



ConScientiae Saúde

ISSN: 1677-1028

conscientiaesaude@uninove.br

Universidade Nove de Julho

Brasil

Matias Nascimento, Wcleubianne; Martins Maia Filho, Antonio Luiz; Sena da Costa, Charlyton Luis; Martins, Marcelino; Sousa de Araújo, Karinne
Estudo da resistência cicatricial cutânea de ratos tratados com óleo de pequi (Caryocar
brasiliense)

ConScientiae Saúde, vol. 14, núm. 3, 2015, pp. 449-455

Universidade Nove de Julho

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92943569013>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Estudo da resistência cicatricial cutânea de ratos tratados com óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*)

Study of skin scarring resistance of rats treated with pequi oil (Caryocar brasiliense)

Wcleubianne Matias Nascimento¹; Antonio Luiz Martins Maia Filho²; Charllyton Luis Sena da Costa³; Marcelino Martins⁴; Karinne Sousa de Araújo⁵

¹ Acadêmica de Farmácia – Faculdade Integral Diferencial-DeVray; Aluna de Iniciação Científica – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC Faculdade Integral Diferencial-DeVray. Teresina, PI – Brasil.

² Doutor em Engenharia Biomédica – Universidade do Vale do Paraíba – Univap, São José dos Campos, SP, Professor Fisiologia e Patologia – Faculdade Santo Agostinho, Professor Fisiologia – Faculdade Integral Diferencial-DeVray, Professor Adjunto de Fisiologia e Biofísica – Universidade Estadual do Piauí. Teresina, PI – Brasil.

³ Doutor em Biotecnologia – Universidade Federal do Piauí – UFPI, Professor Bioquímica – Faculdade Santo Agostinho – FSA. Teresina, PI – Brasil.

⁴ Mestre em Bioengenharia – Universidade do Vale do Paraíba – Univap, São José dos Campos, SP, Professor Fisioterapia – Universidade Estadual do Piauí. Teresina, PI – Brasil.

⁵ Doutoranda em Biotecnologia – Universidade Federal do Piauí – UFPI, Mestre em Engenharia Biomédica – Universidade do Vale do Paraíba – Univap, Professora de Patologia da Faculdade Integral Diferencial-DeVray. Teresina, PI – Brasil.

Endereço para correspondência

Wcleubianne Matias Nascimento
Quadra B, Casa 14, Primavera 1
64003-530 Teresina – PI [Brasil]
bianne_bb@hotmail.com

Resumo

Introdução: Existem vários estudos sobre a utilização do pequi (*Caryocar brasiliense*) no processo cicatricial; contudo, em poucos trabalhos desenvolvidos, avaliou-se resistência dos tecidos à tensão pós-tratamento. **Objetivo:** Analisar a tensão cicatricial em incisões cutâneas de ratos, após terapia com *Caryocar brasiliense*. **Método:** Vinte ratos Wistar, divididos em dois grupos (placebo/tratado), sofreram incisão cutânea no dorso. O grupo tratado recebeu doses diárias de óleo de *Caryocar brasiliense*, e o placebo aplicação de óleo mineral. Após sacrifício, em sete e quatorze dias pós-cirurgia, amostras de pele foram submetidas à análise tênsil-histológica. **Resultados:** Observou-se diferença significativa intergrupos na força máxima de tração, assim como uma elevação da síntese de colágeno na área das lesões no grupo tratado com óleo *Caryocar brasiliense*. **Conclusão:** A terapia com óleo de *Caryocar brasiliense* aumenta a resistência tênsil da pele, melhorando a resposta reparacional, reduzindo riscos de deiscência e complicações pós-cirúrgicas.

Descritores: Cicatrização de feridas; Extratos vegetais; Pele.

Abstract

Introduction: There are several studies on the use of *Caryocar brasiliense* in the scarring process; however, few studies have evaluated posttreatment skin tissue resistance to tension. **Objective:** To analyze the scar tension in skin incisions of rats after therapy *Caryocar brasiliense*. **Method:** Twenty Wistar rats were divided into two groups (placebo / rough) and suffered skin incision in dorso. The treatment group received daily dose of *Caryocar brasiliense* oil and the placebo group with application of mineral oil. After sacrifice, in seven fourteen days after surgery, skin samples were subjected to tensile-histological analysis. **Results:** There was a significant intergroup difference in the maximum strength of traction, as well as an increase in collagen synthesis in the area of lesions in the treated group. **Conclusion:** Treatment with oil from *Caryocar brasiliense* increases the tensile strength of the skin, improving the healing response and reducing the risks of dehiscence and postoperative complications.

