. The interest in using these antioxidant substances in the treatment of skin wounds stems from their effectiveness in combating excess reactive oxygen species (ROS), which cause oxidative stress and delay the healing process (Fitzmaurice et al., 2011).

In addition to the antioxidant substances present in its composition, such as vitamin E, the main compounds in pumpkin seed oil are polyunsaturated, monounsaturated, and saturated fatty acids, mainly

linoleic acid and oleic acid (Murkovic; Pfannhauser, 2000; Fruhwirth; Hermetter, 2008). This composition rich in fatty acids and lipids is extremely nourishing for the skin, forming a protective barrier that retains moisture and penetrates into the deeper layers of the skin (Inato, 2021).

COCONUT (*Cocos nucifera*) OIL

Coconut oil (*Cocos nucifera*) can be obtained through dry extraction of copra, known as "coconut meat," or through wet extraction from coconut milk (Santana et al., 2011). Composed mainly of fatty acids and lipids, it is highly nutritious and forms a protective barrier that retains moisture and penetrates into the deeper layers of the skin (Almeida et al., 2012).

Furthermore, coconut oil has various pharmacological properties, such as antioxidant action, cardioprotective and hepatoprotective effects, antithrombotic and antiatherosclerotic effects, hypolipidemic and immunostimulatory effects, as well as antifungal and antiprotozoal actions (DebMandal; Mandal 2011). Its antibacterial and antiviral action is mainly attributed to the presence of lauric acid, which, when absorbed, forms monolaurin monoglycerides capable of fighting infections and viruses, effectively containing the emergence of pathogens (Zanese; Schwambach, 2021).

A study by Santana et al. (2011), aimed at characterizing and evaluating the functional properties of green coconut pulp, found 9.10% lipids in the lyophilized pulp, mainly medium-chain saturated fatty acids, with lauric acid predominance (38.05%).

According to Isaacs, Litov, and Thormar (1995), long-chain unsaturated fatty acids, such as oleic acid, and medium-chain saturated fatty acids, such as lauric acid, are responsible for the antimicrobial activity of human and bovine milk, inactivating both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

In an in vitro study to determine the antimicrobial efficiency of coconut oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, higher concentrations of the product were able to inhibit the growth of both bacteria (Inato, 2021), demonstrating effectiveness against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Medium-chain saturated fatty acids, such as lauric acid, are effective in destroying various lipid-coated bacteria, acting on their walls and disintegrating their membranes. This action also applies to lipid-coated viruses (DebMandal; Mandal, 2011).

COPAIBA (*Copaifera langsdorffii*) OIL

The resin oil extracted from the copaiba tree (*Copaifera langsdorffii*) is mainly composed of a mixture of sesquiterpenes (72%) and diterpenes (28%), with its composition varying according to factors

such as the type of copaiba, tree age, and soil. Its main attributed activities are its anti-inflammatory and healing properties (Veiga Junior; Pinto, 2022). The anti-inflammatory action, in particular, is attributed to the presence of diterpenes in its composition, although the exact mechanism is not yet fully understood (Brito et al., 1999; Montes et al., 2009).

A study by Gomes et al. (2010) characterized the fractions obtained from *Copaifera multijuga* Hayne and attributed the plant's anti-inflammatory activities to the effects of the various constituents present in its structure, which act similarly to non-steroidal anti-inflammatory drugs, inhibiting edema, increasing granulation tissue, and capillary permeability (Montes et al., 2009).

Another comparative study evaluated the chemical composition and anti-inflammatory activity in three species of copaiba, demonstrating excellent results for anti-inflammatory action in all species studied (Veiga Junior et al., 2007), indicating that this action is present in various copaiba species.

In a study on the anti-inflammatory activity of resin oil, caurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii*, was evaluated in rats with acetic acid-induced colitis, confirming its anti-inflammatory potential (Paiva et al., 2002b).

Regarding its healing action, a study by Brito et al. (1999) demonstrated that the application of pure copaiba oil on open wounds in rats resulted in increased granulation tissue and number of blood vessels, compared to the control group that received saline solution.

Another study, conducted by Paiva et al. (2002a), evaluating the use of the oil on open wounds in rats, found accelerated wound contraction and increased tensile strength compared to the control group.

CUCUMBER (*Cucumis sativus*) OIL

Cucumber extract (*Cucumis sativus*) is obtained by macerating crushed fruit in a hydroalcoholic mixture, followed by filtration and concentration in a rotary evaporator (Akhtar et al., 2011). Cucumber has several pharmacological properties, including antimicrobial, antifungal, cytotoxic activity, and an important role in wound healing, due to the presence of various active constituents in all parts of the plant, such as vitamins, minerals, amino acids, phytosterols, phenolic acids, fatty acids, and cucurbitacin (Sahu; Sahu, 2015).

A study on three cucumber cultivars showed interesting antimicrobial activity and high concentrations of lactic acid in the peel and pulp extract, which is a natural moisturizer that stimulates the production of ceramides, forming a protective barrier on the skin and reducing water loss, which are beneficial factors during wound healing (Sotiroudis et al., 2010).

Cucumber oil is rich in linoleic acid and contains percentages of oleic acid, among other fatty acids, which nourish the skin and form a protective barrier to retain moisture and penetrate into the

deeper layers (Murthy et al., 2021; Inato, 2021). In addition to its action in wound healing, its antimicrobial action can be attributed to the presence of oleic acid, a long-chain unsaturated fatty acid, which inactivates both Gram-positive and Gram-negative bacteria (Isaacs; Litov; Thormar, 1995).

Like pumpkin seed oil, cucumber oil can help with oxidative stress in wounds due to the presence of phenolic compounds, and it may also act to prevent the release of inflammatory mediators due to the presence of phytosterols in its composition (Khurana et al., 2013; Shinagawa et al., 2015).

TEA TREE (*Melaleuca alternifolia*) OIL

Tea tree essential oil (*Melaleuca alternifolia*) is extracted from the tree belonging to the myrtle family, obtained by steam distillation of the leaves and terminal branches, being separated from the aqueous distillate (Carson; Hammer; Viley, 2006). During World War II, it was widely used as a natural antiseptic and antibiotic agent (Zanese; Schwambach, 2021).

Tea tree essential oil is composed of about 100 components, with terpenes and para-cymenes being the main ones, totaling 95% of the composition (Zanese; Schwambach, 2021). Terpinen-4-ol, one of the present terpenes, is pointed out as the main contributor to the antimicrobial activity of this oil (Simões et al., 2002).

The antimicrobial mechanism of action of tea tree oil is based on its lipophilic structure, which allows the penetration of hydrocarbons (terpenes) into biological membranes, disrupting their vital functions (Carson; Hammer; Viley, 2006).

A study compared the antimicrobial effect of two commercial tea tree essential oils with an oil extracted directly from the plant, concluding that all showed inhibition of *Staphylococcus aureus* strains, with the oil extracted directly from the plant being more effective (Tedesco et al., 2014).

In addition to its antimicrobial action, tea tree oil can directly benefit the healing time. In a study, 3.3% oil was evaluated in improving the healing of acute and chronic wounds in humans, resulting in a reduction in ulcer area in eight out of twelve participants, indicating that the oil favored wound healing (Edmondson et al., 2011).

CONCLUSION

The use of vegetable oils in wound treatment, especially in veterinary medicine, offers promising therapeutic benefits. Candeia oil stands out for its anti-inflammatory and antimicrobial properties, mainly due to the presence of α -bisabolol, which has shown efficacy in inflammatory, painful, and edematous conditions, as well as in various types of wounds. Grape seed oil, rich in proanthocyanidins, promotes antioxidant activity and stimulates the regeneration of damaged skin.

Lavender oil, with its ability to stimulate cell proliferation and blood vessel formation, and its anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties, shows potential in wound treatment. Pumpkin seed oil, with its antioxidant compounds, helps combat oxidative stress in wounds. Coconut oil, known for its antibacterial, antifungal, and moisturizing properties, and copaiba oil, with its antibacterial and anti-inflammatory effects, are also valuable in wound healing. Cucumber seed oil, with its deep skin hydration capacity and antimicrobial properties, and tea tree oil, recognized for its antimicrobial action, also contribute to wound healing. These oils represent natural and effective alternatives in wound treatment, although more studies are needed to determine their ideal dosages and ensure their clinical safety. Their use could significantly benefit both human and veterinary medicine, providing effective and natural solutions for wound care.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to express our gratitude to the Universidade de Uberaba (UNIUBE), FAPEMIG, and CAPES for funding the study, granting scholarships, and providing the infrastructure that made our research project possible. The financial support and facilities played a significant role in the success of our work. We sincerely appreciate this essential partnership for advancing knowledge.

REFERENCES

AKHTAR, N.; MEHMOOD, A.; KHAN, B. A.; MAHMOOD, T.; MUHAMMAD, H.; KHAN, S.; SAEED, T. Exploring cucumber extract for skin rejuvenation. **African Journal of Biotechnology**, v.19, p.1206-1216, 2011. Available in: <http://doi.org/10.5897/AJB10.1072>.

ALMEIDA, L. C. T.; TENÓRIO, L. M. M. C.; VERÍSSIMO, R. C. S. S.; LÚCIO, I. M. L.; BASTOS, M. L. A. Potencial Antimicrobiano do Óleo de Coco no Tratamento de Feridas. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v.13, n.4, p.880-887, 2012. Available in: <http://periodicos.ufc.br/rene/article/view/4054>

AMARAL, V.; CARDIA, G. F. E.; ROCHA, E. M. T.; BONETTI, C. I.; CUMAN, R. K. N. Alfa-Bisabolol: uma revisão de propriedades bioativas antiflogísticas. **Research, Society and Development**, v.10, n.12, p.1-25, 2021. Available in: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20618>.

BIZINOTO, L. B. **Óleo de semente de uva (*Vitis vinifera*) na cicatrização de feridas cutâneas experimentais em ratos (*Rattus norvegicus*)**. 2023. 90f. Dissertação de Mestrado. Universidade de Uberaba, Uberaba, 2023.

BRITO, N. M. B.; SIMÕES, M. J.; GOMES, P. O.; PESSOA, A. F.; MELO, M. C. F. Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos. **Revista Paraense de Medicina**, v.13, n.1, p.12-17, 1999. Available in: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-220092#:~:text=Concluiu%2Dse%20que%20as%20feridas,e%20perda%20de%20p%C3%AAs...>

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. **Clinical Microbiology Reviews**, v.9, n.1, p.50-62, 2006. Available in: <https://doi.org/10.1128/cmr.19.1.50-62.2006>.

CHO, M. L.; HEO, Y. J.; PARK, M. K.; OH, H. J.; PARK, J. S.; WOO, Y. J.; JU, J. H. Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) attenuates collagen-induced arthritis. **Immunology letters**, v.124, n.2, p.102-110, 2009. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2009.05.001>.

DEBMANDAL, M.; MANDAL, S. Coconut (*Cocos nucifera* L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v.4, n.3, p.241-247, 2011. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60078-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60078-3).

DURMAZ, G.; GOKMEN, V. Impacts of Roasting Oily Seeds and Nuts on their Extracted Oils. **Lipid Technology**, v.22, n.8, p.179-182, 2010. Available in: <https://doi.org/10.1002/lite.201000042>.

EDMONDSON, M.; NEWALL, N.; CARVILLE, K.; SMITH, J.; RILEY, T.V.; CARSO, C. F. Uncontrolled, open-label, pilot study of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil solution in the decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive wounds and its influence on wound healing. **International Wound Journal**, v.8, n.4, p.375-384, 2011. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00801.x>.

FITZMAURICE, S. D.; SIVAMANI, R. K.; ISSEROFF, R. R. Antioxidant Therapies for Wound Healing: A Clinical Guide to Currently Commercially Available Products. **Skin Pharmacology and Physiology**, v.24, n.3, p.113-126, 2011. Available in: <https://doi.org/10.1159/000322643>.

FRUHWIRTH, G.; HERMETTER, A. Production Technology and Characteristics of Styrian Pumpkin Seed Oil. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v.110, n.7, p.637-644, 2008. Available in: <https://doi.org/10.1002/ejlt.200700257>.

GARAVAGLIA, J.; MARKOSKI, M. M.; OLIVEIRA, A.; MARCADENTI, A. Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health. **Nutrition and Metabolic Insights**, v.9, p.59-64, 2016. Available in: <https://doi.org/10.4137/NMI.S32910>.

GOMES, N. M.; REZENDE, C. M.; FONTES, S. P.; MATHEUS, M. E.; PINTO, A. C.; FERNANDES, P. D. Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of fractions obtained from *Copaifera multijuga* Hayne. **Journal of Ethnopharmacology**, v.128, p.177-183, 2010. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.005>.

HEMMATI, A. A.; FOROOZAN, M.; HOUSHMAND, G.; MOOSAVI, Z. B.; BAHADORAM, M.; MARAM, N. S. The Topical Effect of Grape Seed Extract 2% Cream on Surgery Wound Healing. **Global Journal of Health Science**, v.7, n.3, p.52-58, 2014. Available in: <https://doi.org/10.5539%2Fgjhs.v7n3p52>.

INATO, S. B. L. Análise Química e Atividade Antibacteriana do Óleo de Coco Usado no Tratamento da Pele. **Revista Integrativa em Inovações Tecnológicas nas Ciências da Saúde**, v.7, p.41-63, 2021. Available in: <https://periodicos.ufrb.edu.br/index.php/revise/article/view/2066>

ISAACS, C. E.; LITOV, R. E.; THORMAR, H. Antimicrobial activity of lipids added to human milk, infant formula, and bovine milk. **Nutritional Biochemistry**, v.6, n.7, p.362-366, 1995. Available in: [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(95\)80003-U](https://doi.org/10.1016/0955-2863(95)80003-U).

KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A review of the application and pharmacological properties of α -bisabolol and α -bisabolol-rich oils. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v.87, p.1-7, 2009. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11746-009-1483-3>.

KHURANA, S.; VENKATARAMAN, K.; HOLLINGSWORTH, A.; PICHE, M.; TAI, T. C. Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging. **Nutrients**, v.5, n.10, p.3779-3827, 2013. Available in: <https://doi.org/10.3390/nu5103779>.

MONTES, L. V.; BROSEGHINI, L. P.; ANDREATTA, F. S.; SANT'ANNA, M. E. S.; NEVES, V. M.; SILVA, A. G. Evidências para o uso da óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. **Natureza on line**, v.7, n.2, p.61-67, 2009. Available in: http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/02_monteslvetal_6167.pdf

MURKOVIC, M.; PFANNHAUSER, W. Stability of Pumpkin Seed Oil. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v.102, n.10, p.607-611, 2000. Available in: [https://doi.org/10.1002/1438-9312\(200010\)102:10%3C607::AID-EJLT607%3E3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1438-9312(200010)102:10%3C607::AID-EJLT607%3E3.0.CO;2-E).

MURTHY, H. N.; DEWIR, Y. H.; DALAWAI, D.; AL-SUHAIBANI, N. Comparative physicochemical analysis of seed oils of wild cucumber (*Cucumis sativus* var. *hardwickii* (Royle) Alef.), cucumber (*Cucumis sativus* L. var. *sativus*), and gherkin (*Cucumis anguria* L.). **South African Journal of Botany**, v.145, p.186-191, 2021. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.06.004>.

NAYAK, B. S.; RAMDATH, D. D.; MARSHALL, J. R.; ISITOR, G.; XUE, S.; SHI, J. Wound-healing Properties of the Oils of *Vitis vinifera* and *Vaccinium macrocarpon*. **Phytotherapy Research**, v.25, p.1201–1208, 2011. Available in: <https://doi.org/10.1002/ptr.3363>.

PAIVA, L. A. F.; CUNHA, K. M. A.; SANTOS, F. A.; GRAMOSA, N. V.; SILVEIRA, E. R.; RAO, V. S. N. Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. **Phytotherapy Research**, v.16, n.8, p.737–739, 2002a. Available in: <https://doi.org/10.1002/ptr.1049>.

PAIVA, L. A.; GURGEL, L. A.; SILVA, R. M.; TOME, A. R.; GRAMOSA, N. V.; SILVEIRA, E. R.; SANTOS, F. A.; RAO, V. S. Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. **Vascular Pharmacology**, v.39, n.6, p.303-307, 2002b. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1537-1891\(03\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S1537-1891(03)00028-4).

PINTO, E. G.; CAVALCANTE, F. S.; LIMA, R. A. A fitoterapia no tratamento de pele: um estudo bibliográfico. **Biodiversidade**, v.19, n.3, p.188-197, 2020. Available in: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/10827>

PIRIZ, M. A.; LIMA, C. A. B.; JARDIM, V. M. R.; MESQUITA, M. K.; SOUZA, A. D. Z.; HECK, R. M. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 3, p. 628–636, 2014. Available in: https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_178.

PRATAMA, A. M. O.; RAMADHANI PALINRUNGI, A. L. An Influence of Topical Treatment Lavender Essential Oil on Wound Healing Process Through Enhanced Collagen Synthesis and Anti-Microbial Effects: A Literature Review. **International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies**, v.2, n.11, p.1321–1324, 2022. Available in: <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v2-i11-34>

REKIK, D. M.; KHEDIR, S. B.; MOALLA, K. K.; KAMMOUN, N. G.; REBAI, T.; SAHNOUN, Z. Evaluation of wound healing properties of grape seed, sesame, and fenugreek oils. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: Ecam**, v. 2016, p.1-12, 2016. Available in: <https://doi.org/10.1155/2016/7965689>.

