

UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL COM ÊNFASE EM
PRODUTOS BIOATIVOS

WESLEY ALVES TRINDADE

**O POTENCIAL CICATRIZANTE DO EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.
INCORPORADO EM GEL SOBRE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS,
PROTEGIDAS POR CURATIVO BIOCOMPATÍVEL: EXPLORANDO
ALTERNATIVAS NATURAIS**

Umuarama
2025

WESLEY ALVES TRINDADE

**O POTENCIAL CICATRIZANTE DO EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.
INCORPORADO EM GEL SOBRE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS,
PROTEGIDAS POR CURATIVO BIOCOMPATÍVEL: EXPLORANDO
ALTERNATIVAS NATURAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciência Animal com Ênfase em Produtos
Bioativos da Universidade Paranaense como parte
dos requisitos para obtenção do título de Doutor
em Ciência Animal com área de concentração em
Saúde Única.

Orientação: Prof. Dr. Ricardo de Melo Germano

Umuarama
2025

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Paranaense.**

Ficha Catalográfica

T833p Trindade, Wesley Alves.

O potencial cicatrizante do extrato de *Hypericum perforatum* L. incorporado em gel sobre feridas cutâneas induzidas, protegidas por curativo biocompatível: explorando alternativas naturais / Wesley Alves Trindade. – Umuarama : Universidade Paranaense - UNIPAR, 2025.

79 f.

Orientador: Dr. Ricardo de Melo Germano.

Tese (Doutorado) – Universidade Paranaense - UNIPAR.

1. Erva-de-São-João. 2. Extratos vegetais. 3. Lesões. 4. Ratos *Wistar*. 5. Reepitelização. I. Universidade Paranaense - UNIPAR. II. Título.

(21 ed.) CDD: 615.321

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

O presente trabalho foi realizado nos Laboratórios de Ciência Animal, do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos da Universidade Paranaense e na Unidade de Umuarama da Universidade Paranaense - UNIPAR como requisito para a obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Área de Concentração Saúde Única, sob orientação do Prof. Dr. Ricardo de Melo Germano.

**O POTENCIAL CICATRIZANTE DO EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.
INCORPORADO EM GEL SOBRE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS,
PROTEGIDAS POR CURATIVO BIOCOMPATÍVEL: EXPLORANDO
ALTERNATIVAS NATURAIS**

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e órgãos de fomento à pesquisa abaixo relacionadas:

- 1 Coordenação da Pós-Graduação *Stricto Sensu* e Pesquisa
- 2 PROSUP: Programa de Suporte à Pós-graduação de Instituições de Ensino Particulares;
- 3 CAPES: Conselho de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior

WESLEY ALVES TRINDADE

**O POTENCIAL CICATRIZANTE DO EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.
INCORPORADO EM GEL SOBRE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS,
PROTEGIDAS POR CURATIVO BIOCOMPATÍVEL: EXPLORANDO
ALTERNATIVAS NATURAIS**

Trabalho de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos aprovado como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

Dr. Ricardo de Melo Germano (orientador)

Doutor em Biologia das Interações Orgânicas– Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Docente da Universidade Paranaense – UNIPAR

Dra. Juliana Plácido Guimarães (banca externa)

Doutora em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres - Universidade de São Paulo (USP)
Docente do Centro Universitário São Judas Tadeu – Campus Unimonte - CSJT

Dra. Natalie Bertelis Merlini (banca externa)

Doutora em Medicina Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (UNESP)
Docente da Universidade Estadual do Norte do Paraná - UENP

Dra. Adrielly Dissenha (banca interna)

Doutora em Cirurgia Veterinária – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)
Docente da Universidade Paranaense – UNIPAR

Dr. André Giarola Boscarato (banca interna)

Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Universidade Paranaense (UNIPAR)
Docente da Universidade Paranaense - UNIPAR

Umuarama, 18 de junho de 2025.

AGRADECIMENTOS

Obrigado Deus, por ser meu guia, fonte de energia e fé, por ser luz nos meus caminhos, por me direcionar no caminho reto, ao fim desta etapa, obrigado.

Aos meus Pais Darci e Maria e ao meu irmão Willian, que foram minha base neste período e sempre, que sempre estiveram ao meu lado, apoiando e me resgatando nos momentos necessários, é por vocês que sempre buscarei o meu melhor, amo vocês.

A Bárbara, minha companheira, namorada e amiga, que esteve ao meu lado em todos os períodos em que precisei, que foi meu apoio incondicional nos momentos alegres e de lágrimas, sou eternamente grato por sempre estar comigo.

Aos meus familiares e amigos que sempre foram fontes de incentivo durante este período, cada palavra foi realmente necessária para me impulsionar ao fim desta etapa.

A Paula e Edson, meus grandes amigos e “Irmãos científicos”, obrigado por estarem comigo durante todos estes anos, com vocês, todas as etapas percorridas até aqui se tornaram mais leve, vocês sempre farão parte de minha vida.

Ao Professor Ricardo, Orientador, Amigo, Conselheiro e “Pai científico”, neste fim de jornada se foram 10 anos de orientação e parceria, que me fez tornar um grande profissional, seu exemplo de pessoa e professor é algo notável. Sou eternamente grato por tudo que fez por mim até aqui e como sempre digo, que eu seja 1% do profissional e pessoa que você é e já terei atingido um grande feito, obrigado professor.

Aos demais colegas, professores, profissionais da instituição que me auxiliaram neste estudo, obrigado por cada momento de dedicação para que tudo fosse executado da melhor forma possível.

A todos vocês, minha eterna gratidão!

Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.

Eclesiastes 3:1

TRINDADE, Wesley Alves. **O potencial cicatrizante do extrato de *Hypericum perforatum* l. incorporado em gel sobre feridas cutâneas induzidas, protegidas por curativo biocompatível:** explorando alternativas naturais. Orientador: Ricardo de Melo Germano. 2025. 78 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2025.

RESUMO

A pele é um órgão essencial à homeostase do organismo. Diante dos elevados custos associados ao tratamento de lesões cutâneas, intensifica-se a busca por agentes bioativos, como polímeros e fitoprodutos naturais, capazes de acelerar ou favorecer o processo cicatricial. Este estudo avaliou os aspectos clínicos e histopatológicos durante o processo de cicatrização de feridas cutâneas induzidas em ratos *Wistar*, tratadas com biomembrana comercial e gel contendo extrato da planta *Hypericum perforatum*. Foram utilizados 90 ratos machos, da linhagem *Wistar*, divididos em cinco grupos, com 18 animais cada. As feridas cutâneas foram induzidas cirurgicamente no diâmetro de 10mm com auxílio de um *punch*, na região dorsal entre as escápulas e, tratados de acordo com os grupos, sendo: GI cicatrização espontânea por segunda intenção, GII gel e biomembrana, GIII biomembrana e gel com o extrato na concentração de 5%, GIV biomembrana e gel com o extrato na concentração de 10% e GV biomembrana e gel com o extrato na concentração de 15%. Os animais foram acompanhados diariamente durante o processo de cicatrização com coletas de informações macroscópicas, por meio de análise visual e fotografias, além de avaliação de dor pós-operatória. No 7º, 14º e 21º dia de período experimental, seis animais de cada grupo foram submetidos a eutanásia, pelo método de hipersaturação ao anestésico isoflurano, seguido da coleta de amostras teciduais da pele ao redor do processo cicatricial para avaliação histopatológica, além da mensuração das regiões cicatriciais para análise estatística. As avaliações histopatológicas microscópicas realizadas por meio das técnicas de Hematoxilina-eosina e Tricrômico de Azan revelaram que as feridas tratadas com o extrato da planta desenvolveram ação anti-inflamatória no início da cicatrização nos animais dos grupos tratados com gel e extrato aos sete dias, além de reepitelização acelerada neste período em GIII e GV e promoveram a produção de tecido de granulação. Aos 14 dias, foi observado fibroplasia por meio da intensa ação dos fibroblastos na síntese de colágeno, além da reepitelização com qualidade superior nos animais tratados. Aos 21 dias, todos os animais já haviam completado a reepitelização, com notável qualidade das fibras colágenas nos animais tratados com gel e extrato, cujas fibras eram mais espessas e a favor das linhas de tensão. Nas avaliações visuais, foi constatado que os animais não desenvolveram nenhum tipo de infecção e presença de corpos estranhos nas feridas. Aos sete dias foi notado presença de tecido de

granulação, com melhor qualidade dos animais tratados. As médias das mensurações das feridas não demonstraram diferenças significativas aos sete dias, no entanto, aos 14 dias nos planos avaliados, foi notável a menor dimensão das feridas nos animais tratados com gel e extrato, demonstrando melhor eficiência do fechamento das feridas. Aos 21 dias todos os animais já haviam completado o fechamento das feridas, no entanto, a qualidade das cicatrizes nos animais tratados foi superior, principalmente em GV. Ambos os estudos demonstraram que a HP possuiu capacidade de auxiliar e acelerar a cicatrização de feridas nos animais tratados.