Key words: Plant extracts; Skin; Wound healing.

Introdução

As espécies vegetais têm contribuído ao longo da História para o tratamento das mais diversas enfermidades humanas, por meio de extratos e óleos fixos e essenciais¹. Os medicamentos tradicionais que têm por base produtos vegetais integrais ou extratos vêm ganhando importância mundialmente, tornando-se produtos comerciais de grande valor tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. A utilização de produtos naturais como medicamentos contempla o emprego das mais variadas partes do vegetal, entre elas raízes, rizomas, frutas, sementes, flores, folhas, caule, casca ou, até mesmo, a planta inteira².

As plantas medicinais são muito utilizadas pela maioria da população, que busca alternativas para a cura de doenças e o alívio de sintomas, proporcionando uma melhoria na qualidade de vida e oferecendo outra forma de tratamento além dos medicamentos alopáticos³.

As observações populares sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação das virtudes terapêuticas dos vegetais, prescritos com frequência pelos efeitos medicinais que produzem, apesar de não terem seus constituintes químicos conhecidos. Dessa forma, usuários de plantas medicinais de todo o mundo mantiveram em voga a prática do consumo de fitoterápicos, gerando informações terapêuticas acumuladas durante séculos que muitas vezes contribuem com o início do processo científico de desenvolvimento de novos medicamentos^{3,4}.

O gênero *Caryocar* L. compreende 16 espécies e constitui a Caryophyllaceae, uma família pequena com ocorrência na América Central e na do Sul. *Caryocar* cresce naturalmente em planícies secas nas áreas da Região Nordeste do Brasil. É uma árvore que tem um tronco de espessura de 2 m de diâmetro, que alcança de 12 a 15 m, popularmente conhecida como pequi, uma palavra indígena que significa que o seu endocarpo é coberto por inúmeros espinhos finos^{5,6}.

O fruto do pequizeiro (*Caryocar brasiliensis*) possui alto conteúdo de fenóis totais e atividade de varredura contra radicais livres⁷. O óleo extraído da polpa e da amêndoa do pequi é utilizado na medicina popular como anti-inflamatório, no tratamento de gripes, bronquites e infecções bronco-pulmonares, também pode ser empregado externamente em curativos de pequenos ferimentos e, na forma de compressas e massagens, nos casos de dores musculares e reumáticas, contusões e em massagens fitoterápicas⁸.

A cicatrização constitui um conjunto de alterações teciduais importantes na manutenção da integridade do organismo, envolvendo coagulação, inflamação, proliferação celular e remodelação tecidual⁹. A ferida é uma interrupção da continuidade de um tecido corpóreo, causada por qualquer tipo de trauma físico, químico, mecânico ou desencadeada por uma afecção clínica, que estimula a defesa do organismo lesionado iniciando o processo cicatricial. A cicatrização dessas lesões é um processo eficaz e dinâmico fisiologicamente, tendo como finalidade a recuperação da estrutura tissular para manter sua funcionalidade, mesmo com a perda de tecido que ocorre no início do processo lesão-reparação tecidual¹⁰.

O processo de cicatrização tecidual envolve muitos eventos biológicos, tais como coagulação, inflamação, formação de tecido de granulação, contração do ferimento e remodelação tecidual. Após 24 horas do acometimento lesional, as células epiteliais migram da epiderme para invadir o coágulo. Em ferimentos de bordas bem-aproximadas, do tipo incisional, no decorrer de 48 horas, uma camada contínua de células epiteliais recobre o ferimento. No terceiro ou quarto dia, o tecido de granulação se sobrepõe e inicia-se a deposição de colágeno. No primeiro mês, há uma proporcionalidade entre a resistência tênsil e a quantidade e qualidade do colágeno no ferimento¹¹.

Apesar da existência de vários estudos sobre a *Caryocar brasiliense* no processo cicatricial, a resistência da cicatriz é pouco abordada pela comunidade científica, embora seja extremamente

importante na área clínica. Em decorrência disso, neste estudo, realizou-se análise tensiométrica da pele, após terapia com *Caryocar brasiliense*, em cicatrizes incisionais no dorso de ratos.