SAHU, T.; SAHU, J. Cucumis sativus (Cucumber): a Review on its Pharmacological Activity. **Journal of Applied Pharmaceutical Research**, v.3, p.4-9, 2015. Available in: <https://www.japtronline.com/index.php/joapr/article/view/46>

SAMUELSON, R; LOBL, M; HIGGINS, S; CLAREY, D; WYSONG, A. The Effects of Lavender Essential Oil on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**. v.26, n.8, p.680-690, 2020. Available in: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2019.0286?url_ver=Z39.88-2003&brfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&brfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

SANTANA, I. A.; RIBEIRO, E. P.; IGUTI, A. M. Evaluation of green coconut (Cocos nucifera L.) pulp for use as milk, fat and emulsifier replacer in ice cream. **Procedia Food Science**, v.1, p.1447-1453, 2011. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.profoo.2011.09.214>.

SANTOS, O. J.; TORRES, O. J. M. Phytotherapy evolution in the healing process in surgery. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v.25, n.3, p.139, 2012. Available in: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202012000300001>.

SHINAGAWA, F. B.; SANTANA, F. C.; TORRES, L. R. O.; MANCINI-FILHO, J. Grape seed oil: a potential functional food? **Food Science and Technology**, v.35, n.3, p.399–406, 2015. Available in: <https://doi.org/10.1590/1678-457X.6826>.

SIMÕES, R. P.; GROppo, F. C.; SARTORATO, A.; DEL FIOl, F. S.; MATTOS FILHO, T. R.; RAMACCIATO, J. C.; RODRIGUES, M. V. N. Efeito do óleo de Melaleuca alternifolia sobre a infecção estafilocócica. **Revista Lecta. Bragança Paulista**, v. 20, n. 2, p. 143-152, 2002. Available in: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-359799>

SOTIROUDIS, G.; MELLIOU, E.; SOTIROUDIS, T. G.; CHINOu, I. Chemical Analysis, Antioxidant and Antimicrobial Activity Of Three Greek Cucumber (*Cucumis sativus*) Cultivars. **Journal of Food Biochemistry**, v.34, p. 61-78, 2010. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2009.00296.x>.

SOUZA, O. V.; OLIVEIRA, M. S.; RABELLO, S. V.; CUNHA, R. O.; COSTA, B. L. S.; LEITE, M. N. Estudo farmacognóstico de galhos de *Vanillosmopsis erythropappa* Schult. Bip. – Asteraceae. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.13, p.50–53, 2003. Available in: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2003000300019>.

SOUZA, O. V.; SILVÉRIO, M. S.; DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; MATHEUSF, C.; YAMAMOTO, C. H.; ALVES, M. S. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil from *Eremanthus erythropappus* leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, p.771–777, 2008. Available in: <https://doi.org/10.1211/jpp.60.6.0013>.

SOUZA, F. C. B.; SOUZA, R. F. B.; MORAES, A. M. Incorporation and release kinetics of alpha-bisabolol from pcl and chitosan/guar gum membranes. **Brazilian Journal Chemical Engineering**, v.33, n.3, p.453–467, 2016. Available in: <https://doi.org/10.1590/0104-6632.20160333s20150083>.

SUNTAR, I.; AKKOL, E. K.; NAHAR, L.; SARKER, S. D. Wound healing and antioxidante properties: do they coexist in plants? **Free radicals and antioxidants**, v.2, n.2, p.1-2, 2012. Available in: <https://doi.org/10.5530/ax.2012.2.2.1>.

TEDESCO, L.; BUFALO, A. C.; WIETZIKOSKI, E. C.; VELASQUEZ, P. A. G.; CIESCA, G. M. Avaliação Antibacteriana do Extrato de Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) Frente à Cepa de *Staphylococcus aureus*. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 18, n.2, p.89-84, 2014. Available in: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v18i2.2014.5172>.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. O gênero *Copaifera* L. **Química nova**, v.25, n.2, p.273-286, 2022. Available in: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000200016>.

VEIGA JUNIOR, V. F.; ROSAS, E. C.; CARVALHO, M. V.; HENRIQUES, M. G. M. O.; PINTO, A. C. 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**, v. 112, n.2, p. 248-254, 2007. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.03.005>.

WOOLLARD, A.C.; TATHAM, K.C.; BARKER, S. The influence of essential oils on the process of wound healing: a review of the current evidence. *J Wound Care*. v.16, n.6, p.255-257, 2007. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17722522/>

YANG, C.; SHANG, K.; LIN, C.; WANG, C.; SHI, X.; WANG, H.; LI, H. Processing technologies, phytochemical constituents, and biological activities of grape seed oil (GSO): A review. **Trends in Food Science & Technology**, v.116, p.1074-1083, 2021. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.09.011>.

ZANESE, M. L.; SCHWAMBACH, C. Proposta de um curativo sustentável a base de óleos naturais para cicatrização de feridas superficiais. In: ALMEIDA JUNIOR, S. **Produtos naturais e suas aplicações**. São Paulo:Editora Científica Digital, v.1, p.280-292, 2021. Available in: <https://dx.doi.org/10.37885/210203000>.

CAPÍTULO 2: Efeito do óleo de candeia (*Eremanthus erythropappus*) puro e diluído em óleo de semente de uva (*Vitis vinifera*) na cicatrização de feridas induzidas experimentalmente em ratos (*Rattus norvegicus*)

Fernanda Oliveira Soares¹, Lara Bernardes Bizinoto², Vinícius Fagundes dos Santos³, Isabel Rodrigues Rosado⁴, Thaís Gonçalves Tavares⁵, Jankerle Neves Boeloni⁶, Ian Martin⁷, Endrigo Gabellini Leonel Alves^{*8}.

¹ Programa de Pós-graduação em Sanidade de Produção Animal nos Trópicos, Universidade de Uberaba, Av. Nenê Sabino, 1801, CEP. 38.055-500, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-7906-7897>

² Programa de Pós-graduação em Sanidade de Produção Animal nos Trópicos, Universidade de Uberaba, Av. Nenê Sabino, 1801, CEP. 38.055-500, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-2409-629X>

³ Curso de Medicina, Universidade de Uberaba, Av. Nenê Sabino, 1801, CEP. 38.055-500, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Programa de Pós-graduação em Sanidade de Produção Animal nos Trópicos, Universidade de Uberaba, Av. Nenê Sabino, 1801, CEP. 38.055-500, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

⁵ Departamento de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias da Universidade Federal do Espírito Santo, Rua Eduardo Viana Moreira, n.40 CEP 29500-000, Alegre, Espírito Santo, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-3065-8052>

⁶ Departamento de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias da Universidade Federal do Espírito Santo, Rua Eduardo Viana Moreira, n.40 CEP 29500-000, Alegre, Espírito Santo, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0049-6854>

⁷ Programa de Pós-graduação em Sanidade de Produção Animal nos Trópicos, Universidade de Uberaba, Av. Nenê Sabino, 1801, CEP. 38.055-500, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-6934-8257>

^{*8} Programa de Pós-graduação em Sanidade de Produção Animal nos Trópicos, Universidade de Uberaba, Av. Nenê Sabino, 1801, CEP. 38.055-500, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

Palavras chave: Alfabisabolol; Antibiótico; Anti-inflamatório; Óleos vegetais; Regeneração; Reparação

Óleo de candeia na cicatrização de ferida em ratos (Título resumido)

Seção Amino Science

Resumo

O estudo investigou os efeitos do óleo de candeia (*Eremanthus erythropappus*) na cicatrização de feridas cutâneas induzidas experimentalmente em ratos (*Rattus norvegicus*), considerando suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas. O óleo de candeia, rico em α -bisabolol, foi aplicado em diferentes concentrações (10% e 100%) nas feridas para avaliar seu potencial na aceleração da epitelização, formação de tecido de granulação e resistência mecânica do tecido reparado. Foram realizadas análises macroscópicas, histológicas e mecânicas para mensurar o processo de cicatrização. Os principais achados indicam que a concentração de 10% proporcionou resultados superiores, com melhor coloração do leito da ferida, menor formação de crostas e epitelização mais rápida, além de maior resistência mecânica das cicatrizes, enquanto o grupo tratado com óleo de candeia a 100% apresentou maior prurido nas fases iniciais e maior formação de crostas. Conclui-se que o óleo de candeia a 10% é uma opção promissora para o tratamento de feridas, oferecendo uma cicatrização mais rápida e eficiente, com menos efeitos colaterais em comparação à concentração de 100% e ao controle.

Key Words: Alfabisabolol; Antibiótico; Anti-inflamatório; Óleos vegetais; Regeneração; Reparação.

INTRODUÇÃO

O tratamento de feridas é um tema importante na medicina humana e veterinária, pois a cicatrização adequada é essencial para a recuperação e o bem-estar dos pacientes, sejam humanos ou animais. Feridas mal tratadas podem evoluir para complicações graves, como infecções, dor crônica, cicatrizes inadequadas e até amputações (Solovastru *et al.*, 2015, Quadros *et al.*, 2024). A cicatrização eficaz envolve processos biológicos complexos, incluindo inflamação, formação de tecido de granulação, epitelização e remodelação (Rezende *et al.*, 2020a). Cada uma dessas fases precisa ocorrer de maneira coordenada para evitar complicações e promover a restauração funcional do tecido (Sorg & Sorg 2023). Na fase de hemostasia, a coagulação do sangue é iniciada para estancar o sangramento, formando um coágulo que serve como uma matriz temporária para as células que virão a seguir (Brocke; Barr, 2020). Em seguida, a fase inflamatória é caracterizada pela migração de células imunes para o local da ferida, que ajudam a prevenir infecções e iniciam o processo de cicatrização (Broughton *et al.*, 2006). A fase de proliferação envolve a migração e proliferação de fibroblastos e queratinócitos, que são essenciais para a formação de novo tecido e a reconstituição da barreira cutânea (Ojeh *et al.*, 2015). Finalmente, na fase de maturação, ocorre a remodelação do tecido cicatricial, onde o colágeno é reorganizado e há um aumento da vascularização, resultando em uma pele mais forte e funcional (Reinke; Sorg, 2012). Cada uma dessas fases é crucial para garantir um reparo eficaz e a restauração da integridade da pele. Além disso, o tratamento correto de feridas reduz o tempo de recuperação, os custos hospitalares e melhora a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo reinternações (Solovastru *et al.*, 2015; Rezende *et al.*, 2020b). Novas abordagens terapêuticas, como o uso de substâncias naturais estão ganhando destaque por proporcionarem uma cicatrização mais rápida e eficaz, com menos efeitos colaterais (Soares *et al.*, 2024, Quadros *et al.*, 2024).

Nesse contexto, o óleo de candeia, surge como uma alternativa promissora. A candeia

(*Eremanthus erythropappus*) é uma árvore nativa do cerrado brasileiro, que vem ganhando destaque por suas inúmeras qualidades, tanto ecológicas quanto econômicas (Brandão *et al.*, 2020). Além de ser uma espécie adaptada a solos pobres, o que a torna uma excelente opção para o cultivo em áreas degradadas ou de baixa fertilidade, a candeia tem alto valor agregado devido ao óleo extraído de sua madeira, rico em α -bisabolol (Fernandes *et al.*, 2020). A valorização da candeia também reflete seu potencial de uso sustentável, uma vez que pode ser cultivada em sistemas de manejo florestal responsáveis, promovendo a recuperação de áreas degradadas e gerando renda para pequenos produtores. Como uma árvore típica do bioma Cerrado, a candeia não só enriquece a biodiversidade, mas também fortalece o mercado de produtos naturais brasileiros, reafirmando o papel do país na produção sustentável de recursos naturais (Filho *et al.*, 2020). O α -bisabolol principal composto do óleo de candeia é conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias (Silvério *et al.*, 2008, Cavalcante *et al.*, 2019, Li *et al.*, 2022), antimicrobianas (Oliveira *et al.*, 2017, Brandão *et al.*, 2020), analgésicas (Rocha *et al.*, 2011, Teixeira *et al.*, 2017), antineoplásicas (Filho *et al.*, 2020) e antiparasitárias (Fernandes *et al.*, 2020, Marchesini *et al.* 2021), o óleo tem mostrado boas perspectivas para o tratamento de feridas cutâneas (Soares *et al.*, 2024). A sua capacidade de modular as fases da cicatrização, acelerando o processo e reduzindo complicações, torna o óleo de candeia um candidato promissor para uso terapêutico. Entretanto, a maioria dos estudos até o momento investigou os efeitos do α -bisabolol em baixas concentrações (0,1% a 1%), que demonstraram benefícios significativos sem efeitos adversos (Solovastru *et al.* 2015, Eddin *et al.*, 2022, Li *et al.*, 2022). Pouco se sabe sobre os efeitos de concentrações mais elevadas, especialmente no que diz respeito à citotoxicidade, prurido ou inflamação exacerbada. Este estudo busca preencher parte dessa lacuna ao explorar os efeitos do óleo de candeia em concentrações mais altas na cicatrização de feridas, avaliando a possibilidade de uma melhora mais significativa na cicatrização e fornecendo dados valiosos sobre seus efeitos terapêuticos e colaterais.

OBJETIVO

Avaliar os efeitos do óleo de candeia diluído em óleo de uva em concentrações de 10% e 100% para a cicatrização de feridas de pele em *Rattus norvegicus* machos.

MATERIAL E MÉTODOS

Normas éticas

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade de Uberaba (Protocolo nº 008/2021) e seguiu as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). As intervenções cirúrgicas, avaliações macroscópicas, eutanásias e coletas de amostras foram realizadas no biotério da Universidade de Uberaba. As análises histológicas ocorreram na Universidade Federal do Espírito Santo. O teste mecânico de tração foi executado no Laboratório de Análises Mecânicas da Universidade de Uberaba.

Animais

Foram utilizados 72 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), machos, com três meses de idade e peso médio de 300g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Uberlândia, certificados como livres de ectoparasitas e endoparasitas. Os animais foram mantidos no Biotério Experimental da Universidade de Uberaba, alojados em caixas com seis animais cada, sob condições controladas de umidade e temperatura, com fotoperíodo de 12 horas. Receberam ração comercial para roedores (Nuvilab CR-1®, Nuvital Nutrientes S/A, Brasil) e água *ad libitum*.

Grupos experimentais

Os ratos foram aleatoriamente divididos em três grupos experimentais:

Grupo Controle: Animais submetidos à confecção da ferida cirúrgica e tratados com solução fisiológica (NaCl 0,9%) (n = 24).

Grupo Candeia 10%: Animais submetidos à confecção da ferida cirúrgica e tratados com solução oleosa contendo 10% de óleo de candeia (n = 24). Óleo de semente de uva foi usado como diluente.

Grupo Candeia 100%: Animais submetidos à confecção da ferida cirúrgica e tratados com solução oleosa contendo 100% de óleo de candeia (n = 24).

Seis animais de cada grupo foram avaliados no terceiro, sétimo, 14º e 21º dias após a indução das feridas, referidos como D3, D7, D14 e D21, respectivamente.

Indução da lesão

As intervenções cirúrgicas para a confecção das feridas foram realizadas na sala de cirurgia do biotério da Universidade de Uberaba. Foram administrados cloridrato de cetamina (Cetamin® 10%, Syntec, Brasil) na dose de 4 mg/kg e morfina (Dimorf® 10 mg/mL, Cristália, Itapira, SP, Brasil) na dose de 2 mg/kg, ambos por via intramuscular (IM) na mesma seringa. Em seguida, os animais foram induzidos e mantidos sob anestesia geral com isoflurano (Isoforine® 100%, Cristália, Brasil), diluído em oxigênio puro, fornecido por máscara facial.

Com os animais anestesiados, foi realizada a tricotomia dorsal da região cervical até a lombossacral. Os animais foram posicionados em decúbito ventral e o campo operatório foi preparado com soluções de clorexidina degermante a 2% (Rioher® 2%, Rioquímica, Brasil) e alcoólica a 0,5% (Riohex® 0,5%, Rioquímica, Brasil). Em seguida, foram ressecados dois

segmentos completos de pele, em formato circular e com 12 mm de diâmetro, sendo um na região dorsal interescapular e o outro 30 mm caudal ao primeiro (Fig. 1).

Após a cirurgia, os animais foram alojados em caixas individuais e receberam tramadol (Tramadon®, Cristália, Brasil) na dose de 10 mg/kg via subcutânea (SC) em aplicação única. No grupo controle, as feridas foram limpas com solução fisiológica uma vez ao dia até os tempos de avaliação. Nos grupos Candeia 10% e Candeia 100%, além da limpeza com solução fisiológica, foi aplicado 0,5 mL da solução oleosa específica de cada grupo sobre as feridas a cada 24 horas até os tempos de avaliação. O dia do procedimento cirúrgico foi considerado como o dia zero (D0) do experimento.