Palavras-chave: Erva-de-São-João. Extratos vegetais. Lesões. Ratos *Wistar*. Reepitelização.

TRINDADE, Wesley Alves. **The healing potential of *Hypericum perforatum* L. extract incorporated in gel on induced skin wounds protected by biocompatible dressing: exploring natural alternatives.** Advisor: Ricardo de Melo Germano. 2025. 78 p. Thesis (Doctorate degree in Animal Science with Emphasis on Bioactive Products) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2025.

ABSTRACT

The skin is an organ essential to the body's homeostasis. Given the high costs associated with the treatment of skin lesions, the search for bioactive agents, such as polymers and natural phytoproducts, capable of accelerating or favoring the healing process is intensifying. This study evaluated the clinical and histopathological aspects during the healing process of induced skin wounds in Wistar rats, treated with a commercial biomembrane and gel containing extract of the plant *Hypericum perforatum*. Ninety male Wistar rats were used, divided into five groups of 18 animals each. Skin wounds were surgically induced with a diameter of 10 mm with the aid of a punch, in the dorsal region between the scapulae and treated according to the groups, being: GI spontaneous healing by secondary intention, GII gel and biomembrane, GIII biomembrane and gel with the extract at a concentration of 5%, GIV biomembrane and gel with the extract at a concentration of 10% and GV biomembrane and gel with the extract at a concentration of 15%. The animals were monitored daily during the healing process with collection of macroscopic information, through visual analysis and photographs, in addition to assessment of postoperative pain. On the 7th, 14th and 21st day of the experimental period, six animals from each group were euthanized, by the method of hypersaturation with the anesthetic isoflurane, followed by collection of tissue samples from the skin around the healing process for histopathological evaluation, in addition to measurement of the scarred regions for statistical analysis. Microscopic histopathological evaluations performed using hematoxylin-eosin and Azan trichrome techniques revealed that animals treated with the plant extract developed anti-inflammatory action at the beginning of healing in animals treated with gel and extract at seven days, in addition to accelerated re-epithelialization in this period in GIII and GV and promoted the production of granulation tissue. At 14 days, fibroplasia was observed through the intense action of fibroblasts in collagen synthesis, in addition to re-epithelialization with superior quality in treated animals. At 21 days, all animals had already completed re-epithelialization, with remarkable quality of collagen fibers in animals treated with gel and extract, whose fibers were thicker and in favor of the tension lines. In visual evaluations, it was found that the animals did not develop any type of infection or presence of foreign bodies in the wounds. At seven days, the presence of granulation tissue was noted, with better quality in treated animals. The mean wound

measurements did not show significant differences after seven days. However, after 14 days, the smaller wounds were noticeable in the animals treated with gel and extract, demonstrating better wound closure efficiency. After 21 days, all animals had completed wound closure. However, the quality of the scars in the treated animals was superior, especially in GV. Both studies demonstrated that HP had the ability to aid and accelerate wound healing in the treated animals.

Keywords: “Erva-de-São-João”. Lesions. Plant extracts Re-epithelialization. *Wistar* rats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da Literatura - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO CICATRIZANTE DE GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L. EM FERIDAS CIRÚRGICAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS

Figura 1 – Em A: *Hypericum perforatum*, planta herbácea perene, em seu estado vegetativo com folhas simples, opostas medindo de 1-1,5cm. Em B: Flores amarelas com 5 pétalas e 5 sépalas.....26

Artigo 1 - ASPECTOS HISTOLÓGICOS DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.

Figura 1 – Fotomicrografias das áreas cicatriciais das feridas cirúrgicas induzidas no dorso de ratos machos *Wistar* após sete dias de pós-operatório. Grupo controle (A); Grupo tratado com gel e biomembrana (B); Grupo tratado com gel e extrato a 5% e biomembrana (C); Grupo tratado com gel e extrato a 10% e biomembrana (D); Grupo tratado com gel e extrato a 15% e biomembrana (E). Observa-se infiltrados inflamatórios, com maior intensidade em A e B, em relação aos demais grupos (seta). Presença de neovascularização, em maior intensidade em A, B e C (círculo). Reepitelização completa em D e E (asterisco). Coloração H.E, escala: 100µm (Objetiva: 10x).....44

Figura 2 – Fotomicrografias das áreas cicatriciais das feridas cirúrgicas induzidas no dorso de ratos machos *Wistar* após 14 dias de pós-operatório. Grupo controle (A); Grupo tratado com gel e biomembrana (B); Grupo tratado com gel e extrato a 5% e biomembrana (C); Grupo tratado com gel e extrato a 10% e biomembrana (D); Grupo tratado com gel e extrato a 15% e biomembrana (E). Observa-se reepitelização do local da lesão em todos os grupos (asterisco). Matriz extracelular neoformada com presença de fibroblastos (seta). Formação de novos pelos em B e E (círculo). Coloração H.E, escala: 100 (Objetiva:45

Figura 3 – Fotomicrografias das áreas cicatriciais das feridas cirúrgicas induzidas no dorso de ratos machos *Wistar* após 21 dias de pós-operatório. Grupo controle (A); Grupo tratado com gel e biomembrana (B); Grupo tratado com gel e extrato a 5% e biomembrana (C); Grupo tratado com gel e extrato a 10% e biomembrana (D); Grupo tratado com gel e extrato a 15% e biomembrana (E). Observa-se rearranjo de fibras colágenas (asterisco) em acordo as linhas de tensão e fibras mais espessas e remodeladas em C, D e E (seta). Coloração Tricrômico de Azan, escala: 400µm (Objetiva: 40x).....46

Artigo 2 - ANÁLISE MACROSCÓPICA DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L. EM RATOS *WISTAR*.

Figura 1 – Aspectos macroscópicos da cicatrização de feridas cutâneas induzidas em ratos machos *Wistar* no dia do ato operatório (Dia 0), aos 7, 14 e 21 dias de pós-operatório. GI – Grupo controle com cicatrização espontânea (A1 – D1); GII – Grupo utilizando gel e biomembrana (A2 – D2); GIII – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 5% (A3 – D3); GIV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 10% (A4 – D4); GV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 15% (A5 – D5)65

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 - ASPECTOS HISTOLÓGICOS DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.

Tabela 1. Avaliação da média dos pesos dos ratos (g) nos dias zero (dia do ato cirúrgico), 7, 14 e 21 de pós-operatório.....43

Artigo 2 - ANÁLISE MACROSCÓPICA DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L. EM RATOS *WISTAR*.