Materiais e métodos

Este estudo foi desenvolvido no laboratório de Fisiologia da Faculdade Integral Diferencial – FACID, em Teresina, utilizando-se 40 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), machos, com dez semanas de vida, clinicamente saudáveis, obtidos do biotério da referida instituição, com peso médio variando de 250 a 300 g. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais higienizadas diariamente, e, ao longo do experimento, foram alimentados uma vez por dia com ração apropriada Labcil®, água *ad libitum* e capim (*Panicum maximum*), vegetal rico em fibras e vitamina C. Os ratos foram mantidos em espaço acusticamente isolado, numa temperatura de 19 °C, com iluminação artificial usando luz branca de 100 W, 12 horas por dia, alternando com 12 horas de escuro.

O protocolo de pesquisa foi submetido à análise da Comissão de Ética em Pesquisa Animal CEUA/FACID, sendo aprovado sob o número 034/13 de 20/12/2013.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais, sendo o grupo I, controle, composto por 20 ratos os quais foram lesionados e receberam um tratamento placebo com óleo mineral, dez animais para um período de sete dias, e dez para um de 14 dias; e o grupo II formado com 20 animais submetidos à lesão e tratados com óleo de *Caryocar brasiliense*, sendo dez para um período de sete dias, e dez para um de 14 dias.

Para a intervenção cirúrgica, os animais receberam uma dose de atropina (0,1 ml/kg) e, em seguida, foram anestesiados com ketamina (1,0 ml/kg) e xilazina (1,1 ml/kg) intramuscular. Na sequência, efetuaram-se a tricotomia do local do procedimento cirúrgico e a assepsia da região com iodo polvidine (PVPI), logo a seguir, foi re-

alizada uma incisão longitudinalmente (3 cm) à pele da parte mediana do dorso, poupando músculos subjacentes. Após isso, as bordas da ferida foram suturadas, com quatro pontos simples, sendo utilizado fio de náilon monofilamentar 4-0.

Para extração do óleo, os frutos foram coletados numa área de reserva situada no município de Piripiri, Piauí, em fevereiro de 2014. Em seguida, o fruto foi espolpado manualmente, sendo a polpa extraída tratada com hexano à temperatura ambiente. Posteriormente, o material extraído foi filtrado em papel filtro, e o hexano retirado em evaporador rotativo sob pressão reduzida (350- 370 KPa) à temperatura de 28 °C no tempo de 40 minutos.

Decorrido os períodos do experimento, procedeu-se a eutanásia dos animais com aplicação de uma dose excessiva de anestesia (200 mg/kg de tiopental sódico). Em seguida, retirou-se o fio de sutura e o fragmento de pele para análise tensiométrica e histológica.

A avaliação da força de tração seguiu o procedimento descrito por Trubian¹². Utilizou-se a máquina universal de ensaio mecânico com garras de pressão ajustável manualmente e sistema eletrônico de aquisição de dados (dinamômetro). As extremidades do fragmento de pele, o qual continha a sutura em sua porção média, foram fixadas às presilhas, com ajuste manual. A tração ocorreu com velocidade constante, usando-se carga de 10 kg, com sensibilidade de 50 g, até a ruptura total do corpo de prova. A força de tração foi constantemente mensurada por meio do computador anexo ao sistema de presilhas, sendo a variável considerada a força máxima de tração (FMT) em kgf (Figura 1).

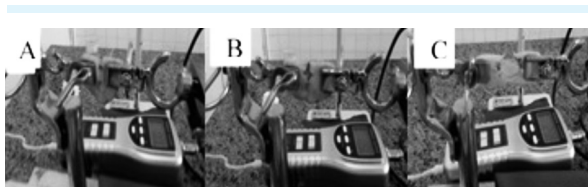


Figura 1: Estudo de tração da sutura incisional. A, B e C ilustram a sequência do estudo demonstrando a FMT nos corpos de prova contendo a sutura incisional

Para a análise qualitativa do colágeno, foi obtido fragmento longitudinal de 5 mm do corpo, compreendendo a sutura gástrica. Estas amostras foram conservadas em frascos separados em formol a 10%. Após microtomia, os cortes histológicos foram submetidos à coloração pelo picrossiriusred - F3BA¹³. Para identificação de colágenos maduro (tipo I) e imaturo (tipo III), analisaram-se os cortes histológicos por meio de microscópio óptico, em aumento de 400 vezes, com fonte de luz polarizada. As imagens foram digitalizadas e analisadas por meio do aplicativo Image Pro-Plus, versão 4.5, para Windows (Mídia Cibernética, São Paulo, SP). No sistema RGB (Red, Blue, Green), foram considerados valores para tons de vermelho, amarelo e laranja (colágeno tipo I), e para tons de verde (colágeno tipo III) (Figura 2).