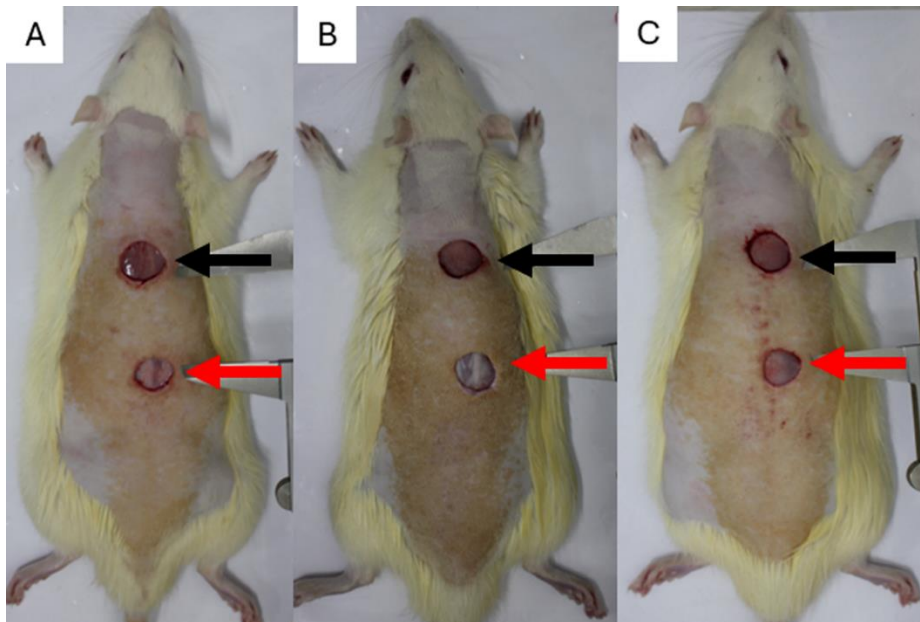


Figura 1- Fotografia após o procedimento cirúrgico (D0) de ressecção de dois segmentos circulares de pele, cada um com 12 mm de diâmetro, em ratos (*Rattus norvegicus*). A seta preta indica a região dorsal interescapular e a seta vermelha indica a localização 30 mm caudal à primeira. Imagens dos grupos controle (A), candeia 10% (B) e candeia 100% (C).

Avaliação macroscópica da ferida

As feridas foram avaliadas macroscopicamente aos dias três, sete, 14 e 21 de pós-

operatório. A avaliação foi realizada por meio da observação diária das lesões produzidas considerando os parâmetros de coloração do leito da ferida, crostas, epitelização e prurido conforme os escores da tabela 1.

Tabela 1- Classificação utilizada para avaliação macroscópica durante a análise macroscópica de feridas experimentais em ratos não tratados e tratados com solução oleosa de candeia 10% e 100%.

Parâmetros	0	1	2	3
Coloração do leito	Róseo	Avermelhado	Amarelado	Enegrecido
Crostas	Ausente	Discreto	Moderado	Acentuado
Epitelização	Epitelização completa	Epitelização de 2/3 da ferida	Epitelização de 1/3 da ferida	Sem epitelização
Prurido	Ausente	Discreto	Moderado	Acentuado
Somatório total				

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Rezende *et al.*, (2020^a)

Potencial de contração

As medidas da área da ferida foram realizadas no dia da confecção das feridas (dia 0) e nos dias três, sete, 14 e 21 de pós-operatório. As feridas foram fotografadas com uma câmera digital (Canon EOS 550D), mantida a uma distância constante de 30 cm da área cirúrgica. As imagens foram transferidas para um computador e analisadas com o software ImageJ® (National Institutes of Health, EUA) para mensuração da área da ferida cutânea utilizando a ferramenta de polígono, com um paquímetro como referência para calibrar a imagem e convertê-la em medidas decimais (mm). Após a mensuração da área, o potencial de contração (PC) das feridas

foi calculado usando a fórmula $PC = [(AI - AF) \times 100] / AI$, onde AI é a área inicial da ferida e AF é a área final da ferida (Rezende *et al.*, 2020a).

Coleta das amostras

Para a coleta das amostras cutâneas os animais foram submetidos a eutanásia por meio de aprofundamento anestésico com isoflurano, até parada cardiorespiratória e morte. As amostras cutâneas colhidas nos dias três, sete e 14 pós-operatório, abrangeram as duas cicatrizes/lesões cutânea com margem de 2 mm de pele saudável circundante, com profundidade até a musculatura dorsal e foram destinadas para análises histológicas. No 21º dia, três amostras foram coletadas de cada animal: a ferida cranial, com uma margem de 2 mm, foi destinada a avaliações histológicas; as outras duas amostras, destinadas ao teste mecânico de tração, possuíam formato retangular (70 mm de comprimento por 20 mm de largura), e foram retiradas da região dorsal no sentido transversal ao eixo longitudinal do animal (Fig. 2). Uma amostra foi centralizada na cicatriz caudal e a outra na pele íntegra imediatamente caudal à primeira (Fig. 2).

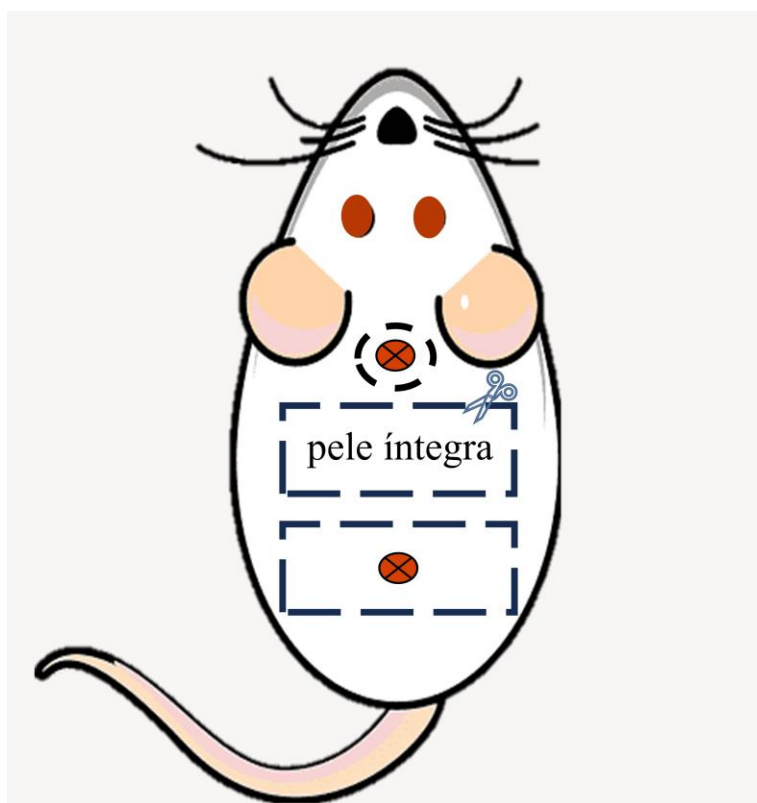


Figura 2- Figura esquemática demonstrando processo de coleta de amostras de pele íntegra e de pele após a confecção de feridas experimentais em ratos não tratados e tratados com solução oleosa de candeia 10% e 100%. Fonte: Elaborada pelo autor.

Avaliação histológica

As avaliações histológicas foram conduzidas nos dias três, sete, 14 e 21 pós-cirúrgico. Inicialmente, as amostras de pele foram fixadas em formaldeído a 10% por 24 horas e mantidas em álcool 70% até o momento da inclusão onde foram desidratadas em série de álcool com concentrações crescentes (80%, 90% e 100%), cada uma por uma hora. Posteriormente, as amostras foram diafanizadas em xilol diluído e puro por 40 minutos cada e incluídas em blocos de parafina. Os cortes histológicos de 4µm foram obtidos usando um micrótomo (Micron[®] HM315, Swerdlick Medical Systems, EUA) e corados com hematoxilina-eosina (HE).

A análise descritiva foi realizada por microscopia óptica, a coloração HE foi examinada em aumentos de 2x, 4x, 10x e 20x para identificar células inflamatórias, epitelização, angiogênese, tecido de granulação, deposição de colágeno, presença de crostas e bactérias. A

coloração TM foi examinada em aumento de 4x, focando na deposição de colágeno. A avaliação foi realizada de forma subjetiva e cega, com escores atribuídos multiplicando a distribuição (focal [1]; multifocal [2]; difuso [3]) pela intensidade (ausente [0]; discreto [1]; moderado [2]; acentuado [3]) para cada parâmetro observado. Para a avaliação da epitelização foi feito baseando-se somente na intensidade (ausência de epitelização [4]; epitelização de 1/3 da ferida [3]; epitelização de 2/3 da ferida [2]; epitelização completa [1]) (Tabela 2). Os resultados foram escritos com Média $\pm$ DP.

Tabela 2- Classificação utilizada para avaliação microscópica durante a análise macroscópica de feridas experimentais em ratos não tratados e tratados com solução oleosa de candeia 10% e 100%.

Categoria		Escore	Especificações
Células inflamatórias	3	Acentuado	Intensa proliferação de células
	2	Moderado	Moderada proliferação de células
	1	Discreto	Discreta proliferação de células
	0	Ausente	Ausência de proliferação de células
Epitelização	1	Acentuado	Epitelização completa
	2	Moderado	Epitelização de 2/3 da ferida
	3	Discreto	Epitelização de 1/3 da ferida
	4	Ausente	Sem epitelização
Angiogênese	3	Acentuado	Acentuada presença de neovascularização
	2	Moderado	Moderada presença de neovascularização
	1	Discreto	Discreta presença de neovascularização
	0	Ausente	Ausência de neovascularização
Tecido de granulação	3	Acentuado	Acentuado tecido de granulação

	2	Moderado	Moderado tecido de granulação
	1	Discreto	Discreto tecido de granulação
	0	Ausente	Ausência de tecido de granulação
Deposição de colágeno	3	Acentuado	Acentuada deposição de colágeno
	2	Moderada	Moderada deposição de colágeno
	1	Discreta	Discreta deposição de colágeno
	0	Ausente	Ausência de deposição de colágeno
Crostras	3	Acentuado	Acentuada formação de crosta
	2	Moderada	Moderada formação de crosta
	1	Discreta	Discreta formação de crosta
	0	Ausente	Ausência de formação de crosta
Presença de bactérias	3	Acentuado	Acentuada presença de bactérias
	2	Moderada	Moderada presença de bactérias
	1	Discreta	Discreta presença de bactérias
	0	Ausente	Ausência de bactérias

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Rezende *et al.*, (2020^a)

Teste mecânico de tração

No 21º dia pós-operatório, duas amostras de pele retangulares (70 mm de comprimento por 20 mm de largura) foram colhidas de cada animal. Uma amostra foi retirada da região dorsal transversal ao eixo longitudinal, centrada na cicatriz caudal, e a outra da pele íntegra imediatamente caudal. As amostras foram congeladas a -20°C até o dia dos testes, armazenadas individualmente em sacos plásticos e imersas em solução fisiológica.

Os ensaios de tração foram realizados na máquina universal de ensaios (EMIC®, DL-3000), equipada com uma célula de carga de 2000 N e velocidade de deslocamento de 0,3 mm/s.

Antes dos testes, as amostras foram descongeladas à temperatura ambiente e recortadas em formato de ampulheta, com 2 mm de largura no centro. Durante o teste, a espessura de cada corpo de prova foi medida no centro utilizando um paquímetro. Os esforços máximos à tensão (MPa) foram registrados para cada corpo de prova por meio do software associado ao equipamento (Fig. 3). Os resultados foram descritos com Média $\pm$ DP.

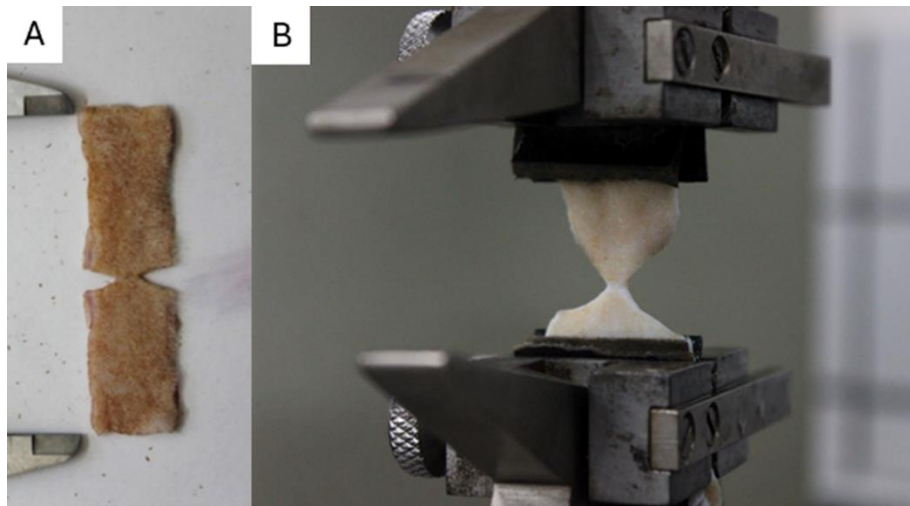


Figura 3 - Fotografia de uma amostra cutânea coletada no 21º dia após a lesão, com formato retangular (70 mm de comprimento por 20 mm de largura) e um recorte central em forma de ampulheta na área da lesão/cicatriz, com 2 mm no ponto mais estreito. Imagens antes (A) e durante (B) o teste mecânico de tração.

Análise estatística

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado em um esquema fatorial 3 x 4, com três grupos experimentais (controle, candeia 10% e candeia 100%) e quatro tempos de avaliação (três, sete, 14 e 21 dias pós-operatório). Os dados paramétricos relativos ao potencial de contração e ao teste mecânico de tração foram inicialmente submetidos aos testes de normalidade de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, realizou-se a análise de

variância (One-Way ANOVA), seguida pela comparação das médias pelo teste de Student Newman-Keuls (SNK).

Para os dados não paramétricos relacionados aos escores de avaliações macroscópicas (coloração do leito, crosta, epitelização e prurido) e histológicas (células inflamatórias, epitelização, angiogênese, tecido de granulação, deposição de colágeno, crosta e presença de bactérias), as médias dos grupos foram comparadas em cada tempo de avaliação utilizando o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA), adotando um nível de confiança de 95%.

RESULTADOS

Avaliação macroscópica

Escore geral de avaliação macroscópica

O somatório dos escores da avaliação macroscópica das feridas tratadas com solução fisiológica (controle) foi menor e, portanto, significativamente melhor ($p < 0,05$) em comparação aos grupos tratados com 10% e 100% de óleo de candeia no terceiro dia de avaliação. Aos sete e 14 dias, os escores foram significativamente melhores nos grupos controle e candeia 10% em relação ao grupo candeia 100%. Aos 21 dias, os escores do grupo candeia 10% foram significativamente melhores ($p < 0,05$) que os dos grupos controle e candeia 100% (Fig. 3A e 4).

Coloração do leito

No terceiro dia de avaliação, o grupo controle apresentou predominantemente coloração avermelhada (91,67%, 11/12), com uma ocorrência de coloração amarela (8,33%, 1/12). Nas feridas tratadas com óleo de candeia a 10%, a coloração predominante foi enegrecida (83,33%, 10/12), com algumas feridas exibindo coloração avermelhada (16,67%, 2/12). No grupo candeia 100%, 50% das feridas apresentaram coloração avermelhada e 50% coloração amarela. No terceiro dia, as feridas do grupo candeia 10% apresenta coloração significativamente pior ($p<0,05$) em comparação ao grupo candeia 100% e controle (Fig. 4B e 5).

No sétimo dia de avaliação, todas as feridas dos grupos controle e candeia 100% apresentaram coloração avermelhada. No grupo candeia 10%, a coloração avermelhada foi predominante (83,33%, 10/12), com duas feridas exibindo coloração amarela. Não foram observadas diferenças significativas nesse período (Fig. 4B e 5).

No décimo quarto dia de avaliação, todas as feridas dos grupos controle e candeia 100% apresentaram coloração avermelhada. No grupo candeia 10%, a coloração rósea predominou em 91,67% das feridas (11/12), com uma ferida (8,33%) exibindo coloração avermelhada. Aos 14 dias, os escores de coloração do leito das feridas foram significativamente melhores ($p<0,05$) no grupo candeia 10% em comparação aos grupos controle e candeia 100% (Fig. 4B e 5).

No vigésimo primeiro dia, a coloração das feridas do grupo controle foi predominantemente avermelhada (66,67%, 8/12), com algumas feridas apresentando coloração rósea (33,33%, 4/12). No grupo candeia 10%, a coloração rósea predominou (91,67%, 11/12), com uma ferida (8,33%) exibindo coloração avermelhada. No grupo candeia 100%, a maioria das feridas apresentou coloração avermelhada (83,33%, 10/12), enquanto duas feridas (16,67%) tiveram coloração rósea. Aos 21 dias, os escores de coloração do leito das feridas foram significativamente melhores ($p<0,05$) no grupo candeia 10% em comparação aos grupos controle e candeia 100% (Fig. 4B e 5).

Formação de crostas

No terceiro dia de avaliação, as feridas do grupo controle apresentaram predominantemente formação discreta de crostas (83,33%, 10/12), com algumas mostrando formação moderada (8,33%, 1/12) e acentuada (8,33%, 1/12). No grupo tratado com óleo de candeia a 10%, metade das feridas (50%, 6/12) exibiu formação discreta de crostas, um terço (33,33%, 4/12) apresentou formação moderada, uma ferida (8,33%) mostrou formação acentuada e outra (8,33%) não apresentou crosta. No grupo candeia 100% houve predomínio de formação discreta de crostas (66,67%, 8/12) a alguns animais com formação de crosta moderada. Não foram observadas diferenças significativas na formação de crostas entre os grupos experimentais, no terceiro dia de avaliação (Fig. 4C e 5).