Tabela 1 – Avaliação estatística das médias das mensurações das feridas cutâneas (mm) do plano craniocaudal de ratos machos *Wistar* no período experimental de 7, 14 e 21 dias de pós-operatório do processo de cicatrização. GI – Grupo controle com cicatrização espontânea; GII – Grupo utilizando gel e biomembrana; GIII – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 5%; GIV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 10%; GV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 15%.....66

Tabela 2 – Avaliação estatística das médias das mensurações das feridas cutâneas (mm) do plano látero-lateral de ratos machos *Wistar* no período experimental de 7, 14 e 21 dias de pós-operatório do processo de cicatrização. GI – Grupo controle com cicatrização espontânea; GII – Grupo utilizando gel e biomembrana; GIII – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 5%; GIV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 10%; GV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 15%.....67

SUMÁRIO

	CAPITULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
1.1	Introdução	18
1.2	Revisão da Literatura	20
1.3	Referências	28
1.4	Objetivo	33
	CAPITULO 2 – ARTIGOS	34
2.1	ARTIGO 1 - ASPECTOS HISTOLÓGICOS DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE <i>Hypericum perforatum</i> L.....	35
	RESUMO.....	36
	ABSTRACT.....	37
	Introdução	37
	Materiais e Métodos	39
	Animais experimentais	39
	Delineamento experimental	39
	Seleção dos grupos	39
	Biomembrana, extrato vegetal e gel aniônico	40
	Procedimento cirúrgico	40
	Eutanásia dos animais e coleta dos tecidos	41
	Processamento histológico	41
	Análise estatística	42
	Resultados	42
	Discussão	47
	Conclusão	52
	Referências	53

2.2	ARTIGO 2 - ANÁLISE MACROSCÓPICA DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE <i>Hypericum perforatum</i> L. EM RATOS <i>Wistar</i>	57
	RESUMO	58
	ABSTRACT	59
	Introdução	59
	Materiais e Métodos	61
	Animais experimentais	61
	Delineamento experimental	62
	Seleção dos grupos	62
	Biomembrana, extrato vegetal e gel aniônico	62
	Procedimento cirúrgico	62
	Avaliação macroscópica	63
	Eutanásia dos animais	64
	Análise estatística	64
	Resultados	64
	Discussão	67
	Conclusão	73
	Referências	73
3	CONCLUSÃO	78
4	ANEXOS	79
	ANEXO 1 - Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Experimentação Animal (CEPEEA)	79

CAPÍTULO 1

REVISÃO DA LITERATURA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO CICATRIZANTE DE GEL E EXTRATO
DE *Hypericum perforatum* L. EM FERIDAS CIRÚRGICAS CUTÂNEAS INDUZIDAS
EM RATOS**

O capítulo 1 foi editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO CICATRIZANTE DE GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L. EM FERIDAS CIRÚRGICAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS

1.1 Introdução

O processo de reparação tecidual tem seu início no momento em que um estímulo nocivo tenha causado alguma injúria a pele. Neste momento, uma sequência de eventos ordenados será desencadeada para que este tecido seja restaurado, promovendo a funcionalidade da pele. Para que isso ocorra, uma série de células e mediadores químicos serão responsáveis em executar esta reparação (Garcia-orue *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a cicatrização de uma ferida será realizada por meio de três fases sequenciais, a iniciar pela fase inflamatória, marcada por uma vasoconstrição inicial e posteriormente uma vasodilatação, visando a propagação de células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos e proteínas que serão responsáveis pelo tampão hemostático. A segunda fase é a proliferativa, cujo nome consiste na proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno, e a última fase é a de maturação ou remodelamento, caracterizada pela remodelação da matriz extracelular, restaurando a resistência tal como ao tecido original (Cioce *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2021).

Existem circunstâncias em que o processo de reparação tecidual não ocorre de forma adequada pelo curso natural, o que pode resultar em complicações ou até mesmo em uma ausência completa de cicatrização. Nesse contexto, surge a necessidade de explorar abordagens terapêuticas alternativas que possam atuar como coadjuvantes no processo de cicatrização (Nemcovsky; Beitlitum, 2018). Esses tratamentos alternativos não têm a intenção de substituir as terapias convencionais, mas sim de complementá-las e potencializá-las, visando otimizar os resultados, garantir maior conforto e minimizar a dor dos pacientes (Malaquias, 2015).

Visando esta problemática, estudos estão sendo desenvolvidos para superar os desafios da reparação tecidual, buscando o desenvolvimento de curativos capazes de melhorar ou potencializar a cicatrização (Jeckson *et al.*, 2021). Atualmente as estratégias estão voltadas para agentes farmacoterapêuticos, estruturas de engenharia de tecidos e curativos bioativos (Yadav; Gupta, 2017).

Uma opção de tratamento utilizada na atualidade são as biomembranas de celulose bacteriana, cuja funcionalidade é promover o desenvolvimento de tecido de granulação e a reepitelização eficaz da área lesionada (Coelho *et al.*, 2020). Tais curativos podem ser

aplicados em superfícies extensas ou regiões irregulares, não requerem trocas diárias, além de promoverem oxigenação da pele, hemostasia e alívio da dor local (Sulaeva *et al.*, 2015; Czaja *et al.*, 2006).

Formulações líquidas e semissólidas também estão entre os produtos escolhidos para fornecerem proteção às feridas. Géis, soluções e cremes possuem a capacidade de recobrirem a área da lesão, além de acelerarem o processo cicatricial (Pereira *et al.*, 2013). Das formulações semissólidas, os géis possuem preferência frente aos outros produtos, devido a condições favoráveis à sua aplicação (Corrêa *et al.*, 2005).

Além dos produtos citados, na medicina veterinária há a necessidade de buscar produtos oriundos de plantas com ações terapêuticas satisfatórias (Ribeiro *et al.*, 2013). Nota-se que esta utilização se dá pelos conhecimentos empíricos e populares entre a sociedade ao longo dos anos (Xavier; Barroso; Araripe, 2022).

Entre diversas plantas com potenciais terapêuticos, a *Hypericum perforatum* possui interesse científico por suas propriedades medicinais (Alves *et al.*, 2014). Conhecida popularmente como hipérico e erva-de-são-joão, seu uso popular é descrito por uso tópico externo, além de unguentos e pomadas adjuvantes na cicatrização de feridas (Piriz *et al.*, 2014). Ainda, tais ações podem estar relacionadas aos compostos bioativos hiperforina e hipericina encontrados na *Hypericum perforatum* (Alves *et al.*, 2014).

Diversos estudos com extratos, óleos e outros subprodutos da planta demonstram o grande interesse da indústria farmacêutica em elucidar suas propriedades biológicas e farmacológicas (Oliveira *et al.*, 2016), além dos riscos e benefícios da utilização desta planta (Alves *et al.*, 2014).

Assim, o objetivo deste capítulo foi realizar uma revisão narrativa da literatura científica visando analisar o potencial cicatrizante do gel e do extrato de *Hypericum perforatum* L. em feridas cutâneas cirúrgicas induzidas em ratos, com foco nos mecanismos fisiopatológicos da reparação tecidual, nas propriedades farmacológicas da planta e na eficácia dos bioativos, como agentes coadjuvantes na modulação do processo cicatricial.

1.2 Revisão da Literatura

A pele

A pele, é o maior órgão do corpo dos mamíferos e possui uma variedade de estruturas especializadas que lhe conferem múltiplas funções fisiológicas essenciais, incluindo a regulação imunológica, a termorregulação e a proteção contra agentes externos, funcionando como uma barreira anatômica e física entre o organismo e o ambiente. Essas características complexas tornam a pele um componente altamente complexo do sistema fisiológico. (Junqueira; Carneiro, 2017; Miller; Griffin; Campbell, 2013)

Histologicamente, a camada mais externa da pele é constituída por tecido epitelial formando a epiderme, sequencialmente encontra-se o tecido conjuntivo denominando-se derme e, subjacente à pele encontra-se a hipoderme ou tecido subcutâneo, formada predominantemente por tecido adiposo (Bernardo; Dos Santos; Silva, 2019; Griffin; Campbell, 2013).

A epiderme, a derme e a hipoderme contêm células com funções distintas e especializadas, destacando-se os queratinócitos na epiderme, fundamentais para a formação da barreira cutânea e renovação celular. Já na derme, os macrófagos desempenham função de fagocitose de patógenos e os fibroblastos realizam a síntese de componentes da matriz extracelular, como o colágeno, essenciais para a integridade e elasticidade da derme. E na hipoderme os adipócitos auxiliam no armazenamento de energia e regulação térmica (Bernardo; Dos Santos; Silva, 2019; Junqueira; Carneiro, 2017).

Etiologia das feridas

Na iminência de um estímulo nocivo a pele, haverá a possibilidade de perda da continuidade tecidual e integridade das camadas, provocando lesões, abrasões, resultando até mesmo na perda da fisiologia do local afetado (Capella *et al.*, 2020; Isaac *et al.*, 2010; Schreml *et al.*, 2010).

A etiologia das feridas pode ser variada, desenvolvendo-se por ato cirúrgico (Leite *et al.*, 2012), afecções clínicas ou por eventos traumáticos cuja origem pode ser física, química (Maver *et al.*, 2015; Morin *et al.*, 2012). Quanto ao tempo de evolução, as feridas podem ser classificadas como agudas, desencadeando um processo cicatricial rápido ou ainda crônicas prolongando o tempo de cicatrização (Neto; Dorm; Lemma, 2024; Leite *et al.*, 2012).