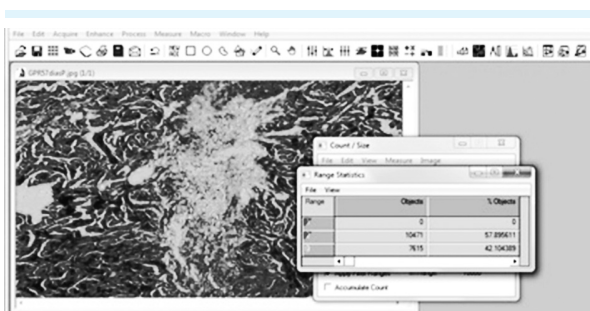


Figura 2: Achados histológicos digitalizados para análise de deposição do colágeno na sutura incisional

Todas as lâminas foram avaliadas sob as mesmas condições de regulagem dentro dos parâmetros exigidos pelo referido aplicativo. Nos cortes histológicos analisados, determinou-se o campo microscópico sobre a linha de sutura e foram obtidas medidas de duas áreas distintas. Em cada uma delas, o *software* calculou a percentagem da área ocupada pelas fibras que continha colágeno dos tipos I e III, em relação à área total examinada. Considerou-se como medida da percentagem de fibras colágenas a média das duas áreas analisadas. A partir da medida da percentagem de fibras colágenas foi calculado o índice de maturação de colágeno (IMaC), segundo o descrito por Trubian¹², sendo obtido pela razão percentual de colágeno tipo I pelo colá-

no tipo III, para a qual valores superiores a um indicam percentual de colágeno tipo I maior que colágeno do tipo III.

Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão ($M \pm DP$). Sendo utilizado o teste "t" de Student com o nível de significância $p < 0,05$.

Resultado

Na observação macroscópica das lesões, não foi detectado nenhum sinal de infecção da ferida cirúrgica ou mesmo deiscência de sutura da pele.

Análise tensiométrica

Todos os corpos de prova considerados neste estudo apresentaram padrões de ruptura na linha de sutura. A força máxima de tração (FMT) foi analisada por comparação das médias. Houve diferença estatística significativa entre o grupo tratado e o controle, quando comparadas as médias das FMT entre o 7º e o 14º dia, com valores de FMT maiores no 14º dia (Figura 3 e 4).

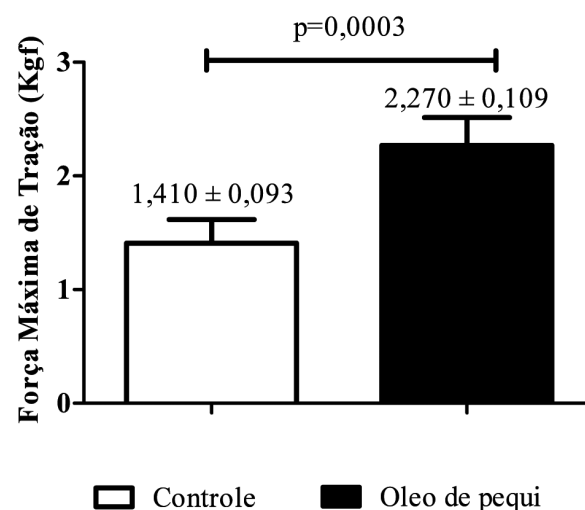


Figura 3: Força máxima de tração dos grupos placebo e tratado no sétimo dia pós-cirurgia. Valores expressos em média \pm desvio-padrão (teste "t" de Student com o nível de significância $p < 0,05$)