No sétimo dia, 50% das feridas do grupo controle (6/12) apresentaram formação moderada de crostas, 41,67% (5/12) mostraram formação discreta e uma ferida (8,33%) exibiu formação acentuada. No grupo candeia 10%, 50% (6/12) das feridas tiveram formação moderada de crostas, 33,33% (4/12) formação discreta e duas (16,66%) feridas mostraram formação acentuada. No grupo candeia 100%, a formação acentuada de crostas predominou (83,33%, 10/12), com formação moderada observada em apenas duas (16,67%) feridas. O grupo candeia 100% apresentou formação de crostas significativamente maior ($p < 0,05$) em comparação aos grupos controle e candeia 10%, aos sete dias de avaliação (Fig. 4C e 5).

No décimo quarto dia, a maioria das feridas no grupo controle não apresentou crostas (83,33%, 10/12), enquanto algumas exibiram formação moderada (16,67%, 2/12). No grupo tratado com óleo de candeia 10%, também predominou a ausência de crostas (66,67%, 8/12), com formação discreta observada em 33,33% das feridas (4/12). No grupo candeia 100% a formação discreta de crostas predominou (58,33%, 7/12) com apenas 1 animal apresentando formação acentuada (8,33%, 1/12) e o restante dos animais com ausência de crosta (41,67%, 5/12). Não foram observadas diferenças significativas na formação de crostas entre os grupos experimentais no décimo quarto dia de avaliação (Fig. 4C e 5).

No vigésimo primeiro dia, todas as feridas do grupo controle não apresentaram crostas. Nos grupos candeia 10% e 100%, a ausência de crostas também predominou (83,33%, 10/12), com apenas duas (16,67%) feridas em cada grupo exibindo formação discreta de crostas. Não foram observadas diferenças significativas na formação de crostas entre os grupos experimentais no vigésimo primeiro dia de avaliação (Fig. 4C e 5).

Epitelização

No terceiro dia de avaliação, todas as feridas estavam sem epitelização, sem diferenças significativas observadas entre os grupos (Fig. 4D e 5).

No sétimo dia, a maioria das feridas no grupo controle apresentou epitelização em 1/3 da área (91,67% - 11/12), com apenas uma ferida sem epitelização (8,33% - 1/12). No grupo candeia 10%, a maioria das feridas também apresentou 1/3 de epitelização (58,33% - 7/12), enquanto cinco feridas mostraram 2/3 de epitelização (41,67% - 5/12). No grupo candeia 100%, todas as feridas permaneceram sem epitelização. Os grupos controle e candeia 10% apresentaram epitelização significativamente ($p<0,05$) superior em comparação ao grupo candeia 100% (Fig. 4D e 5).

No décimo quarto dia, todas as feridas do grupo controle apresentaram 2/3 de epitelização. No grupo candeia 10%, 58,33% (7/12) das feridas mostraram 2/3 de epitelização, enquanto 41,67% (5/12) estavam completamente epitelizadas. No grupo candeia 100%, predominou a epitelização de 1/3 da ferida (91,67%, 11/12), com uma ferida sem epitelização (3,33% 1/12). Os grupos controle e candeia 10% apresentaram escore menor e, portanto, epitelização significativamente superior ($p<0,05$) em comparação ao grupo candeia 100% (Fig. 4D e 5).

No vigésimo primeiro dia, 66,67% das feridas do grupo controle (8/12) apresentaram 2/3 de epitelização, 33,33% (4/12) estavam completamente epitelizadas. No grupo candeia

10%, todas as feridas estavam completamente epitelizadas. No grupo candeia 100%, predominou a epitelização de 2/3 das feridas (75%, 9/12), com algumas feridas mostrando 1/3 de epitelização (16,67%, 2/12) e uma completamente epitelizada (8,33%, 1/12). A epitelização foi significativamente superior ($p<0,05$) nas feridas tratadas com candeia 10% em comparação aos grupos controle e candeia 100% (Fig. 4D e 5).

Prurido

No terceiro dia de avaliação, não foram observados sinais de prurido em nenhuma das feridas do grupo controle. No grupo candeia 10%, 25% das feridas (3/12) apresentaram prurido discreto, enquanto no grupo candeia 100%, todas as feridas mostraram sinais de prurido discreto. As feridas tratadas com óleo de candeia 100% exibiram prurido significativamente maior ($p<0,05$) em comparação às tratadas com solução fisiológica e grupo candeia 10% de óleo de candeia (Fig. 4E e 5).

No sétimo dia, não foram observados sinais de prurido em nenhuma das feridas do grupo controle. No grupo candeia 10%, 41,67% das feridas (5/12) apresentaram prurido discreto, enquanto no grupo candeia 100%, 16,67% (2/12) mostraram sinais de prurido discreto. As feridas tratadas com óleo de candeia 10% exibiram prurido significativamente maior ($p<0,05$) em comparação às tratadas com solução fisiológica (Fig. 4E e 5).

No décimo quarto dia, apenas uma ferida do grupo candeia 100% (8,33%, 1/12) apresentou prurido discreto. Nos grupos controle e candeia 10%, não foram observados sinais de prurido em nenhuma ferida. Não houve diferenças significativas nos escores de prurido entre os grupos aos 14 dias (Fig. 4E e 5).

No vigésimo primeiro dia, apenas uma ferida em cada um dos grupos controle e candeia 100% (8,33%, 1/12) apresentou prurido discreto. No grupo candeia 10%, não foram observados

sinais de prurido em nenhuma ferida. Não houve diferenças significativas nos escores de prurido entre os grupos aos 14 dias (Fig. 4E e 5).

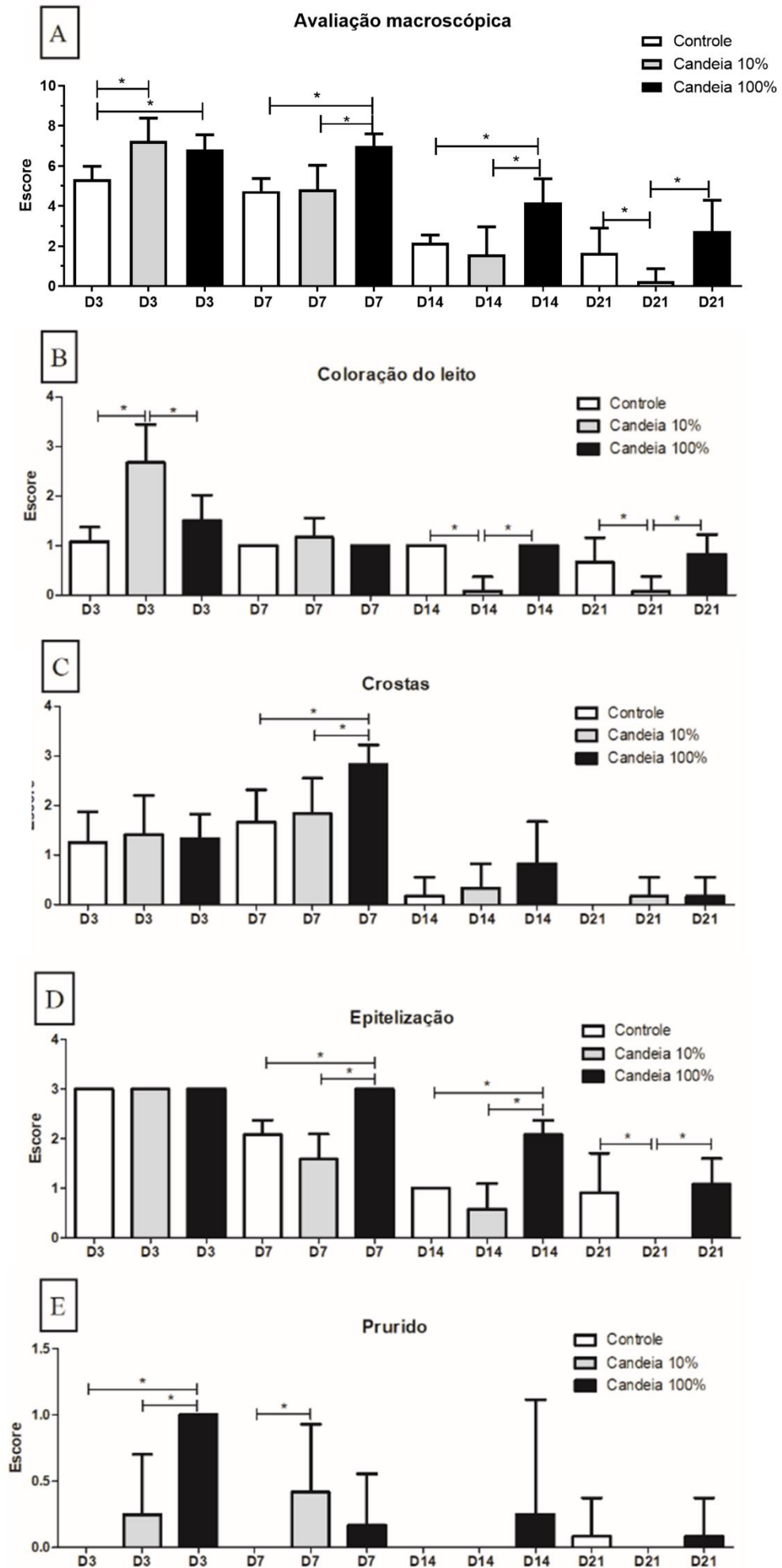


Figura 4- Média e desvio padrão dos escores clínicos das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão. *Diferenças significativas foram identificadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

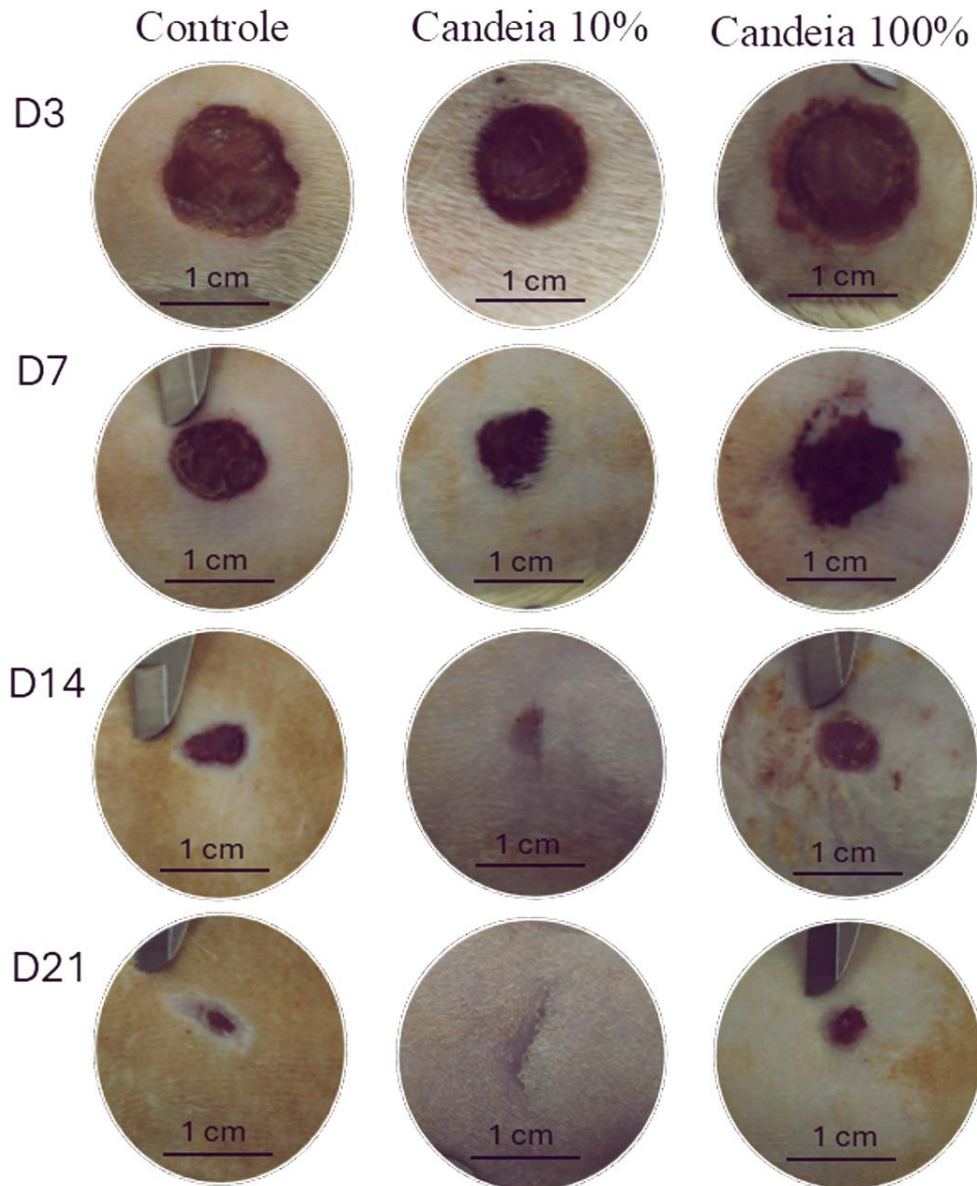


Figura 5- Fotografias obtidas durante a análise macroscópica das feridas cutâneas experimentais em ratos tratados com solução fisiológica (controle) ou solução oleosa com 10% e 100% de óleo de candeia aos três, sete, 14 e 21 dias após a lesão demonstrando cicatrização acelerada, menor quantidade de crosta e coloração mais clara no grupo candeia 10% em relação aos demais.

Cinética da avaliação macroscópica

Considerando que para a avaliação macroscópica um score menor corresponde a um resultado melhor para os parâmetros avaliados, o grupo candeia 10% apresentou melhores resultados uma vez que apresentou um comportamento descendente mais acentuado em relação aos demais grupos avaliados ao longo de todos os períodos avaliados. Os grupos controle e candeia 100% apresentaram comportamento similar, contudo, candeia 100% apresentou valores mais elevados em relação a todos os grupos a partir do dia 7 e portanto apresentando o resultado menos eficaz para a cicatrização em relação aos demais grupos para a cinética da avaliação macroscópica (Fig 6A).

Cinética de coloração do leito

Os grupos controle e candeia 100% apresentaram comportamento similar e com valores próximos. O grupo candeia 10% apesar de iniciar em valores mais altos no dia 3, apresentou um comportamento descendente acentuado se igualando aos demais no dia 7 e atingindo valores inferiores aos demais grupos a partir disso, demonstrando por tanto melhores resultados para a cinética de coloração de leito (Fig 6B).

Cinética de crostas

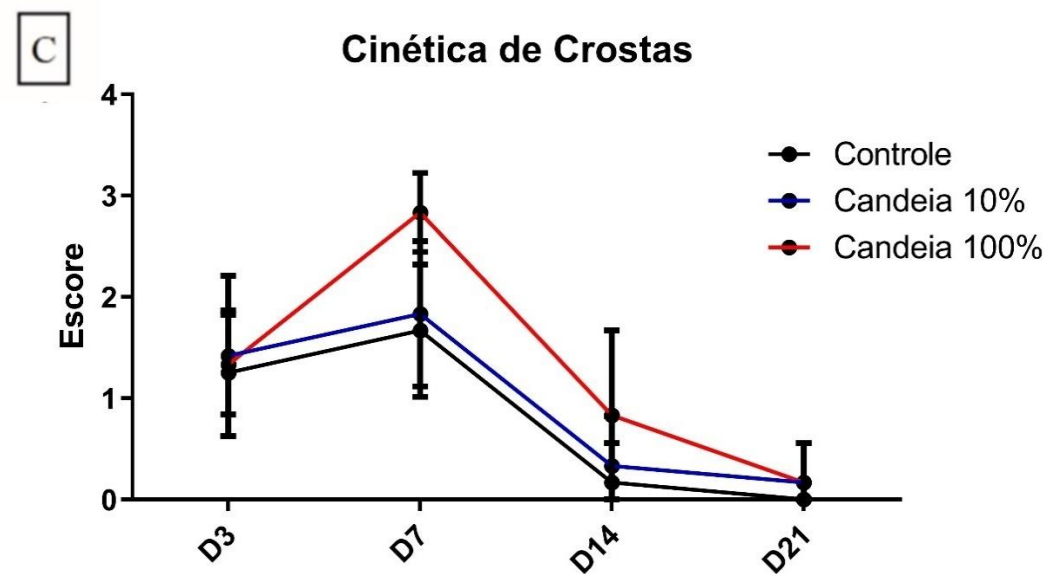
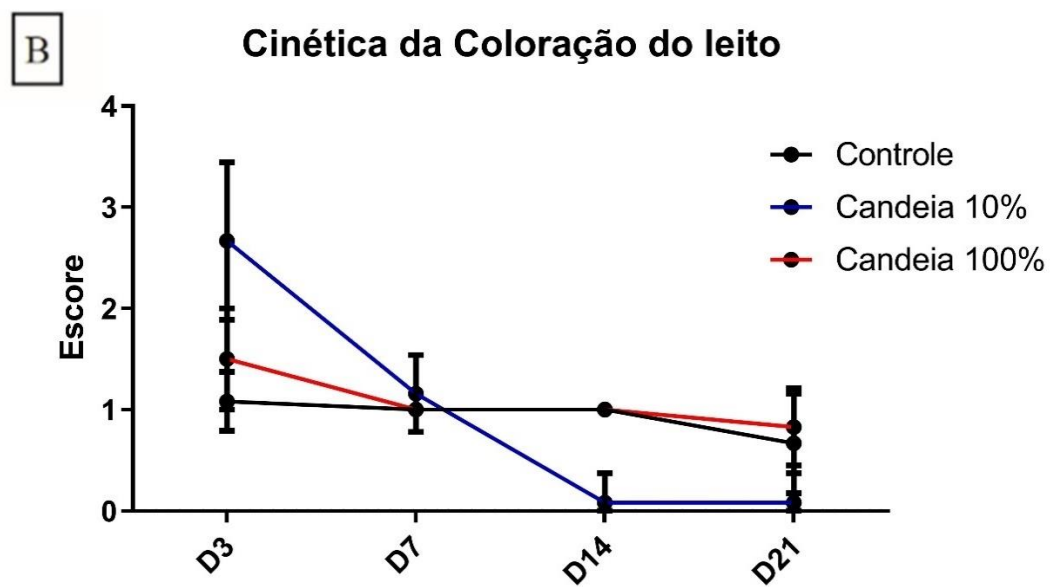
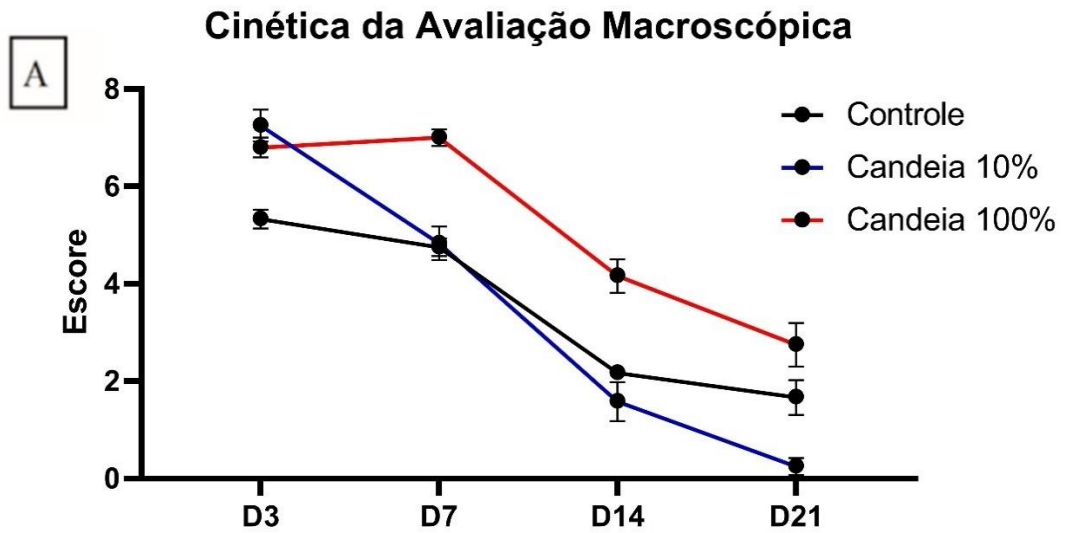
Todos os grupos apresentaram comportamento similar, contudo apesar de partirem e finalizarem no mesmo ponto, o grupo candeia 100% manteve valores mais elevados durante todo os períodos avaliados (Fig 6C).