Outro método de classificação de feridas é através de seu reparo tecidual. Classificam-se as feridas em fechadas ou de primeira intenção, quando realizadas por incisão cirúrgica, onde as bordas são reaproximadas através de suturas, abertas, ou de segunda intenção, onde

há perda tecidual mais extensa e incapacidade de reparo através de aproximação das bordas por sutura, ou ainda, por terceira intenção, onde há o início do tratamento da ferida aberta, tendo seu fechamento posterior por sutura. Contudo, em ambos o processo de cicatrização dependerá de vários fatores como espécie, características da pele, condições do paciente e técnica cirúrgica utilizada (Szwed; Santos, 2017).

Cicatrização de feridas cutâneas

O processo de cicatrização compreende uma sequência complexa e ordenada de eventos bioquímicos e celulares, capazes de restaurar e reparar o tecido lesado, envolvendo alguns mecanismos como quimiotaxia, angiogênese e divisão celular. Além disso, há o auxílio e presença de mediadores químicos, citocinas e fatores de crescimento, que integrados a outros mecanismos desenvolvem a cicatrização através de fases sobrepostas (Martelli *et al.*, 2016; Reinke; Sorg, 2012; Ferreira *et al.*, 2008; Hosgood, 2006).

A cicatrização é dividida didaticamente por fases que são interdependentes e sequenciais. Das diferentes formas de descrição na literatura, a cicatrização tradicional é descrita em três fases: inflamatória, proliferativa e de maturação (Silva, 2021; Capella *et al.*, 2020; Gonzalles *et al.*, 2016).

A primeira etapa da cicatrização inicia-se através da fase inflamatória imediatamente após lesão com duração aproximada de três dias, que pela ativação da via de coagulação, plaquetas são liberadas e associam-se a coágulos de fibrina, eritrócitos e leucócitos, formando um tampão hemostático, que confere resistência e homeostasia local através da agregação plaquetária. Posteriormente, a fibrina se associará a proteínas como a fibronectina, resultando na formação de uma matriz extracelular provisória, estabilizando as bordas da ferida (Silva, 2021; Capella *et al.*, 2020; Gonzalles *et al.*, 2016).

Com a ativação plaquetária, há a liberação de substâncias quimiotáticas, além de fatores de crescimento, como o fator de transformação beta, fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento derivado dos fibroblastos, fator de crescimento epidérmico, que associados a compostos vasoativos provocam vasodilatação, permitindo influxo de leucócitos e fluidos através de diapedese para o espaço extravascular, iniciando processo inflamatório cuja as características são calor, rubor, edema, dor e perda da função (Balsa; Culp, 2015).

Logo após a injúria, os neutrófilos são as primeiras células de defesa a migrarem ao local para realizar fagocitose dos restos celulares, bem como produtos da matriz extracelular,

bactérias e tecidos mortos, além de liberarem enzimas para auxiliarem as atividades monocitárias (Chhabra *et al.*, 2017).

Os monócitos transportam-se através do sangue periférico, ao serem mediados por substâncias quimiotáticas para monócitos. A presença dos monócitos na lesão é considerada extremamente importante, deste modo, com a ausência de suas funções não há cicatrização (Reinke; Sorg, 2012). Estando no local da lesão, são ativados e diferenciados em macrófagos por influência de fatores de crescimento derivados de plaquetas, fagocitose de debris celulares, fibronectina e colágeno, que sequencialmente atuarão sintetizando e liberando proteases, fagocitose de colágeno desvitalizado e coágulos de fibrina (Qing, 2017; Hosgood, 2013).

A fase proliferativa inicia-se em torno do terceiro dia, estendendo-se em média até o décimo quarto dia, envolvendo etapas como angiogênese, formação de tecido de granulação, deposição de colágeno e reepitelização (Bai *et al.*, 2020; Reinke; Sorg, 2012).

O processo de angiogênese é importante para desencadear a fase proliferativa. A neovascularização se dá a partir de anastomoses de vasos existentes, migrando para áreas desprovidas de vascularização, oxigenando e nutrindo os tecidos em formação, além de aumentar o aporte celular de macrófagos e fibroblastos. Este evento ocorre através da ação de macrófagos, células endoteliais e fatores depositados na matriz extracelular, em liberar mediadores como fator de crescimento de fibroblastos beta, fator de transformação beta, fator de crescimento do endotélio vascular, fator de necrose tumoral alfa e células epiteliais (Singh *et al.*, 2017; Metsavaht, 2016).

Concomitante com a angiogênese, fibroblastos, macrófagos e células endoteliais migram para o local da lesão com a finalidade de reestabelecer a integridade tecidual, através da produção de proteínas da matriz celular como colágeno tipo I e III, fibrina e fibronectina, substituindo a matriz extracelular por um tecido conjuntivo denso e elástico, contudo, a eficiência deste processo depende da completa execução da angiogênese (Capella *et al.*, 2020; Theoret, 2016).

O processo final da fase proliferativa é marcado inicialmente pela diferenciação de fibroblastos ativados em miofibroblastos, células especializadas e diferenciadas fenotipicamente, que conferem capacidade contrátil à lesão auxiliando na etapa de epitelização. Os miofibroblastos possuem em sua estrutura fibras intracelulares de actina e miosina, que promovem a união destas células à matriz extracelular, a fim de realizar força contrátil e sobreposição das fibras, para que ocorra o fechamento da ferida, que ao desempenharem tal função sofrem apoptose (Theoret, 2016; Yamaoka *et al.*, 2014).

A reepitelização ocorre ao passo que fatores de crescimento endógenos são liberados por leucócitos, principalmente o fator de crescimento de queratinócitos, induzindo a proliferação de queratinócitos adjacentes à borda da lesão a migrarem ao centro, para produzirem componentes da matriz extracelular necessários para reparar a membrana basal abaixo da camada epidérmica (Rousselle *et al.*, 2019; Maxson *et al.*, 2012).

A última etapa da cicatrização consiste na fase de maturação ou de remodelação, a qual se dá pelo remodelamento do tecido conjuntivo e transição da matriz extracelular em cicatriz, podendo variar de meses a anos. Nesta etapa ocorre degradação do colágeno tipo III pelas metaloproteínases, que são liberadas por macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais, substituindo-os em colágeno tipo I, mais espesso e resistente, organizados em feixes paralelos às linhas de tensão. Além disso, há o desaparecimento de células endoteliais e fibroblastos por apoptose, favorecendo a formação de um tecido cicatricial acelular (Casanovas; Orfila, 2017; Singh *et al.*, 2017).

Ressalta-se que o processo de cicatrização, bem como suas fases, ocorre fisiologicamente no organismo, contudo, há possibilidades de alterações dessas etapas por fatores locais ou sistêmicos, que prejudicam a reparação tecidual, como hematomas, infecções, seromas, oxigenação, corpos estranhos, obesidade, idade ou diabetes (Leal; Carvalho, 2014).

Géis farmacêuticos para uso dermatológico

A utilização de produtos tópicos para a cicatrização de ferimentos é utilizada em grande escala, para promover ou auxiliar o reparo tecidual em animais. Contudo, há a necessidade de estudos prospectivos que descrevam os agentes ideais para este tipo de tratamento e a segurança na utilização (Santos *et al.*, 2020).

As formas farmacêuticas semissólidas estão entre as mais recomendadas para o uso dermatológico. Neste sentido, entre os produtos farmacêuticos e dermatológicos disponíveis, os géis se destacam entre outras formulações, pois possuem facilidade na administração, além de veicularem substâncias através da derme (Corrêa *et al.*, 2005).

A escolha pelas formulações em gel também está relacionada aos efeitos locais e sistêmicos desempenhados por estes produtos. No entanto, há fatores que podem influenciar na liberação dos fármacos na pele, como a concentração deste fármaco em sua preparação, solubilidade, hidratação da pele e o tempo de aplicabilidade do medicamento a pele (Allen; Popovich; Ansel, 2013; Karade, 2012).