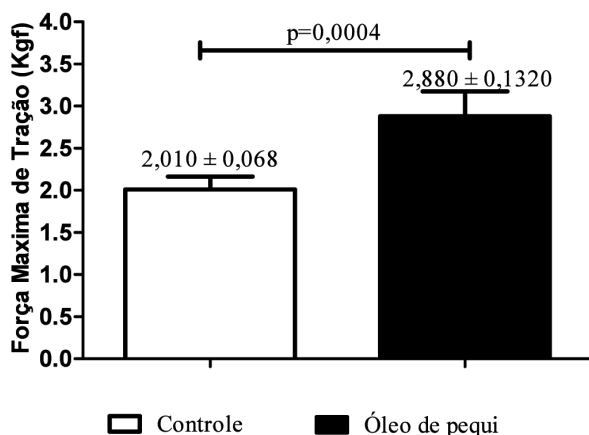


Figura 4: Força máxima de tração dos grupos placebo e tratado no 14º dia pós-cirurgia. Valores expressos em média ± desvio-padrão (teste "t" de Student com o nível de significância $p < 0,05$)

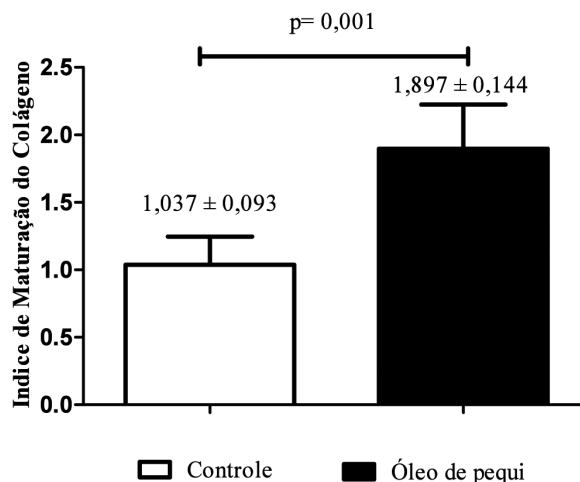


Figura 6: Índice de maturação do colágeno dos grupos placebo e tratado no 14º dia pós-cirurgia. Valores expressos em média ± desvio-padrão (teste "t" de Student com o nível de significância $p < 0,05$)

Análise histológica

A partir dos valores de percentuais de colágeno imaturo e maduro das amostras de sutura, procedeu-se ao cálculo do IMAc. Nos dados analisados, foram encontradas médias de IMAc com diferenças estatísticas significativas entre os grupos tratados e o controle, quando comparadas as médias entre o 7º e 14º dias, com valores de IMAc maiores no 14º dia (Figuras 5 e 6).

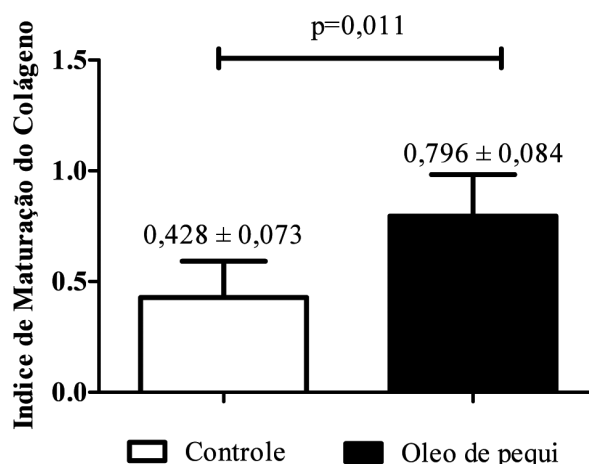


Figura 5: Índice de maturação do colágeno dos grupos placebo e tratado no sétimo dia pós-cirurgia. Valores expressos em média ± desvio-padrão (teste "t" de Student com o nível de significância $p < 0,05$)

Discussão

A proposta deste estudo foi analisar a resistência da cicatrização de feridas tratadas com *Caryocar brasiliense*.