Cinética de epitelização

Todos os grupos apresentaram um comportamento descendente, sendo que o grupo candeia 10% demonstrou valores menores em relação aos demais grupos avaliados e o grupo 100% demonstrou valores maiores em relação aos demais (Fig 6D).

Cinética do prurido

O grupo controle se manteve em platô na maior parte do tempo com uma elevação sutil entre os dias 14 e 21. Os grupos tratados com candeia (candeia 10% e candeia 100%) apresentaram um ponto inicial de prurido mais elevado, sendo que o grupo candeia 100% teve início com um valor superior a candeia 10%, contudo ambos apresentaram um comportamento que apesar de variável, foi descendente levando-os a um valor equivalente ao do grupo controle no dia 21 (Fig 6E).



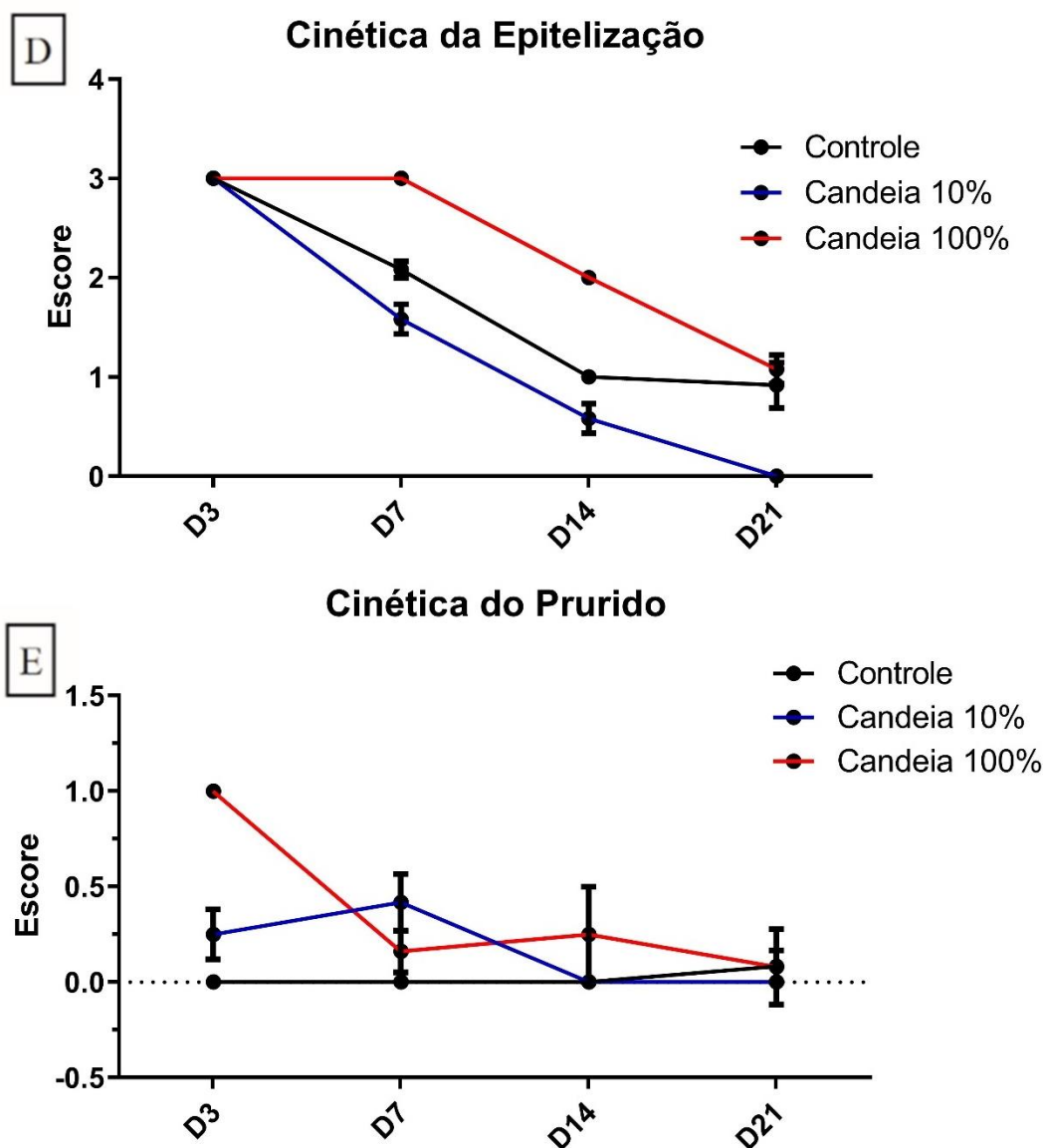


Figura 6: Comportamento cinético dos escores clínicos das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.

Potencial de contração

No terceiro dia de avaliação, os potenciais de contração nos grupos controle, candeia 10% e candeia 100% foram, respectivamente, -7,98% (9,95%), -15,58% (17,78%) e 18,57% (21,36%). No sétimo dia, os valores foram -38,44% (19,41%) para o grupo controle, -46,29%

(23,39%) para o grupo candeia 10%, e 11,23% (19,33%) para o grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os potenciais de contração foram -82,20% (6,60%) para o grupo controle, -92,51% (3,83%) para o grupo candeia 10%, e -54,97% (24,83%) para o grupo candeia 100%. No vigésimo primeiro dia, os potenciais de contração foram -83,33% (22,91%) no grupo controle, -94,25% (3,43%) no grupo candeia 10%, e -9,09% (15,74%) no grupo candeia 100%. Os potenciais de contração no grupo candeia 100% foram significativamente maiores ($p < 0,05$) nos dias três, sete e 14 em comparação aos demais grupos (Fig. 7).

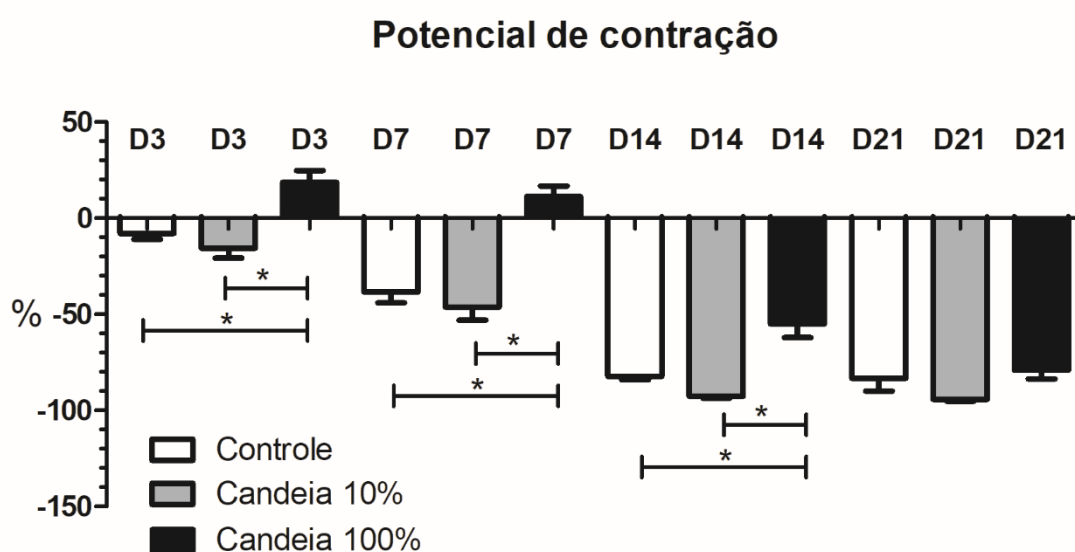


Figura 7: Média e desvio padrão do potencial de contração (%) das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão. *Diferenças significativas foram identificadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Cinética do potencial de contração

Todos os grupos apresentaram comportamento descendente similar do dia 3 até o dia 21, sendo que candeia 100% apresentou valores mais elevados nos dias 3, 7 e 21 em relação

aos demais. Os grupos candeia e controle atingiram valores próximos em todos os tempos, o que manteve a linha que toca os pontos de ambos sempre próxima (Fig. 8).

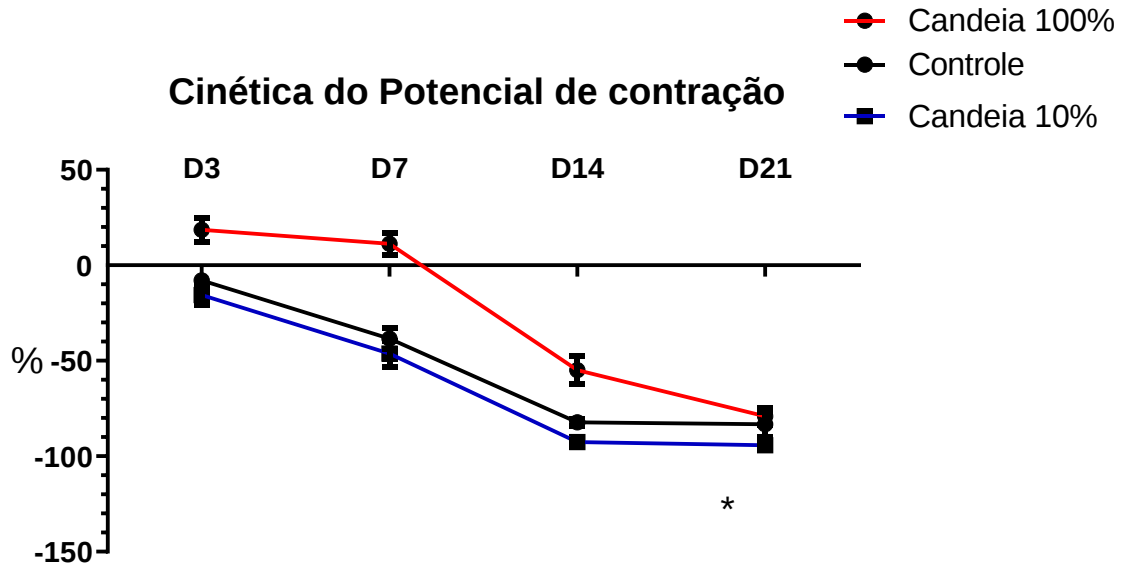


Figura 8: Comportamento cinético do potencial de contração (%) das feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.

Avaliação histológica

Células inflamatórias

No terceiro dia de avaliação, os escores médios de células inflamatórias nos grupos controle, candeia 10% e candeia 100% foram, respectivamente, 12,00 (0,00), 10,33 (1,51) e 10,00 (0,00). No sétimo dia, os valores foram 9,33 (2,07) no grupo controle, 7,60 (2,19) no grupo candeia 10%, e 9,33 (1,03) no grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os escores foram 1,67 (0,82) no grupo controle, 2,67 (1,03) no grupo candeia 10%, e 6,33 (2,94) no grupo candeia 100%. No vigésimo primeiro dia, os escores de células inflamatórias foram 1,00(1,10) no grupo controle, 2,33 (0,82) no grupo candeia 10%, e 5,33 (3,27) no grupo candeia 100%. O

escore de células inflamatórias no grupo candeia 100% foi significativamente menor ($p<0,05$) aos três dias e significativamente maior ($p<0,05$) aos 14 e 21 dias, em comparação ao grupo controle, sem diferenças significativas observadas entre candeia 10% e candeia 100% (Fig 9).

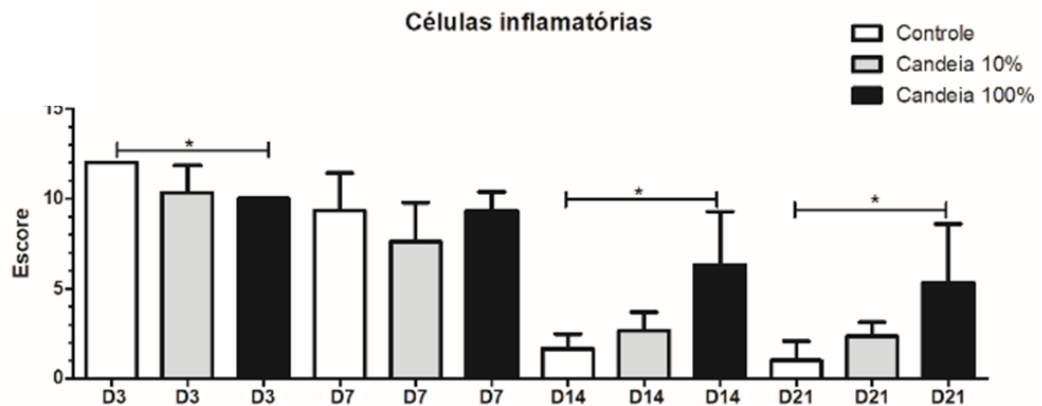


Figura 9: Média e desvio padrão dos escores de células inflamatórias na avaliação histológica de feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão. *Diferenças significativas foram identificadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($p<0,05$).

Cinética das células inflamatórias

Todos os grupos apresentaram comportamento descendente, contudo o grupo candeia 100% apresentou pontos mais elevados a partir do dia 7 até o dia 21, sugerindo que há maior presença de células inflamatórias (Fig. 10).

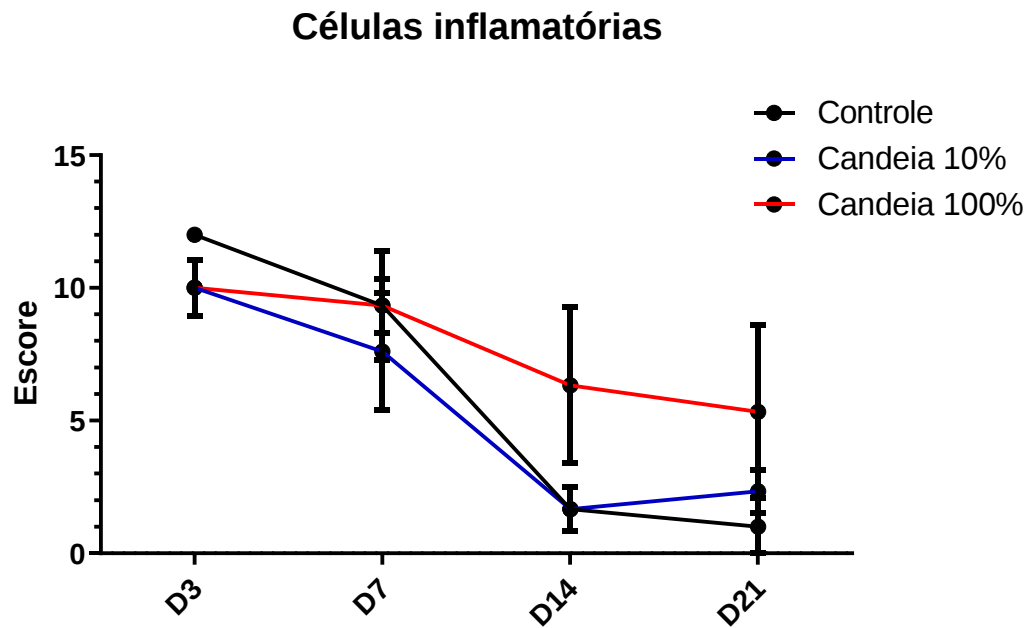


Figura 10: Comportamento cinético de células inflamatórias na avaliação histológica de feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.