Os géis podem ser classificados em hidrofóbicos (oleogéis de bases de parafinas líquidas de polietileno ou óleos gordurosos gelificados) ou hidrofílicos (hidrogéis de água, glicerol ou propilenoglicol) (Gennaro, 2004), e constituídos geralmente por polímeros, cuja dispersão em meio aquoso fornecem viscosidade à formulação (Corrêa *et al.*, 2005).

Dentre os polímeros utilizados para a preparação dos géis, os agentes gelificantes descritos dividem-se em três: derivados de celulose (metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), polímeros não celulósicos naturais ou semi-sintéticos (gomas, pectina, ágar, ácido alginico) e polímeros do ácido acrílico (carbômeros – Carbopol) (Lopes *et al.*, 2005). Tais escolhas podem influenciar a estabilidade física do produto, influenciando no comportamento destes sobre a pele (Corrêa *et al.*, 2005).

Membranas de celulose como curativos de feridas

A busca pela rapidez na cicatrização é o desejado por diversos pesquisadores, para realizar uma reparação estética satisfatória e evitar a produção exuberante de tecido cicatricial, entretanto, há a preocupação na utilização de recursos medicamentosos, devido ao alto custo dos produtos, ainda que se utilize tratamentos complementares para minimizar a quantidade de medicamentos e diminuir os custos (Martelli; Andrade; Santos, 2018; Mendonça; Coutinho-Netto, 2009).

Ao longo dos anos, diversos biomateriais estão sendo produzidos com diferentes propriedades físicas, químicas e mecânicas, com finalidade de fornecer aplicabilidade terapêutica, além de auxiliar no tratamento ou substituição de um órgão ou tecido lesado (Garms, 2017; Collins; Birkinshaw, 2013; Williams, 2009).

Para uma substância ser considerada um biomaterial com utilização médica, é desejado que possua biocompatibilidade para substituir um material ou uma função sem que desencadeie processo inflamatório local, biofuncionalidade para que realize a atividade projetada e, adesão para que o biomaterial se estabilize no local necessário (Garms, 2017). Polímeros naturais, hidrogéis, nanofibras, microfibras, biofilmes enquadram-se na classe dos biomateriais que desempenham as funções terapêuticas desejadas pela medicina regenerativa (Palácio *et al.*, 2024; Qin, *et al.*, 2022).

Dentre os biomateriais utilizados nas práticas médicas, polímeros a base de celulose bacteriana está entre os biomateriais que favorecem o crescimento celular, mimetizam a matriz extracelular, promovem reparo cutâneo, proliferação e migração celular, auxiliando na formação de um novo tecido (Palácio *et al.*, 2024; Qin, *et al.*, 2022).

Tendo em vista a crescente utilização destes tipos de biomateriais, as membranas de nanocelulose bacteriana representam alternativas promissoras como curativos avançados para o tratamento e cicatrização de feridas, devido às suas propriedades que promovem o desenvolvimento de tecido de granulação e a reepitelização eficaz da área lesada. Um exemplo notável é a Membracel® (Vuelo Pharma, Curitiba, Brasil), uma membrana de celulose bacteriana amplamente utilizada na prática clínica para reparação tecidual. Este biomaterial tem mostrado resultados significativos em acelerar o tempo de cicatrização e reduzir os custos de tratamento, constituindo-se como um recurso valioso para a medicina regenerativa e para o manejo eficiente de feridas (Coelho, *et al.*, 2020; Yaguishita, 2007).

Associado a estes curativos, na última década intensificou-se pesquisas por produtos oriundos das plantas, devido a descobertas de princípios ativos que possuem ações terapêuticas comprovadas, que beneficiam ou complementam diversos tipos de tratamentos (Piriz *et al.*, 2014; Estevão *et al.*, 2013).

Potenciais terapêuticos da *Hypericum perforatum* L.

O *Hypericum perforatum* L., conhecida popularmente como erva-de-São-João, hipérico, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, arruda-do-campo, milfurada (Shrivastava; Dwivedi, 2015), vem sendo utilizada empiricamente desde a antiguidade para o tratamento de diversas doenças. Contudo, pesquisas recentes avançaram sobre o potencial terapêutico desta planta, que inicialmente demonstravam eficiência no controle antidepressivo e, atualmente demonstram atividade antioxidativa (Orčić *et al.*, 2011; Zou *et al.*, 2004), nefroprotetora (Neshat *et al.*, 2011), anticonvulsivante (Etemad *et al.*, 2011), antimicrobiana (Milošević; Solujić, 2006), hipoglicemiante (Arokiyaraj; Balamurugan; Augustian, 2011), cicatrizante (Karami *et al.*, 2016) entre outras.

Pertencente à família Hypericaceae, o *H. perforatum* está entre as 450 espécies que compõem esta família, caracterizada como uma planta herbácea, perene, ramosa, com floração amarela, nativa na Ásia, Europa, África do Norte (Figura 1) (Shrivastava; Dwivedi, 2015) e distribuída em todo território nacional (Alves *et al.*, 2014). Além disso, pode alcançar entre 1 e 3 metros de altura, com flores pentâmeras de aproximadamente 2,5 cm de diâmetro e folhagens variantes de ovadas a lineares, medindo entre 7 e 40 mm de comprimento, e podem apresentar morfologias elípticas a oblongas. Estas folhas exibem pontos translúcidos em sua superfície e, ao serem manipuladas, liberam um aroma caracteristicamente desagradável (Shrivastava; Dwivedi, 2015; Alves *et al.*, 2014).

Figura 1: Em A: *Hypericum perforatum*, planta herbácea perene, em seu estado vegetativo com folhas simples, opostas medindo de 1-1,5cm. Em B: Flores amarelas com 5 pétalas e 5 sépalas.



Fonte: <https://hortodidatico.ufsc.br/hiperico/>.

Das diversas classes de compostos biologicamente ativos pertencentes ao *H. perforatum*, como biflavonas, xantonas, derivados de floroglucinol e flavonóides (Kladar *et al.*, 2017; Alves *et al.*, 2014), há o destaque para hiperforinas, hipericinas, isoquercitinas e quercetinas, por possuírem potenciais cicatrizantes associadas a suas ações, que de acordo com a literatura promovem migração e proliferação celular, além de ativação de fibroblastos para produção de colágeno e angiogênese (Altan *et al.*, 2018; Prisăcaru *et al.*, 2013), ainda reduzem a irritabilidade, dor e hemorragia por meio da coagulação de albumina, criando uma camada protetora à pele (Alves *et al.*, 2014).

Extração de compostos biologicamente ativos

A composição química da *Hypericum perforatum* tornou-se interesse por parte dos pesquisadores, a fim de elucidarem as atividades farmacológicas e toxicológicas da planta, principalmente, em relação as atividades dos compostos bioativos hipericina e hiperforina, descritos como principais compostos da planta e associados à ação cicatrizante (Alves, 2014; Wölflle; Seelinger; Schempp, 2014). Para tanto, encontrar métodos extrativos eficientes destes compostos bioativos oriundos de plantas também se tornou objeto de interesse das pesquisas dos últimos anos (Oliveira *et al.*, 2016b).

Os métodos empregados na extração de metabólitos secundários de origem vegetal abrangem uma ampla gama de técnicas, que vão desde os procedimentos convencionais, como maceração, infusão, percolação e decocção, até abordagens mais sofisticadas, como extração contínua em quente (*Soxhlet*), extração em contracorrente, extração assistida por

micro-ondas, ultrassom, fluidos supercríticos e turbólise (Oliveira *et al.* 2016b; Tiwari *et al.*, 2011).

Contudo, a eficiência do processo extrativo não depende exclusivamente da metodologia aplicada, sendo influenciada por uma série de variáveis intrínsecas e extrínsecas ao material vegetal. Entre os fatores determinantes destacam-se a parte da planta utilizada, sua origem botânica e geográfica, o grau de processamento prévio, o tamanho das partículas, o tipo e a polaridade do solvente, além das condições operacionais, como tempo e temperatura de extração e a concentração do solvente empregado (Oliveira *et al.* 2016b; Tiwari *et al.*, 2011).