Estudos relacionados à composição química do *Caryocar brasiliense* Camb. demonstraram alto teor de lipídios tanto na polpa quanto na amêndoa, destacando-se neles a presença dos ácidos graxos insaturados, predominando o ácido oleico como principal componente entre os graxos¹⁴. O óleo da polpa do *Caryocar brasiliense* apresenta quantidades expressivas de beta β -caroteno, licopeno, carotenoides totais⁵ e compostos fenólicos^{14,15}. Carotenoides presentes no *C. brasiliense* exibem ação antioxidante que impedem a lipoperoxidação e conferem proteção à pele¹⁶. Compostos fenólicos representam um dos principais grupos de substâncias com atividades farmacológicas em plantas. Moléculas desta classe são utilizadas para elevar a eficácia do processo de cicatrização em feridas e úlceras; agindo como antioxidantes, combatem os radicais livres, possuem atividade antimicrobiana

e moduladora do sistema imune e apresentam ação anti-inflamatória¹⁴.

A resistência de uma cicatriz operatória, medida pela tensão máxima, é um parâmetro bastante empregado na avaliação do processo de cicatrização, o que justifica a escolha do método avaliativo proposto neste estudo para análise de tecido cutâneo tratado por óleo de pequi, que tem por objetivo a otimização do reparo tecidual e o aumento da resistência cicatricial¹⁰.

Durante o processo de cicatrização, a síntese do colágeno ocorre pela ação dos fibroblastos. A deposição continuada de colágeno no sítio cicatricial contribui para a gradativa elevação da resistência tênsil no local da ferida. Nas primeiras duas semanas do processo reparacional, a resistência da cicatriz é diretamente proporcional à quantidade de colágeno depositada, por isto, a escolha do tempo de duração do experimento¹⁷⁻¹⁹. Comparando-se o grupo placebo com o tratado (pequi), no 7º dia e no 14º dia pós-cirurgia, observou-se que a média de força necessária para romper a cicatriz no grupo tratado alcança índices maiores que no controle. Na análise histológica, observou-se maior deposição de colágeno tipo I (maduro) no grupo tratado em relação ao controle. Fato este que confere um aumento na resistência, pois, segundo Carvalho et al.¹⁰ e Nunes Jr. et al.²⁰, a força de ruptura está relacionada com a resistência mecânica e com o conteúdo de fibras colágenas. Trubian et al.¹² relatam em seus estudos que concentração de colágeno é fator primordial na propriedade mecânica da cicatrização de sutura.

Este aumento da deposição de colágeno se deve a alta concentração de ácidos graxos insaturados no óleo de pequi, sugerindo, assim, que este pode ser usado como alternativa terapêutica para a cicatrização²¹. Os ácidos graxos insaturados promovem a obtenção de curativo úmido oleoso, que serve como barreira protetora contra micro-organismos, evitam a desidratação tecidual, mantêm a temperatura corpórea, diminuem os traumatismos, atuam como um poderoso mediador pró-inflamatório^{14,21}, além de estimular a produção de citocinas no local da

ferida, que aumenta a produção fatores de crescimento promovendo a fibroplasia e a neovascularização⁵.

Conclusão

O tratamento com o óleo da *Caryocar brasiliense* interferiu na cicatrização de peles de ratos incisionadas e suturadas, produzindo mais resistência mecânica do tecido lesionado, devido ao aumento da síntese de colágeno tipo I, determinando, assim, uma aceleração do reparo cicatricial.

Referências

1. Nascimento PFC, Nascimento AC, Rodrigues CS, Antonioli ÂR, Santos PO, Barbosa Júnior AM, Trindade RC. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. Rev Bras Farmacogn. 2007;17(1):108-13.
2. Avula B, Wang YH, Smillie TJ, Aydin NSD, Khan IA. Quantitative determination of multiple elements in botanicals and dietary supplements using ICP-MS. J Agric Food Chem. 2010;58(16):8887-94.
3. Maia Filho AL, Villaverde AB, Munin E, Aimbire F, Albertini R. Comparative study of the topical application of Aloe vera gel, therapeutic ultrasound and phonophoresis on the tissue repair in collagenase-induced rat tendinitis. Ultrasound Med Biol. 2010;36(10):1682-90.
4. Maia-Filho ALM, Silva VS, Barros TL, Costa CL, Araújo KS, Santos IMSP, et al. Efeito do gel da babosa (*Aloe barbadensis* Mill.) associado ao ultrassom em processo inflamatório agudo. Rev Bras Pl Med, Botucatu. 2011;13(2):146-50.
5. de Oliveira ML, Nunes-Pinheiro DC, Tomé AR, Mota EF, Lima-Verde IA, Pinheiro FG et al. In vivo topical anti-inflammatory and wound healing activities of the fixed oil of *Caryocar coriaceum* Wittm. seeds. J Ethnopharmacol. 2010 May 27;129(2):214-9.
6. Matos FJA. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. 3ª ed. Fortaleza: Imprensa Universitaria; 2007. p. 394.