Epitelização

No terceiro dia de avaliação, os escores médios de epitelização foram 0,00 (0,00) em todos os grupos. No sétimo dia, os escores foram 0,33 (0,52) no grupo controle, 1,20 (1,10) no grupo candeia 10%, e 0,00(0,00) no grupo candeia 100%, com escores significativamente menores ($p<0,05$) no grupo candeia 100% em comparação ao grupo candeia 10%. No décimo quarto dia, os escores foram 2,50 (0,84) no grupo controle, 3,00 (0,00) no grupo candeia 10%, e 0,83 (1,17) no grupo candeia 100%, com escores significativamente menores ($p<0,05$) no grupo candeia 100% em relação ao grupo candeia 10%. No vigésimo primeiro dia, os escores foram 2,40 (0,89) no grupo controle, 3,00 (0,00) no grupo candeia 10%, e 1,83 (0,98) no grupo candeia 100% (Fig. 11A).

Angiogenese

No terceiro dia de avaliação, os escores médios de angiogênese nos grupos controle, candeia 10%, e candeia 100% foram 3,33 (1,03), 2,83 (1,33), e 2,00 (0,00), respectivamente. No sétimo dia, os escores foram 2,67 (1,03) no grupo controle, 2,80 (1,10) no grupo candeia 10%, e 3,67 (0,82) no grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os escores foram 2,00 (0,00) no grupo controle, 2,67 (1,03) no grupo candeia 10%, e 4,00 (1,27) no grupo candeia 100%, com maior neovascularização observada no grupo candeia 100% em comparação ao grupo controle. No vigésimo primeiro dia, os escores foram 2,00 (0,00) no grupo controle, 2,00 (0,00) no grupo candeia 10%, e 3,33 (1,03) no grupo candeia 100%, com maior neovascularização no grupo candeia 100% em comparação aos demais grupos (Fig. 11B).

Tecido de granulação

No terceiro dia de avaliação, os escores médios de tecido de granulação nos grupos controle, candeia 10% e candeia 100% foram, respectivamente, 4,67 (1,03), 1,67 (0,52) e 2,00 (0,00), com valores significativamente maiores ($p < 0,05$) no grupo controle em comparação aos grupos candeia 10% e 100%. No sétimo dia, os escores foram 4,00 (0,00) no grupo controle, 3,60 (0,89) no grupo candeia 10%, e 2,33 (0,82) no grupo candeia 100%, sendo significativamente maiores ($p < 0,05$) no grupo controle em relação ao grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os escores foram 1,67 (0,82) no grupo controle, 2,00 (0,00) no grupo candeia 10%, e 2,67 (1,63) no grupo candeia 100%. No vigésimo primeiro dia, os escores de tecido de granulação foram 1,00 (1,10) no grupo controle, 0,33 (0,82) no grupo candeia 10%, e 2,33 (1,51) no grupo candeia 100%, com valores significativamente maiores ($p < 0,05$) no grupo candeia 100% em comparação ao grupo candeia 10% (Fig. 11C).

Deposição de colágeno

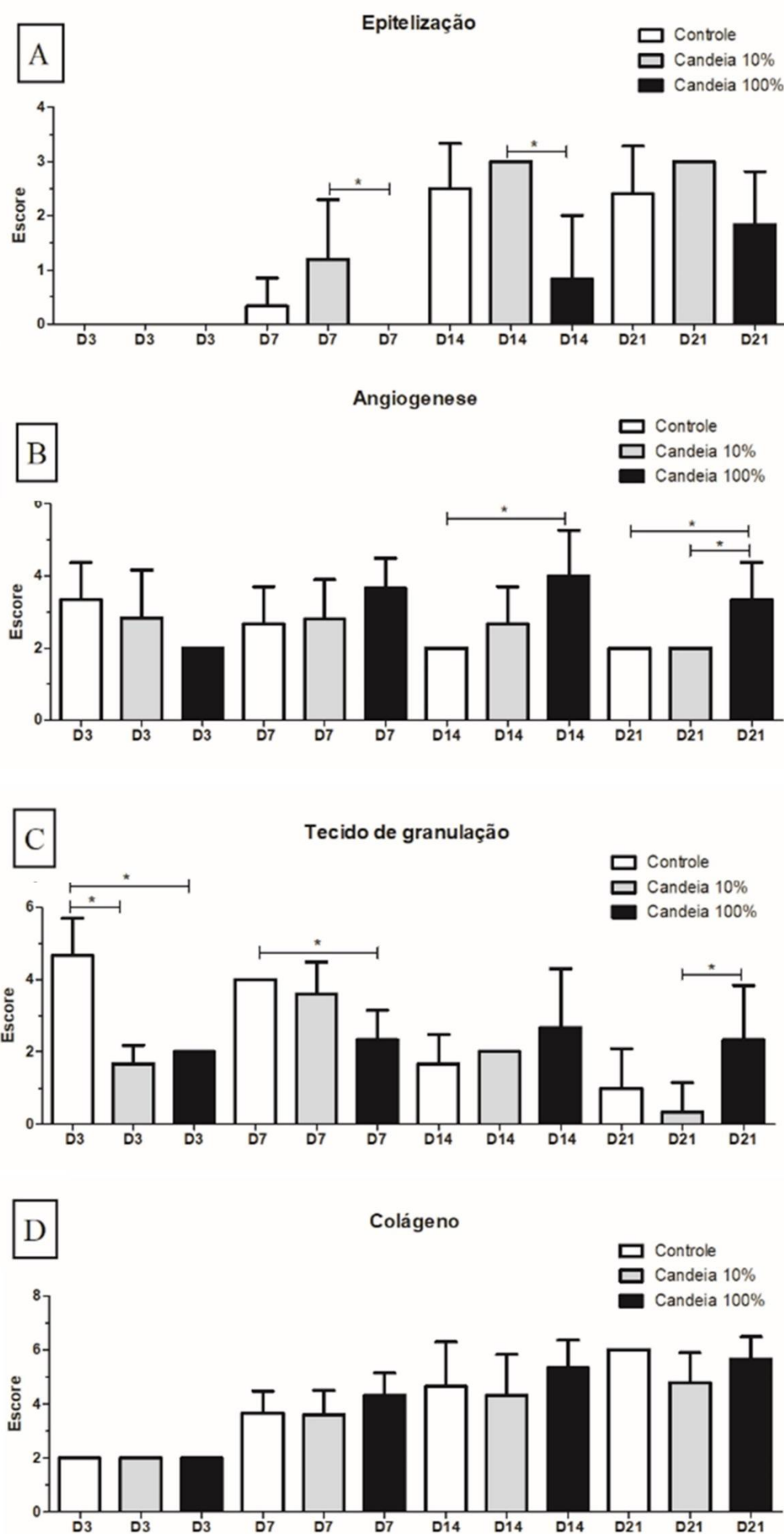
No terceiro dia de avaliação, os escores médios de deposição de colágeno nos grupos controle, candeia 10% e candeia 100% foram, respectivamente, 5,00 (1,10), 1,67 (0,52) e 2,00 (0,00). No sétimo dia, os valores foram 4,33 (0,82) no grupo controle, 3,20 (1,10) no grupo candeia 10%, e 2,00(0,00) no grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os escores foram 2,67 (1,03) no grupo controle, 5,33 (1,03) no grupo candeia 10%, e 4,00 (0,00) no grupo candeia 100%. No vigésimo primeiro dia, os escores de deposição de colágeno foram 4,00 (0,00) no grupo controle, 3,00 (1,67) no grupo candeia 10%, e 5,00 (1,10) no grupo candeia 100%. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados (Fig. 11D).

Crostras

No terceiro dia de avaliação, os escores médios de formação de crostas foram 7,00 (1,54) no grupo controle, 6,00 (00) no grupo candeia 10%, e 9,00 (00) no grupo candeia 100%, com formação significativamente maior de crostas ($p<0,05$) no grupo candeia 100% em comparação ao grupo candeia 10%. No sétimo dia, os escores foram 6,00 (2,75) no grupo controle, 3,60 (2,60) no grupo candeia 10%, e 4,83 (2,40) no grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os escores foram 0,33 (0,51) no grupo controle, 0,00 (1,03) no grupo candeia 10%, e 2,33 (1,96) no grupo candeia 100%, com formação significativamente maior de crostas ($p<0,05$) no grupo candeia 100% em comparação ao grupo candeia 10%. No vigésimo primeiro dia, os escores foram 0,80 (1,78) no grupo controle, 0,16 (0,40) no grupo candeia 10%, e 2,00 (1,78) no grupo candeia 100% (Fig. 11E).

Presença de bactérias

No terceiro dia de avaliação, os escores médios de presença de bactérias foram 0,00 (00) no grupo controle, 0,66 (0,81) no grupo candeia 10%, e 1,33 (1,03) no grupo candeia 100%, com presença significativamente maior de bactérias ($p < 0,05$) no grupo candeia 100% em comparação ao grupo controle. No sétimo dia, os escores foram 0,33 (0,81) no grupo controle, 1,60 (0,89) no grupo candeia 10%, e 0,66 (1,03) no grupo candeia 100%. No décimo quarto dia, os escores foram 0,00 (0,00) no grupo controle, 0,00 (0,00) no grupo candeia 10%, e 0,66 (1,03) no grupo candeia 100%. No vigésimo primeiro dia, os escores foram 0,00 (00) no grupo controle, 0,33 (0,81) no grupo candeia 10%, e 0,66 (1,03) no grupo candeia 100% (Fig. 11E).



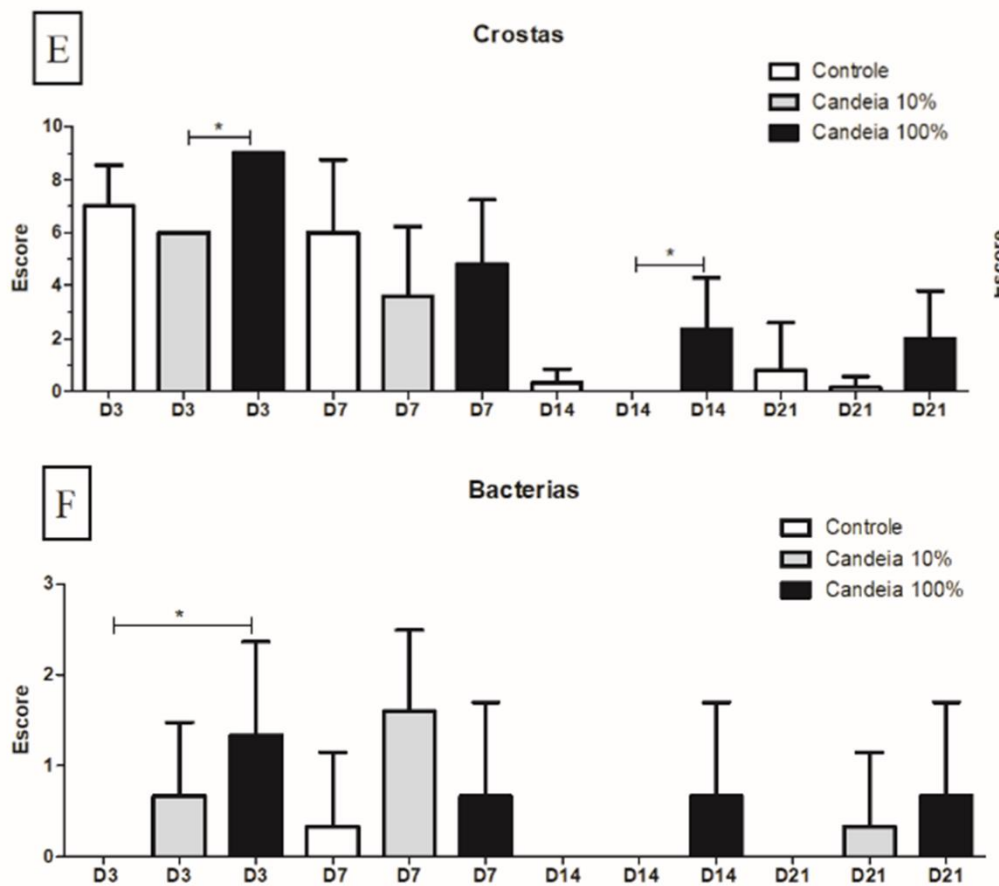


Figura 11: Média e desvio padrão dos escores histológicos para avaliação de tecido de granulação (A), deposição de colágeno (B), angiogênese (C), epitelização (D) e formação de crostas (E) em feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão. *Diferenças significativas foram identificadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Cinética da avaliação histológica

Cinética de epitelização

Ao longo dos períodos observados foi possível verificar um comportamento acendente mais acentuado no grupo candeia 10% em relação aos demais, atingindo um platô já aos 14

dias, enquanto o grupo candeia 100% apresentou indícios de epitelização apenas a partir do sétimo dia e em níveis menos acentuados em relação ao controle e ao candeia 10%. A cinética observada no grupo controle se manteve em níveis intermediários em relação aos demais grupos (Fig. 12A).

Cinética de Angiogênese

O gráfico apresentou um comportamento descendente ao longo do tempo tanto para o grupo candeia 10% quanto para o controle, o que pode estar relacionado a redução do processo inflamatório. Contudo, o grupo candeia 100% apresentou um comportamento ascendente do dia 3 até o dia 14, e iniciou um comportamento descendente após dia 14 até o dia 21, o que pode sugerir um aumento na migração de células inflamatórias a partir dos vasos sanguíneos (Fig. 12B).

Cinética do tecido de granulação

O grupo controle apresentou um comportamento descendente ao longo de todos os tempos experimentais, condizente com a redução do tecido de granulação e gradual substituição por uma nova matriz permanente. O grupo candeia 10% apresentou um comportamento ascendente em um período inicial, do dia 3 ao dia 7, logo após um comportamento descendente similar ao controle. Por fim, o grupo candeia 100% apresentou um comportamento ascendente que foi do dia 3 ao dia 14 e somente após este período foi observado um comportamento descendente, sugerindo um aumento do tecido de granulação em um período prolongado (Fig. 12C).

Cinética de Colágeno

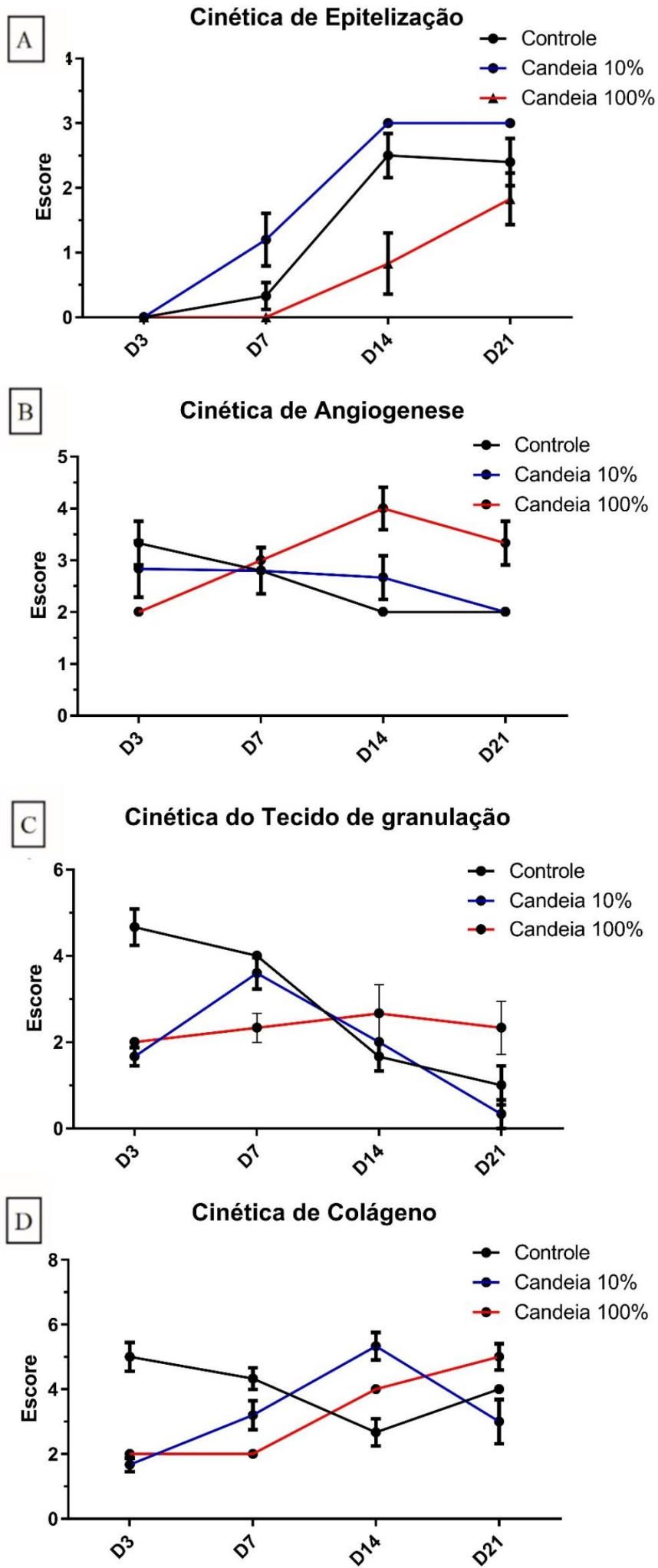
O grupo controle apresentou um comportamento descendente até o dia 14 e ascendente após isso. Os grupos candeia 10% e candeia 100% apresentaram comportamento ascendente até o dia 14, após isso candeia 10% apresentou comportamento descendente e candeia 100% permaneceu ascendente. Sugerindo que ocorre aumento da produção de colágeno nos tratamentos candeia 10% e candeia 100% (Fig. 12D.)