Os solventes mais amplamente empregados nos protocolos de extração de metabólitos secundários são o etanol e o metanol, utilizados em sua forma absoluta ou em diferentes graus de diluição, dada sua elevada capacidade de solubilização de compostos com distintas polaridades. O etanol, particularmente em concentrações decrescentes, tem se mostrado especialmente eficaz na extração abrangente dos principais constituintes fitoquímicos da *Hypericum perforatum*, que inclui naftodiantronas, como a hipericina e floroglucinóis prenilados, como a hiperforina, por exemplo. A modulação da polaridade do solvente por diluição contribui significativamente para a eficiência da extração simultânea desses diversos grupos de compostos bioativos (Strzemeski *et al.*, 2020).

Diante do exposto, evidencia-se que a integração dos conhecimentos sobre a estrutura e fisiologia da pele, os mecanismos complexos da cicatrização, as características dos géis farmacêuticos e biomembranas e o potencial terapêutico do *Hypericum perforatum* L. pode oferecer uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias inovadoras e eficazes no tratamento de feridas cutâneas, promovendo avanços significativos na medicina regenerativa e na terapia tópica.

1.3 Referências

- ALLEN, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ALTAN, A. *et al.* The effect of *Hypericum Perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats. **European oral research**, v. 52, n. 3, p. 143-149, 2018.
- ALVES, A. C. S. *et al.* Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 3, p. 593-606, 2014.
- ANDRADE, A. L. M.; DE MICHELI, D. (Ed.). **Innovations in the treatment of substance addiction**. New York: Springer International Publishing, 2016.
- AROKIYARAJ, S.; BALAMURUGAN R.; AUGUSTIAN, P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, Haikou, v. 1, n. 5, p. 386-390, 2011.
- BAI, J. W. *et al.* Adjuncts to local anesthetic wound infiltration for postoperative analgesia: a systematic review. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 45, n. 8, p. 645-655, 2020.
- BALSA, I. M.; CULP, WILLIAM, T. N. W. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 45, n. 5, p. 1049-1065, 2015.
- BERNARDO, A. F. C.; DOS SANTOS, K.; DA SILVA, D. P. Pele: Alterações Anatômicas e Fisiológicas do Nascimento à Maturidade. **Revista Saúde em Foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-1233, 2019
- CAPELLA, S. O. *et al.* Traumatic skin injuries in small animals: characteristics and treatments. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 2, p. 459-467, 2020.
- CASANOVAS, R.; ORFILA, A. Evidências para el empleo del aceite de rosa mosqueta em heridas y cicatrices cutáneas. **Revista de Fitoterapia**, v. 17, n. 2, p. 133-143, 2017.
- CHHABRA, S. *et al.* Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 16, n. 4, p. 403-423, 2017.
- CIOCE, Angela *et al.* Role of the Skin Immune System in Wound Healing. **Cells**, v. 13, n. 7, p. 624, 2024.
- COELHO, G. A *et al.* Pine nanocellulose and bacterial nanocellulose dressings are similar in the treatment of second-degree burn? Experimental study in rats. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 33, p. e1533, 2020.
- COLLINS, M. N.; BIRKINSHAW, C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering - A review. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 2, p. 1262-1279, 2013.
- CORRÊA, N. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas**, v. 41, n.1, p. 73-78, 2005.
- CZAJA, W. *et al.* Microbial cellulose--the natural power to heal wounds. **Biomaterials**, v. 27, n. 2, p. 145-151, 2006.

ESTEVIÃO, L. R. M. *et al.* Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.

ETEMAD, L. *et al.* Investigation of *Hypericum perforatum* extract on convulsion induced by picrotoxin in mice. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 24, n. 2, p. 233-236, 2011.

FERREIRA, A. S. *et al.* Mensuração de área de cicatrização por planimetria após aplicação do ultra-som de baixa intensidade em pele de rato. **Revista brasileira de fisioterapia**, v. 12, n. 5, p. 351-358, 2008

GARCIA-ORUE, I *et al.* Composite nanofibrous membranes of PLGA/*Aloe vera* containing lipid nanoparticles for wound dressing applications. **International journal of pharmaceuticals**, v. 556, p. 320-329, 2019

GARMS, B. C. *et al.* Characterization and microbiological application of ciprofloxacin loaded in natural rubber latex membranes. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2017.

GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GONZALEZ, A. C. O. *et al.* Wound healing-A literature review. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 91, n. 5, p. 614-620, 2016.

HOSGOOD, G. Biologia da cicatrização de feridas livro Manual de Feridas em cães e gatos – John Williams e Alison Moores (Eds.) *In: Manual de Feridas em cães e gatos*. 2. ed. São Paulo: Rocca – 2013

HOSGOOD, G. Stages of wound healing and their clinical relevance. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 36, n. 4, p. 667-685, 2006

ISAAC, C. *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3-4, p. 125-131, 2010.

JECKSON, T. A. *et al.* Delivery of therapeutics from layer-by-layer electrospun nanofiber matrix for wound healing: An update. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 2, p. 635-653, 2021.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KARADE, P. Formulation and evaluation of celecoxib gel. **Journal of drug delivery and therapeutics**, v. 2, n. 3, 2012.

KARAMI, M. *et al.* In vivo wound healing activity of a herbal ointment in rat. **Journal of Pharmacognosy**, v. 3, n. 3, p. 9-16, 2016.

KLADAR, N. *et al.* *Hypericum perforatum*: Synthesis of active principles during flowering and fruitification—Novel aspects of biological potential. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, n. 1, p. 2865610, 2017.

LEAL, E. C.; CARVALHO, E. Cicatrização de Feridas: O Fisiológico e o Patológico. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 9, n. 3, p. 133-143, 2014.

LEITE, A. P. *et al.* Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 33, n. 3, p. 198-207, 2012

MALAGUIAS, T. S. M. Tratamentos não convencionais para o tratamento de feridas. **Revista Contexto & Saúde**, v. 15, n. 29, p. 22–29, 2015.

MARTELLI, A. *et al.* Microcorrente no processo de cicatrização: revisão de literatura. **Archives of Health Investigation**, v. 5, n. 3, p. 134-139, 2016

MARTELLI, A.; ANDRADE, T. A. M.; SANTOS, G. M. T. Perspectivas na utilização de fitoterápicos na cicatrização tecidual: revisão sistemática. **Archives of Health Investigation**, v.7, n. 8, p 344-350, 2018.

MAVER, T. *et al.* A review of herbal medicines in wound healing. **International journal of dermatology**, v. 54, n. 7, p. 740–751, 2015

MAXSON, S. *et al.* Concise Review: Role of Mesenchymal Stem Cells in Wound Repair. **Stem cells Translational Medicine**, v.1, n. 2, p. 142-149, 2012.

MENDONÇA, R. J.; COUTINHO-NETTO, J. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais brasileiro de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 257-262, 2009.

METSAVAHT, L. D. O. Abordagem cirúrgica de cicatrizes. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p.11-20, 2016.

MILLER, W.; GRIFFIN, C.; CAMPBELL, K. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**. 7. ed. Missouri: Elsevier, 2013.

MILOŠEVIĆ, T.; SOLUJIĆ, S. Antimicrobial activity of the *Hypericum perforatum* L. plant. **Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia**, v. 25, n. 2, p. 127-130, 2006.

MORIN, C. *et al.* Modulation of inflammation by *Cicaderma* ointment accelerates skin wound healing. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 343, n. 1, p. 115–124, 2012

NEMCOVSKY, C. E.; BEITLITUM, I. Combination therapy for reconstructive periodontal treatment in the lower anterior area: clinical evaluation of a case series. **Dentistry Journal**, v. 6, n. 4, p. 50, 2018.

NESHAT, M. *et al.* Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) extract on renal function after unilateral ureteral obstruction in rat. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.5, n.4, p.457-461, 2011.

NETO, B. D.; DORM, B. C.; IEMMA, M. R. C. Uso de *Calendula officinalis* na cicatrização de feridas: uma visão geral. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 27, n. 3, p. 171-179, 2024.

OLIVEIRA, A. I. *et al.* Neuroprotective Activity of *Hypericum perforatum* and Its Major Components. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2016a.

OLIVEIRA, V. B. *et al.* Efeito de diferentes técnicas extrativas no rendimento, atividade antioxidante, doseamentos totais e no perfil por clac-dad de *dicksonia sellowiana* (presl.). Hook, dicksoniaceae. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 18, p. 230-239, 2016b.

ORČIĆ, D. Z. *et al.* Antioxidant activity relationship of phenolic compounds in *Hypericum perforatum* L. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 34, p. 1-8, 2011.