7. Luo P, Zhanga Z, Yib T, Zhanga H, Liuc X, Moa Z. Anti-inflammatory activity of the extracts and fractions from *Erigeron multiradiatus* through bioassay-guided procedures. *J Ethnopharmacol*. 2008 Sep 26;119(2):232-37.
8. Roesler R, Catharino RR, Malta LG, Eberlin MN, Pastore G. Antioxidant activity of *Caryocar brasiliense* (pequi) and characterization of components by electrospray ionization mass spectrometry. *Food Chemistry*. 2008; 110(3):711-7.
9. Garros IC, Campos ACL, Tâmbara EM, Tenório SB, Torres OJM, Agulham MA. Extrato de *Passiflora Edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Supl 3):S55-65.
10. Carvalho KC, Nicolau RA, Maia-Filho ALM, Barja PR, Sá HP, Santo LAE, Rocha GM. Estudo da resistência cicatricial cutânea de ratos tratados com fototerapia a *laser*. *ConScientiae Saúde*. 2010;9(2):179-86.
11. Rodrigo SM, Cunha A, Pozza DH, Blaya DS, Moraes JF, Weber JBB, et al. Analysis of the systemic effect of red and infrared laser therapy on wound repair. *Photomed Laser Surg*. 2009;27(6):929-35.
12. Trubian PS, Branco AB, Campos ACL, Ferreira M, Trubian PS, Matias JEF. Influência do octreotide subcutâneo na cicatrização de sutura gástrica em ratos. *Arq Bras Cir Dig*. 2007;20(3):172-8.
13. Medeiros JL, Nicolau RA, Nicola EM, dos Santos JN, Pinheiro AL. Healing of surgical wounds made with lambda 970-nm diode laser associated or not with laser phototherapy (lambda 655 nm) or polarized light (lambda 400–2,000 nm). *Photomed Laser Surg*. 2010;28:489-96.
14. Batista JS, Silva AE, Rodrigues CMF, Costa KMF, Oliveira AF, Paiva ES, et al. Avaliação da Atividade Cicatrizante do Óleo de Pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em Feridas Cutâneas Produzidas Experimentalmente em Ratos. *Arq Inst Biol*. 2010;77(3):441-7.
15. Miranda-Vilela AL, Resck IS, Grisolia CK. Antigenotoxic activity and antioxidant properties of organic and aqueous extracts of pequi fruit (*Caryocar brasiliense* Camb.) pulp. *Genet Mol Biol*. 2008;31(4):956-63.
16. Pianovski AR, Vilela AFG, Silva, AAS, Lima CG, Silva, KK, Carvalho VFM, et al. Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliensis*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2008;44(2):249-59.
17. Matayoshi S, Hanaoka BY, Osaka J, Tolosa EMC, Margarido N F. Comportamento biomecânico da pálpebra reconstruída. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34(1):31-4.
18. Ehrlich HP, Keefer KA, Maish GO, Myers RL, Mackay DR. Vanadate ingestion increases the gain in wound breaking strength and leads to better organized collagen fibers in rats during healing. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(2):471-7.
19. Biondo-Simões MLP, Ioshii SO, Zazula AD, Biondo-Simões R. O processo de cicatrização influenciado pelo hipotireoidismo e pelo envelhecimento. Estudo da cicatrização de anastomoses intestinais, em ratos. *Acta Cir Bras*. 2005;20(Supl 1):S113-9.
20. Nunes Jr JAT, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Czezko NG, Inácio CM Negrão AW, Lucena PLH, Moreira H, Wagenfuhr Jr J, Cruz JJ. Evaluation of the hydro-alcoholic *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) extract in the healing process of the alba linea in rats. *Acta Cir Bras*. 2006; 21 Suppl 3:8-15.
21. Xavier WKS, Medeiros BJ, Lima CS, Favacho HA, Andrade EHA, Araújo MRN, et al. Topical anti-inflammatory action of *Caryocar villosum* oil (Aubl) Pers. *J App Pharm Sci*. 2011;1(3):62-7.