Cinética de Crostas

Todos os grupos apresentaram comportamento descendente para a cinética de crostas, sendo que o grupo candeia 100% demonstrou um comportamento descendente menos acentuado a partir de um período entre os dias 7 e 14, finalizando com um valor mais alto de crostas (Fig 12E).

Cinética de bactérias

Apenas candeia 10% apresentou um comportamento acentuado do dia 3 ao dia 7, após isso há um comportamento descendente brusco onde candeia 10% se iguala ao controle. O grupo candeia 100% apresentou uma redução leve de dia 3 para o dia 7, após isso se manteve em platô (Fig 12F).



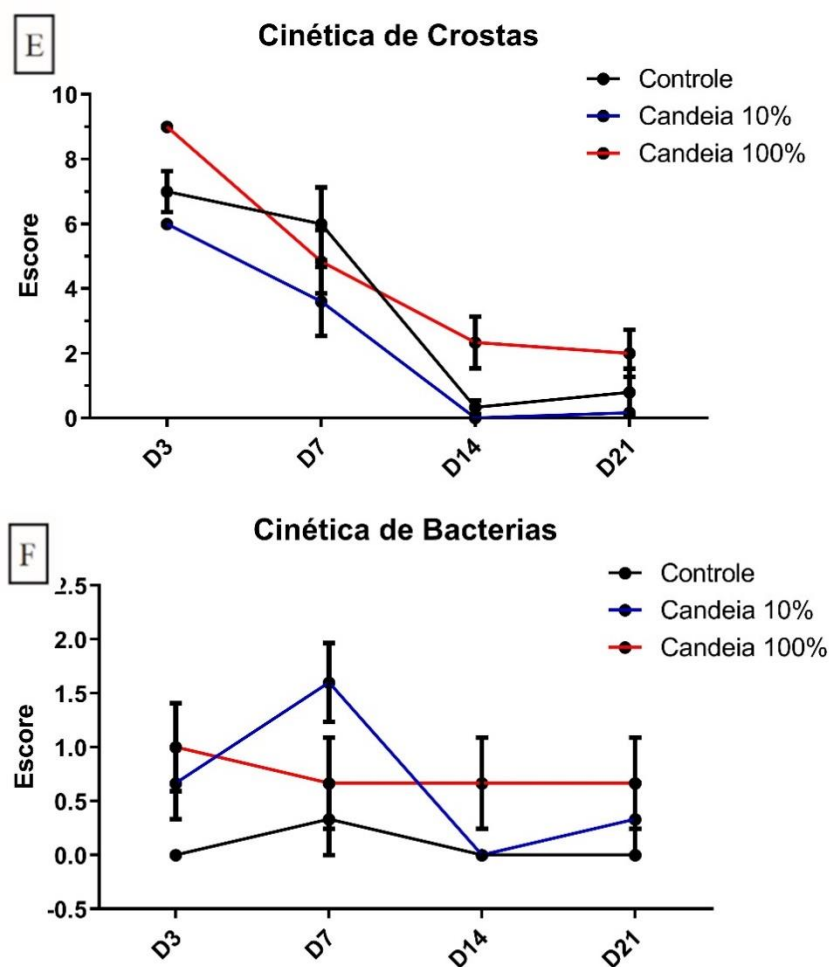


Figura 12: Comportamento cinético dos escores histológicos para avaliação de tecido de granulação (A), deposição de colágeno (B), angiogênese (C), epitelização (D) e formação de crostas (E) em feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão.

A avaliação de cortes corados em hematoxilina e eosina demonstrou em todos os tempos de avaliação que o grupo Candeia 100% apresentou quantidade de crosta significativamente maior relação aos demais (Fig. 13A-K). Sinais de epitelização foram observados a partir do sétimo dia nos grupos Candeia 10% (Fig. 13B, E, H, K) e controle (Fig. 13A, D, F, I), contudo, no grupo 100% é possível observar epitelização apenas no vigésimo primeiro dia (Fig. 13K)

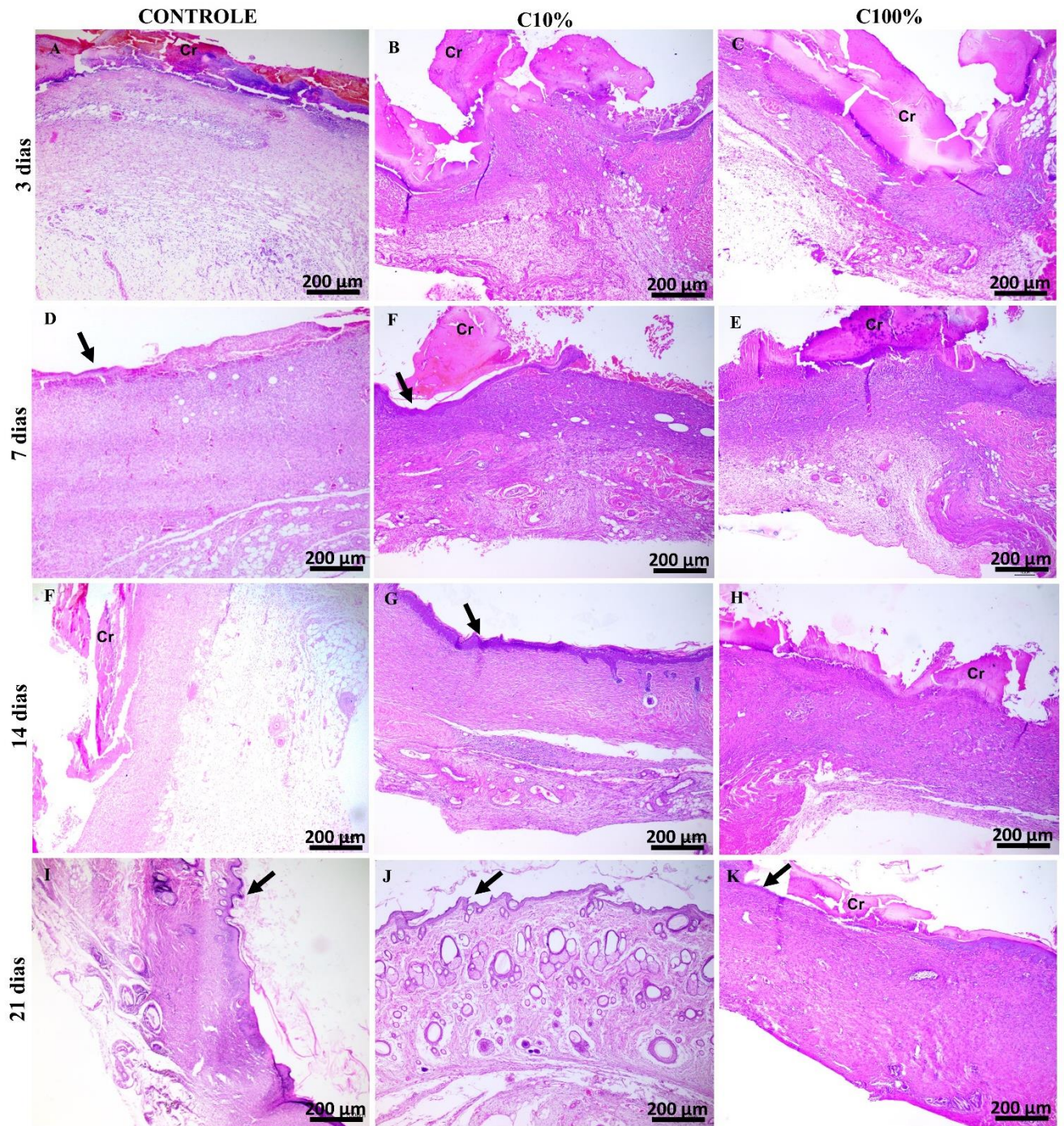


Figura 13: Fotomicrografia de cortes histológicos de pele após realização de feridas experimentais em ratos feridas experimentais em ratos tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliados os três, sete, 14 e 21 dias pós-lesão. Hematoxilina eosina. Setas pretas: epiteliação, Cr: formação de crosta. Objetiva de 10x. Barra = 200µm.

Avaliação mecânica

As médias das tensões máximas das peles cicatrizadas de feridas tratadas com solução fisiológica (controle) e com soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia foram, respectivamente, 0,41 (0,12), 1,46 (0,46) e 0,82 (0,13) Mpa (Fig. 11). Para as peles íntegras adjacentes às feridas, as médias das tensões máximas foram 7,46 (0,91), 9,88 (3,32) e 5,89 (0,65) MPa, respectivamente.

As peles que sofreram lesão e cicatrizaram suportaram tensões significativamente menores ($p < 0,05$) que as peles íntegras, independentemente do tratamento. Entre as peles cicatrizadas, aquelas tratadas com solução oleosa contendo 10% de óleo de candeia suportaram tensões significativamente maiores ($p < 0,05$) do que as tratadas com solução fisiológica (controle) e com 100% de óleo de candeia. As peles cicatrizadas tratadas com 100% de óleo de candeia suportaram tensões significativamente maiores ($p < 0,05$) do que as tratadas com solução fisiológica (Fig. 14).

Entre as peles íntegras, as do grupo candeia 10% suportaram tensões significativamente maiores ($p < 0,05$) em comparação aos demais grupos, enquanto as do grupo candeia 100% suportaram tensões significativamente menores ($p < 0,05$) em comparação aos outros grupos (Fig. 14).

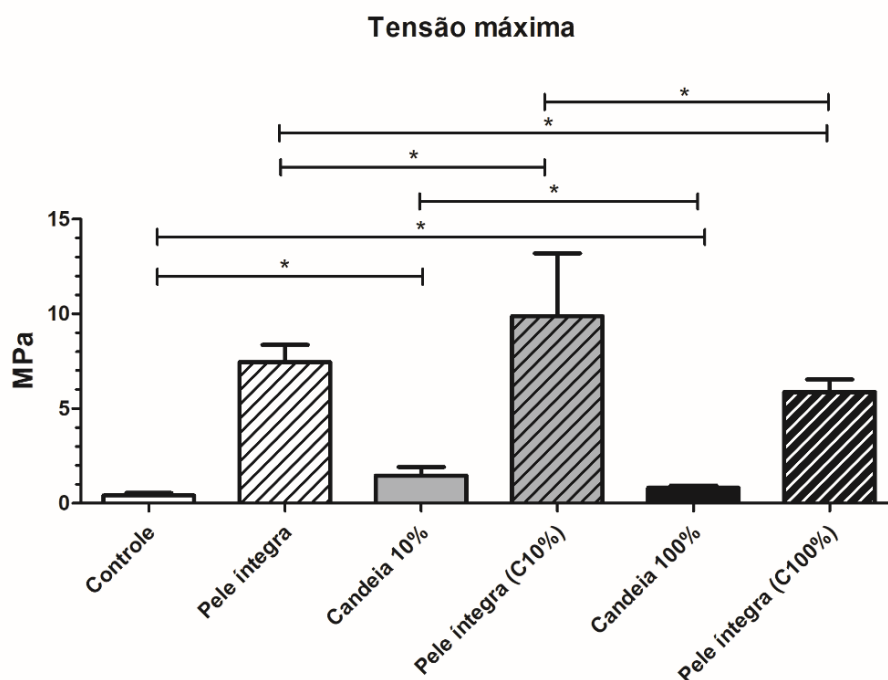


Figura 14: Média e desvio padrão da tensão máxima (MPa) das tratadas com solução fisiológica (controle) e soluções oleosas contendo 10% e 100% de óleo de candeia, avaliadas pelo teste de tração aos 21 dias pós-lesão. *Diferenças significativas foram identificadas pelos testes t pareado e não pareado ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos demonstram que o tratamento com 10% de óleo de candeia promoveu benefícios significativos na cicatrização de feridas, especialmente na coloração do leito (aos 14 e 21 dias) e no processo de epitelização (aos 21 dias), quando comparado aos outros grupos. Acredita-se que esses achados sejam devido principalmente ao α -bisabolol, componente ativo predominante no óleo de candeia representando 85% de sua composição. O α -bisabolol é um álcool sesquiterpênico com propriedades terapêuticas comprovada. Estudos já mostraram atividade anti-inflamatória (Rocha *et al.*, 2011, Cavalcante *et al.*, 2019, Li *et al.*, 2022), antioxidante (Silvério *et al.*, 2008), antibacteriana (Lima *et al.*, 2013, Oliveira

et al., 2017, Fernandes *et al.*, 2020), antifúngica (Brandão *et al.* 2020) e antinociceptivas (Rocha *et al.*, 2011). Essas propriedades são essenciais no processo de cicatrização, uma vez que a inflamação exacerbada, a dor e a infecção são fatores que atrapalham o processo de reparação tecidual.

Os melhores escores de coloração do leito da ferida observados no grupo candeia 10% aos 14 e 21 dias sugerem efeito antiinflamatório do óleo de candeia. O α -bisabolol já se mostrou eficaz na redução do edema de pata induzido por carragenina e dextrana em camundongos e na migração de leucócitos e a concentração do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) no fluido peritoneal em ratos com peritonite induzida por carragenina (Rocha *et al.*, 2011). Também reduziu o recrutamento de leucócitos na cavidade peritoneal e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6 de camundongos submetidos a um modelo de infecção sistêmica induzida por ligadura e punção cecal (Cavalcante *et al.*, 2019). O efeito de modulação da resposta inflamatória local nas feridas, promove um ambiente mais favorável para a regeneração tecidual. A ação antioxidante do α -bisabolol, relatada por Silvério *et al.*, (2008), também é relevante, pois os antioxidantes ajudam a reduzir o estresse oxidativo nas feridas, o que pode otimizar o processo de cicatrização. Do mesmo modo, os efeitos antibacterianos e antifúngicos (Lima *et al.*, 2013, Oliveira *et al.*, 2017, Brandão *et al.*, 2020) reforçam o potencial do óleo de candeia em prevenir infecções secundárias, um aspecto crucial para o sucesso da cicatrização.

Apesar de não serem observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo candeia e os demais para o teste de contração da ferida, a relevância clínica e biológica do tratamento com 10% de óleo de candeia continua válida, especialmente considerando que, aos 21 dias, os escores de epitelização foram significativamente melhores ($p < 0,05$) em relação aos outros grupos, confirmando que o tratamento acelerou o processo de cicatrização e favoreceu o fechamento mais rápido das feridas.

É importante destacar que o grupo tratado com óleo de candeia a 10% apresentou

resultados promissores para a cicatrização de ferida de pele em relação aos demais grupos, indicando que a diluição do óleo pode potencializar seus benefícios em comparação com o uso do óleo puro. Outro aspecto interessante é que os efeitos benéficos do tratamento não se restringiram à área da lesão, mas também melhoraram a resistência da pele íntegra adjacente, evidenciando um efeito mais amplo.

Os resultados deste estudo indicam que o tratamento com 100% de óleo de candeia (candeia 100%) promoveu uma formação mais abundante de tecido de granulação aos 21 dias em comparação com o grupo tratado com 10% de óleo de candeia (candeia 10%). O tecido de granulação é crucial na cicatrização, pois fornece vasos sanguíneos e células de defesa, como macrófagos e fibroblastos, que desempenham um papel vital na reparação tecidual (Rezende *et al.*, 2020a). A formação exacerbada de tecido de granulação observada no grupo candeia 100% sugere que esse tratamento, embora eficaz na indução do tecido de reparo, pode estar associado a um atraso na transição para a fase de epitelização, o que indica uma cicatrização mais lenta em comparação ao grupo candeia 10%. Esses achados são consistentes com a literatura, que destaca a importância de um equilíbrio entre a formação de tecido de granulação e a epitelização para uma cicatrização eficaz (Sorg & Sorg, 2023). A neovascularização é essencial para a reparação tecidual, visto que as células e nutrientes necessários chegam ao local da lesão através da corrente sanguínea (Solovastru *et al.*, 2015, Rezende *et al.*, 2020a).