PALÁCIO, S. B. *et al.* Aplicação de curativos de celulose bacteriana na cicatrização de feridas crônicas e complexas: Tendências e perspectivas. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 2, p. e1813244920-e1813244920, 2024.

PEREIRA, R. F. *et al.* Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. **Nanomedicine**, v. 8, n. 4, p. 603-621, 2013.

PIRIZ, M. A. *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 16, n. 3, p. 628-636, 2014.

PRISĂCARU, A. I. *et al.* Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. **Romanian Journal of Morphology & Amp; Embryology**, v. 54, n. 4, p. 1053–1059, 2013.

QIN, J. *et al.* Recent advances in bioengineered scaffolds for cutaneous wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, n. 1, p. 841583, 2022.

QING, C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 20, n. 04, p. 189-193, 2017.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **European Surgical Research**, v. 49, n. 1, p. 35-43, 2012

RIBEIRO, G. *et al.* Associação fitoterápica no tratamento de feridas cutâneas induzidas em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.65, n.5, p.1427-1433, 2013.

ROUSSELLE, P.; MONTMASSON, M.; GARNIER, C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. **Matrix Biology**, v. 75, p. 12-26, 2019.

SANTOS, C. E. C. *et al.* Efeito do extrato de *Bidens pilosa* L., Mel e pomadas homeopática e alopática na cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 04, p. 1286-1294, 2020.

SCHREML, S. *et al.* Oxygen in acute and chronic wound healing. **The British journal of dermatology**, v. 163, n. 2, p. 257–268, 2010.

SHRIVASTAVA, M.; DWIVEDI, L. K. Therapeutic potential of *Hypericum perforatum*: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 12, p. 4982-4988, 2015.

SILVA, J. R. M.; FERNANDES, M. A. L; NEIVA, L. M. Comparative analysis of the effects of low power laser on the healing of skin lesions: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p.13949-13960, 2021.

SINGH, S. *et al.* The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, v. 35, n. 9, p. 473-477, 2017.

STRZEMSKI, M. *et al.* Direct spectroscopic and GC profiling combined with chemometric analysis as an alternative approach to investigate *Hypericum* species: Is it possible to replace HPLC?. **Industrial Crops and Products**, v. 157, p. 112930, 2020.

SULAEVA, I. *et al.* Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1547–1571, 2015.

SZWED, D. N.; SANTOS, V. L. P. Fatores de Crescimento Envolvidos na Cicatrização de Pele. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 15, p. 7-17, 2017.

THEORET, C. Physiology of wound healing. In: THEORET, C; SCHUMACHER, J (Eds.). **Equine wound management**. John Wiley & Sons, 2016. p. 01-13.

TIWARI, P. *et al.* Phytochemical screening and Extraction: A Review. **Internationale Pharmaceutica Scientia**, v.1, n.1, p.98-106, 2011

WILLIAMS, D. F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, p. 5897-5909, 2009.

WÖLFLE, U.; SEELINGER, G.; SCHEMPP, C. M. Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). **Planta Medicina**, v. 80, n. 02, p. 109-120, 2014.

XAVIER, J. C.; BARROSO, M. I. R.; ARARIPE, M. G. A. Produtos naturais para cicatrização de feridas em equinos: uma revisão integrativa. **Ciência Animal**, v. 32, n.2, p.123-135, 2022.

YADAV, A.; GUPTA, A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 33, n. 1, p. 4-13, 2017.

YAGUISHITA, N. Avaliação da cicatrização induzida pela membrana de celulose porosa depois da retirada total da pele em dorso de ratos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 1, p. 193-194, 2007.

YAMAOKA, H. *et al.* A novel small compound accelerates dermal wound healing by modifying infiltration, proliferation and migration of distinct cellular components in mice. **Journal of Dermatological Science**, v. 74, n. 3, p. 13-204, 2014

ZOU, Y.; LU, Y.; WEI, D. Antioxidant activity of a flavonoidrich extract of *Hypericum perforatum* L. in vitro. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.52, n.16, p.5032-5039, 2004.

1.4 Objetivo

Avaliar os aspectos clínicos e histopatológicos durante o processo de cicatrização de feridas cutâneas cirúrgicas induzidas em ratos *Wistar*, tratadas ou não, com gel comercial incorporados com extrato da planta *Hypericum perforatum* em diferentes concentrações, protegidas ou não, com biomembrana de celulose bacteriana.

CAPÍTULO 2

ARTIGOS

ARTIGO 1
ASPECTOS HISTOLÓGICOS DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS
COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.

Artigo editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

ASPECTOS HISTOLÓGICOS DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L.

Wesley Alves Trindade

Mestre em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos, Universidade Paranaense (Unipar). E-mail: wesleyalvest@gmail.com

Ricardo de Melo Germano

Doutor em Biologia das Interações Orgânicas (Biologia Comparada), Docente da Universidade Paranaense (Unipar). E-mail: germano@prof.unipar.br

RESUMO:

Atualmente há uma busca por produtos que acelerem ou auxiliem o processo cicatricial de lesões, sendo o caso das biomembranas, curativos bioativos, géis, cremes, pomadas, que se adequam as condições de um tecido, além de produzirem respostas terapêuticas satisfatórias. Há também busca por produtos naturais oriundos das plantas, que possam minimizar os custos, além de beneficiarem os processos cicatriciais. Esta pesquisa teve objetivo de avaliar os aspectos histopatológicos durante o processo de cicatrização de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos *Wistar*, tratadas com biomembrana de celulose bacteriana comercial atuando como curativo, além de gel aniônico incorporado com extrato da planta *Hypericum perforatum*. Foram utilizados 90 ratos machos, da linhagem *Wistar*, divididos em cinco grupos, com 18 animais cada, onde foram induzidas feridas cutâneas excisionais com *punch* dermatológico de 10mm, na região cervico-torácica dorsal e, posteriormente destinados aos tratamentos de acordo com os grupos, sendo: G-I – grupo controle negativo com cicatrização espontânea por segunda intenção, G-II – tratamento utilizando gel e biomembrana, G-III – tratamento utilizando a biomembrana e o gel com extrato na concentração de 5%, G-IV – tratamento utilizando a biomembrana e o gel com extrato na concentração de 10%, G-V – tratamento utilizando a biomembrana e o gel com extrato na concentração de 15%. Os animais foram acompanhados diariamente avaliação de dor pós-operatória pela Escala de “Grimace”. No sétimo, décimo quarto e vigésimo primeiro dia de período experimental, seis animais de cada grupo foram encaminhados para eutanásia, sendo realizada por hipersaturação ao anestésico isoflurano, seguido das coletas das amostras teciduais da pele ao redor do processo cicatricial para avaliação histopatológica. Com bases nos resultados obtidos, observou-se que os grupos GIII, GIV e GV tratados com o extrato da planta tiveram a reparação tecidual superior, em relação aos outros grupos, também foi observado aos sete dias que os grupos GIII, GIV e GV tiveram redução do processo inflamatório, e aos 14 e 21 dias, os grupos GIII, GIV e GV tiveram melhor organização da derme por meio da fibroplasia e deposição de fibras colágenas. Portanto, o uso de gel contendo extrato de HP foi capaz de auxiliar a reparação tecidual de feridas cutâneas dos ratos *Wistar* por meio de ação anti-inflamatória, fibroplasia e colagênese.

PALAVRAS-CHAVE: Bioativos. Biomembranas. Cicatrização da pele. Erva-de-São-João.