De forma indesejável, o grupo tratado com óleo de candeia a 100% apresentou maior formação de crostas em relação aos demais como observado pela coloração de hematoxilina e eosina e pelos resultados obtidos pelo escore nos dias 3 e 14, além de pior potencial de contração das feridas em comparação com os grupos controle e candeia a 10% (dias 3, 7 e 14). Este resultado contraria as expectativas, considerando os reconhecidos efeitos benéficos do α -bisabolol. Uma possível explicação para esse achado está na citotoxicidade observada quando o α -bisabolol é utilizado em concentrações elevadas. Estudos de citotoxicidade sugerem que, em altas doses, esse composto pode prejudicar a função celular e interferir no processo normal

de cicatrização (Teixeira *et al.*, 2017, Filho *et al.*, 2020, Fernandes *et al.*, 2023). As doses citotóxicas de α -bisabolol variam significativamente conforme o tipo de célula e a concentração utilizada. Em fibroblastos, a dose citotóxica foi estimada em 0,0155% (155 $\mu\text{g/mL}$), demonstrando que o composto pode apresentar citotoxicidade em culturas celulares específicas (Eddin *et al.*, 2022). Já no estudo de Fernandes *et al.*, (2020), a concentração citotóxica 50% (CC50) foi determinada em 0,1021% (1021 $\mu\text{g/mL}$) para macrófagos peritoneais murinos. No entanto, os óleos essenciais extraídos de folhas (EL-EO) e caules (ES-EO) de *Eremanthus erythropappus* apresentaram maior toxicidade, com CC50 de 0,002465% (24,65 $\mu\text{g/mL}$) e 0,000887% (8,87 $\mu\text{g/mL}$), respectivamente, sugerindo que o α -bisabolol puro é menos tóxico em comparação com os óleos essenciais das partes vegetativas da planta. Por outro lado, em estudos *in vivo*, doses mais altas de α -bisabolol foram bem toleradas, sem sinais de toxicidade significativa. No estudo de Teixeira *et al.*, (2017), foram administradas doses tópicas de 5% (50 mg/mL), 10% (100 mg/mL) e 20% (200 mg/mL) de α -bisabolol na córnea de camundongos, com resultados de redução significativa do comportamento nociceptivo e sem sinais de toxicidade, mesmo nas concentrações mais elevadas.

Apesar de evidências sugerirem que o α -bisabolol é seguro em doses elevadas *in vivo*, concentrações extremas, como a de 85% testada neste estudo, nunca haviam sido previamente avaliadas. Embora alguns efeitos adversos tenham sido identificados, as feridas tratadas com óleo de candeia a 100% cicatrizaram e apresentaram maior resistência mecânica em comparação ao grupo controle aos 21 dias. No entanto, apesar dos benefícios, o prurido observado nas fases iniciais da cicatrização (dias 3 e 7) é motivo de preocupação. Esse prurido pode levar a escoriações autoinfligidas, favorecendo a formação de crostas e a proliferação bacteriana, como observado no grupo tratado com óleo de candeia a 100% no terceiro dia de avaliação. A alta concentração de α -bisabolol no óleo de candeia a 100% pode estar relacionada a esses efeitos adversos. Estudos anteriores, como o de Solovastru *et al.*, (2015), mostraram que formulações com α -bisabolol em concentrações menores (1%), associadas a

óleo ozonizado, promoveram uma melhora significativa cicatrização de úlceras venosas, com redução de 34%, 59% e 73% da área da úlcera em 7, 14 e 30 dias, respectivamente. No estudo de Li *et al.*, (2022), o α -bisabolol a 0,0367% foi eficaz no tratamento da dermatite atópica, reduzindo significativamente a inflamação cutânea, espessamento da pele e ativação de mastócitos. O composto inibiu as vias inflamatórias JNK e NF- κ B, responsáveis pela ativação de mastócitos e produção de mediadores inflamatórios, sem apresentar citotoxicidade. De forma semelhante, o estudo de Maurya *et al.*, (2014) também demonstrou os efeitos anti-inflamatórios do α -bisabolol a 0,1%, 0,3% e 1% na inflamação cutânea induzida em camundongos. O α -bisabolol reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, e diminuiu os níveis de malondialdeído, marcador de peroxidação lipídica, evidenciando seu papel na redução do estresse oxidativo e inflamação. Além disso, o estudo destacou a segurança do α -bisabolol para uso tópico, sem efeitos irritantes significativos. Esses dados sugerem que doses menores de α -bisabolol como a empregada no grupo candeia 10% podem ser eficazes e, ao mesmo tempo, minimizar efeitos adversos como prurido e citotoxicidade. Portanto, as concentrações elevadas de α -bisabolol, como as encontradas no óleo de candeia a 100%, podem ter contribuído para os efeitos indesejados observados neste estudo. Isso indica que o uso de concentrações menores pode otimizar os benefícios do α -bisabolol, promovendo a cicatrização sem os efeitos adversos associados, como o prurido e maior formação e crostas.

Um dos resultados mais relevantes deste estudo foi a formação de um tecido mais resistente significativamente ($P < 0,05$) mais resistente observada nos grupos tratados com óleo de candeia a 10% e 100%, em comparação com o grupo controle. Isso mostra um efeito positivo desses tratamentos na reparação tecidual. A deposição e organização das fibras de colágeno, assim como o tipo de colágeno presente, desempenham um papel crucial na resistência mecânica do tecido cicatrizado (Rezende *et al.*, 2020b). Portanto, a maior resistência mecânica detectada nos grupos candeia 10% e candeia 100% provavelmente se

deve a um processo de maturação mais avançado nesses grupos, com maior deposição de colágeno tipo I e melhor organização das fibras colágenas. Contudo, a diferenciação entre os tipos de colágeno não foi realizada neste estudo, o que impede a confirmação dessa hipótese.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o óleo de candeia pode ter aplicações promissoras no tratamento de feridas cutâneas. A aceleração da epitelização, aliada à resistência mecânica observada nas cicatrizes tratadas com o óleo, indica que este composto natural pode ser eficaz em contextos clínicos que demandam cicatrização rápida e robusta, como no tratamento de úlceras crônicas, queimaduras e feridas cirúrgicas. Além disso, as propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas do α -bisabolol, já evidenciadas em estudos anteriores (MAURYA *et al.*, 2014; MARY *et al.*, 2022), sugerem que o óleo de candeia pode ser útil não apenas para promover a regeneração tecidual, mas também para prevenir infecções secundárias, uma complicação comum em feridas abertas. A partir dos resultados observados, o óleo de candeia também pode ser explorado em formulações tópicas para animais, especialmente em espécies com alta propensão a traumas cutâneos, como cães e gatos.

Apesar das contribuições, este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, a alta concentração de α -bisabolol (85%) utilizada no óleo de candeia a 100% nunca havia sido testada anteriormente, o que pode ter influenciado os resultados adversos, como o prurido e a formação de crostas. Além disso, o estudo se concentrou em um único modelo animal, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras espécies ou condições clínicas. Futuras pesquisas devem considerar a avaliação de uma gama mais ampla de concentrações de α -bisabolol, especialmente intermediárias, para melhor entender a relação dose-resposta. Também seria relevante testar diferentes modelos animais e incluir estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança do óleo de candeia em contextos mais diversos. Pesquisas também poderiam focar na combinação do óleo de candeia com outros compostos terapêuticos para potencializar seus efeitos na cicatrização e reduzir possíveis efeitos colaterais. Essas abordagens podem aprofundar a compreensão sobre o uso seguro e eficaz do óleo de candeia

em tratamentos tópicos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o óleo de candeia em concentrações de 10%, pode acelerar o processo de cicatrização de feridas e melhorar a resistência mecânica do tecido reparado. As evidências encontradas oferecem novas perspectivas sobre o uso tópico do óleo de candeia e seus efeitos na cicatrização, destacando a importância de ajustar as concentrações utilizadas para equilibrar os benefícios cicatriciais e minimizar os riscos de prurido e formação de crostas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio concedido ao projeto APQ 01203-23, que possibilitou o desenvolvimento desta pesquisa. Nossos agradecimentos também ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-Fapemig), ao Programa de Apoio à Pós-Graduação (PAPG-Fapemig), ao PIBIC-CNPq, ao Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições de Ensino Particulares (CAPES-Prosop) e ao Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (CAPES-PDPP) Emergencial de Consolidação Estratégica dos Programas de Pós-Graduação stricto sensu acadêmicos (CAPES-PDPP 3/4).

REFERÊNCIAS

BRANDÃO RM, FERREIRA VRF, BATISTA LR, ALVES E, LIRA NA, BELLETE BS, SCOLFORO JRS, & CARDOSO MG. Antifungal and antimycotoxigenic effect of the

essential oil of *Eremanthus erythropappus* on three different *Aspergillus* species. **Flavour Fragr J.** v. 35, n. 5, p. 524-533. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1002/ffj.3588>.

BROCKE T, BARR J. The history of wound healing. **Surg Clin North Am.** v. 100, n. 4, p. 787-806. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.04.004>.

BROUGHTON G 2ND, JANIS JE, ATTINGER CE. A brief history of wound care. **Plast Reconstr Surg.** v. 117, n. 7 Suppl, p. 6S-11S. 2006. Available in: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225429.76355.dd>.

CAVALCANTE HAO, SILVA-FILHO SE, WIIRZLER LAM, CARDIA GFE, UCHIDA NS, SILVA-COMAR FMS, BERSANI-AMADO CA, & CUMAN RKN. Effect of (-)- α -Bisabolol on the inflammatory response in systemic infection experimental model in C57BL/6 mice. **Inflammation.** v. 42, n. 5, p. 1-15, 2019. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01109-8>.

EDDIN LB, JHA NK, GOYAL SN, AGRAWAL YO, SUBRAMANYA SB, BASTAKI SMA, & OJHA S. 2022. Health benefits, pharmacological effects, molecular mechanisms, and therapeutic potential of α -bisabolol. **Nutrients.** v. 14, n. 1370, p. 1-30, 2022 Available in: <https://doi.org/10.3390/nu14071370>.

FERNANDES CC, ANDRADE PM, SANTOS TCL, SANTIAGO MB, PAGOTTI MC, CROTTI AEM, MARTINS CHG, MAGALHÃES LG, & MIRANDA MLD. 2020. *In vitro* evaluation of anticaries, antimycobacterial, antileishmanial and cytotoxic activities of essential oils from *Eremanthus erythropappus* and of α -bisabolol, their major sesquiterpene. **Aust J Crop Sci,** v. 14, n. 2, p. 236-243. Available in: <https://doi.org/10.21475/ajcs.20.14.02.p1876>.

FILHO OCL, PEREIRA AAMG, SILVA CA, SILVA AM, VALADARES MC, CORTEZ AP, & PARISE MR. Evaluation of the cytotoxicity of the essential oil of *Eremanthus erythropappus* on breast cancer cells MCF-7. **Braz J Hea Rev,** v. 3, n. 3, p. 4699-4727. , 2020. Available in: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-062>.

- LI G, WU H, SUN L, CHENG K, LV Z, CHEN K, QIAN F, & LI Y. 2022. (-)- α -Bisabolol Alleviates Atopic Dermatitis by Inhibiting MAPK and NF- κ B Signaling in Mast Cell. **Molecules**. v. 27, p. 3985, 2022. Available in: <https://doi.org/10.3390/molecules27133985>.
- LIMA FWJ, DANTAS-BARROS AM, SOARES BM, SANTOS DA, RESENDE MAR, CARVALHO MAR, SIQUEIRA EP, & NELSON DL. The composition and anti-microbial activity of the essential oil from *Eremanthus erythropappus* (DC) MacLeish (Candeia). **Int J Med Arom Plants**. v. 3, p. 1-10, 2013. Available in: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/30084>.
- MAURYA AK, SINGH M, DUBEY V, SRIVASTAVA S, LUQMAN S, BAWANKULE DU. 2014. α -(-)-bisabolol reduces pro-inflammatory cytokine production and ameliorates skin inflammation. **Current Pharmaceutical Biotechnology**. v. 15, n. 2, p. 173–178, 2014. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894548/>.
- MARY AUGUSTINA EGBUTA, MCINTOSH S, DANIEL LE WATERS, VANCOR T, LIU L. *In vitro* anti-inflammatory activity of essential oil and β -bisabolol derived from cotton gin trash. **Molecules**. v. 27, n. 2, p. 526–6, 2022. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8779114/>.
- MARCHESINI P, OLIVEIRA DR, GOMES GA, RODRIGUES THS, MATURANO R, FIDELIS QC, CATUNDA JÚNIOR FEA, CARVALHO MG, BITTENCOURT VREP, & MONTEIRO CMO. 2021. Acaricidal activity of essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* and *Eremanthus erythropappus*, major compounds, and cinnamyl acetate in *Rhipicephalus microplus*. **Braz J Vet Parasitol**. v. 30, n. 3, p. e009221, 2021. Available in: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612021070>.
- OLIVEIRA FS, FREITAS TS, CRUZ RP, COSTA MS, PEREIRA RLS, QUINTANS-JÚNIOR LJ, ANDRADE TA, MENEZES PS, SOUSA BMH, NUNES PS, SERAFINI MR, MENEZES IRA, & ARAÚJO AAS. Evaluation of the antibacterial and modulatory potential of α -bisabolol, β -cyclodextrin and α -bisabolol/ β -cyclodextrin complex. **Biomed**

- Pharmacother.** v. 92, p. 1111-1118, 2017. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.020>.
- OJEH N, PASTAR I, TOMIC-CANIC M, STOJADINOVIC O. 2015. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. **Int J Mol Sci.** v. 16, n. 10, p. 25476-25501, 2015. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4632811/>.
- QUADROS EA, CHABAN NM, BIZINOTO LB, REZENDE RS, ROSADO IR, MARTIN I, ALVES EGL. 2024. Grape seed oil in the treatment of severe wound in a dog - case report. **Acta Vet Bras,** v. 18, p. 25-28, 2024. Available in: <http://dx.doi.org/10.21708/avb.2024.18.1.12020>.
- REINKE JM, SORG H. 2012. Wound repair and regeneration. **Eur Surg Res.** v. 49, n. 1, p. :35-43. Available in: <https://karger.com/esr/article/49/1/35/128119/Wound-Repair-and-Regeneration>.
- REZENDE RS, EURIDES D, ALVES EGL, VENTURINI GC & FELIPE RL. 2020a. Associação de plasma rico em plaquetas de equino e pomada comercial no tratamento de feridas em pele de coelho. **Cienc Anim Bras.** v. 21, p. e-56274, 2020. Available in: <https://doi.org/10.1590/1809-6891v21e-56274>.
- REZENDE RS, EURIDES D, ALVES EGL, VENTURINI GC, ALVES RN & FELIPE RL. Análise ultra estrutural do colágeno de feridas cutâneas de coelhos tratadas com plasma rico em plaquetas de equino. **Arq Bras Med Vet Zootec.** v. 72, n. 3, p. 827-835, 2020b. Available in: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-11035>.
- ROCHA NFM, RIOS ERV, CARVALHO AMR, CERQUEIRA GS, LOPES AA, LEAL LKAM, DIAS ML, DE SOUSA DP, & DE SOUSA FCF. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (–)- α -bisabolol in rodents. **Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.** v. 384, p. 525-533, 2011. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00210-011-0679-x>.
- SANTOS LOM, SIMÕES MLPB, MACHADO APB, FILHO MGR, ENDO PC, GRUEN GR,

CIPRIANI VR & MESQUITA LD. 2002. Efeito da somatotropina sobre a cicatrização de feridas cutâneas, em ratos. **Acta Cir Bras.** v. 17, n. 4, p. 220–224, 2002. Available in: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502002000400004>.

SILVÉRIO MS, SOUSA OV, DEL-VECHIO-VIEIRA G, MIRANDA MA, MATHEUS FC, & KAPLAN MAC. Propriedades farmacológicas do extrato etanólico de *Eremanthus erythropappus* (DC.) McLeisch (Asteraceae). **Rev Bras Farmacogn.** v. 18, n. 3, p. 430-435, 2008. Available in: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300023>.

SOARES FO, BIZINOTO LB, QUADROS EA, ROSADO IR, MARTIN I, REZENDE RS, ROSADO SR, SAMPAIO RL, ALVES EGL. Use of vegetable oils in wound treatment. Concilium. **Clium.** v. 24, n. 6, p. 280-294 2024 Available in: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/3032/1885>

SOLOVASTRU LG, STINCANU A, DE ASCENTII A, CAPPARÉ G, MATTANA P, & VÂÂ D. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. **Adv Skin Wound Care.** v. 28, n. 9, p. 406-409, 2015. Available in: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000470457.49170.27>.

SORG H, SORG CGG. Skin wound healing: of players, patterns, and processes. **Eur Surg Res.** v. 64, n. 141–157, 2023. Available in: <https://doi.org/10.1159/000528271>.

TEIXEIRA GFD, COSTA FN, & CAMPOS AR. 2017. Corneal antinociceptive effect of (-)- α -bisabolol. **Pharm Biol.** v. 55, n. 1, p. 1089-1092. Available in: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285944>.

Anexo I: Comitê de Ética em Experimentação Animal

**Uniube**Comitê de Ética em Experimentação Animal

Ofício CEEA-008/2021

Uberaba, 30 de junho de 2021.

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº 008/2021 relativo ao projeto intitulado “**Efeito do óleo de candeia (eremanthus erythropappus) na reparação de ferida em ratos (rattus novergicus)**” que tem como responsável o **Prof. Endrigo Gabellini Leonel Alves**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA/UNIUBE) regido pela lei nº 11.794/08.

CERTIFICATE

We hereby certify that the protocol nº 008/2021 related to the project entitled “**Effect of candeia oil (eremanthus erythropappus) on wound repair in rats (rattus novergicus)**”, under the supervision of **Prof. Endrigo Gabellini Leonel Alves**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation (CEEA/UNIUBE) according to the law nº 11.794/08.

Atenciosamente,

Profa. Joely Ferreira Figueiredo Bittar
Coordenadora do CEEA-UNIUBE