ABSTRACT:

There is currently a search for products that accelerate or assist the healing process of lesions, such as biomembranes, bioactive dressings, gels, creams, and ointments, which adapt to the

conditions of a tissue, in addition to producing satisfactory therapeutic responses. There is also a search for natural products from plants, which can minimize costs, in addition to benefiting the healing process. This research aimed to evaluate the histopathological aspects during the healing process of experimentally induced skin wounds in Wistar rats, treated with a commercial bacterial cellulose biomembrane acting as a dressing, in addition to an anionic gel incorporated with extract of the plant *Hypericum perforatum*. Ninety male Wistar rats were divided into five groups of 18 animals each. Excisional skin wounds were induced with a 10mm dermatological punch in the dorsal cervicothoracic region and subsequently assigned to treatments according to the groups, as follows: G-I - negative control group with spontaneous healing by second intention; G-II - treatment using gel and biomembrane; G-III - treatment using the biomembrane and gel with extract at a concentration of 5%; G-IV - treatment using the biomembrane and gel with extract at a concentration of 10%; G-V - treatment using the biomembrane and gel with extract at a concentration of 15%. The animals were monitored daily for postoperative pain assessment using the Grimace Scale. On the seventh, fourteenth and twenty-first days of the experimental period, six animals from each group were euthanized by hypersaturation with the anesthetic isoflurane, followed by collection of tissue samples from the skin around the healing process for histopathological evaluation. Based on the results obtained, it was observed that groups GIII, GIV and GV treated with the plant extract had superior tissue repair, in relation to the other groups. It was also observed at seven days that groups GIII, GIV and GV had a reduction in the inflammatory process, and at 14 and 21 days, groups GIII, GIV and GV had better organization of the dermis through fibroplasia and deposition of collagen fibers. Therefore, the use of hydrogel containing HP extract was able to aid tissue repair of skin wounds in Wistar rats through anti-inflammatory action, fibroplasia and collagenesis.

KEYWORDS: Bioactives. Biomembranes. Skin healing. St. John's wort.

Introdução:

O processo de cicatrização de uma ferida cutânea compreende eventos bioquímicos e celulares complexos, com o objetivo de restaurar a integridade e a função do tecido lesionado (Wang *et al.*, 2018; Martelli *et al.*, 2016). Tais eventos estão dispostos em fases sequenciais, porém sobrepostas, conhecidas como fases inflamatória, proliferativa e remodelamento (Silva, 2021; Capella *et al.*, 2020; Gonzalles *et al.*, 2016), marcadas por mecanismos como quimiotaxia, angiogênese, divisão celular e presença de mediadores químicos, citocinas e fatores de crescimento (Garcia-orue *et al.*, 2019; Reinke; Sorg, 2012; Martelli *et al.*, 2016).

A fase inflamatória é o princípio da reparação tecidual da lesão cutânea, onde há ativação plaquetária pela via de coagulação e fibrinas, eritrócitos e leucócitos para que desenvolvam o tampão hemostático, conferindo hemostasia no local (Silva, 2021; Capella *et al.*, 2020; Hosgood, 2013), além disso, leucócitos polimorfonucleares e mononucleares estarão presentes para realizar fagocitose dos debris celulares e produtos da matriz extracelular (Chhabra *et al.*, 2017).

A fase inflamatória é marcada pela presença do processo de angiogênese, fator importante para a migração de células, oxigênio e nutrientes para a os tecidos e sequência dos

eventos (Singh *et al.*, 2017; Metsavaht, 2016). Além disso, a fibroplasia da matriz extracelular ocorrerá por meio dos fibroblastos, sintetizando proteínas como colágeno tipo I e III, fibrinas e fibronectinas (Capella *et al.*, 2020; Theoret, 2016).

A etapa final da reparação tecidual ocorrerá por meio da reepitelização e remodelamento do local da lesão, por meio da degradação de colágeno tipo III a colágeno tipo I, proteínas mais espessas, resistentes, organizadas em feixes paralelos as linhas de tensão do tecido, conferindo resistência ao tecido neoformado (Casanovas; Orfila, 2017; Singh *et al.*, 2017).

A busca por produtos que auxiliem ou até mesmo potencializem a cicatrização de feridas tem se tornado o principal objetivo em diferentes pesquisas (Coelho *et al.*, 2020; Jackson *et al.*, 2021). Nesse contexto, destacam-se como terapias descritas na literatura as biomembranas de celulose bacteriana (Coelho *et al.*, 2020), formulações semissólidas como hidrogéis (Corrêa *et al.*, 2005), curativos bioativos (Yadav; Gupta, 2017) e produtos de origem vegetal (Tarôco, 2016).

Dos diversos produtos alternativos, aqueles oriundos das plantas têm se tornado objetivo de diversos estudos, por possuírem, em grande parte das vezes, ações terapêuticas comprovadas, beneficiando diversos tipos de tratamentos, como aqueles relacionados às atividades farmacológicas da cicatrização de feridas (Piriz *et al.*, 2014; Estevão *et al.*, 2013).

A *Hypericum perforatum* é uma espécie vegetal amplamente conhecida no mundo, pelos efeitos terapêuticos desempenhados (Alves *et al.*, 2014), como ação antioxidativa (Orčić *et al.*, 2011; Zou *et al.*, 2004), nefroprotetora (Neshat *et al.*, 2011), anticonvulsivante (Etemad *et al.*, 2011), antimicrobiana (Milošević; Solujić, 2006), hipoglicemiante (Arokiyaraj; Balamurugan; Augustian, 2011), e potencialmente cicatrizante (Karami *et al.*, 2016).

Por ser uma planta de fácil cultivo e de grande potencial econômico, diversos estudos visam elucidar as atividades farmacológicas da *Hypericum perforatum* (Sotirova *et al.*, 2024; Karami *et al.*, 2016; Alves, 2014; Orčić *et al.*, 2011), por meio de modelos experimentais com pomadas e cremes associados aos extratos ou óleos extraídos da planta (Oliveira *et al.*, 2016), contudo, os géis ainda foram pouco utilizados.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência e o potencial cicatrizante de um gel contendo extrato da planta *Hypericum perforatum*, administrado topicamente em feridas cutâneas induzidas de ratos *Wistar*, protegidas por biomembrana comercial, por meio da análise histopatológica das lesões nos modelos experimentais.

Material e métodos

Animais experimentais

Todos os procedimentos durante o experimento foram realizados de acordo com as instruções e normativas do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Paranaense sob protocolo nº 37004/2020.

Foram utilizados 90 (noventa) ratos machos da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus*), com idade de 60 dias e peso médio 240g, oriundos do Biotério da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Os animais passaram por período de adaptação durante sete dias, recebendo água e ração padrão adequada a espécie *ad libitum*, além disso, ficaram alojados dois animais por caixa coletiva de polipropileno, tendo como enriquecimento ambiental canos de PVC. Sete dias antes do procedimento cirúrgico os animais foram separados individualmente por caixa, permanecendo deste modo até o final do período experimental.

Os animais foram acomodados no biotério de manutenção animal do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Paranaense – Campus Sede (Umuarama), com temperatura controlada de $22^{\circ}\text{C}\pm 2$, ciclo de iluminação de 12 horas, alternando-se em claro-escuro e, sistema de exaustão e controle da umidade do ar com média de 60%.

Para execução do projeto, os animais foram pesados e separados por média de $\pm 10\%$ do peso em cinco grupos de diferentes tratamentos, totalizando 18 animais por grupo. Além disso, os animais foram pesados diariamente durante os primeiros cinco dias, para acompanhamento de pós-cirúrgico, também como adjuvante para analgesia, visto que a perda de peso superior a 20% pode ser indicativa de dor (Ong; Rodrigues, 2013) e, posteriormente, foram pesados nos dias da eutanásia.

Delineamento experimental

Seleção dos grupos

Os grupos foram compostos por 18 animais cada, desenvolvendo o protocolo de tratamento a seguir (tratamento adaptado de Yadollah-Damavandi *et al.*, 2015).

- Grupo I (GI) – grupo controle com cicatrização espontânea por segunda intenção.
- Grupo II (GII) – tratamento utilizando gel e biomembrana.
- Grupo III (GIII) – tratamento utilizando a biomembrana e gel contendo extrato na concentração de 5%.

- Grupo IV (GIV) – tratamento utilizando a biomembrana e gel contendo extrato na concentração de 10%.
- Grupo V (GV) – tratamento utilizando a biomembrana e gel contendo extrato na concentração de 15%.

Biomembrana, extrato vegetal e gel aniônico

As biomembranas utilizadas foram a Membracel[®] (Vuelo Pharma, Curitiba, Brasil), constituída de celulose bacteriana e poros para drenagem, contendo 1cm de diâmetro. O extrato etanólico das ervas e flores da *Hypericum perforatum* e o gel aniônico de carbopol foram adquiridos em farmácia de manipulação.

Procedimento Cirúrgico

Um dia antes do procedimento cirúrgico, os extratos nas concentrações de 5%, 10% e 15% foram incorporados a 100g do gel e acondicionados em temperatura ambiente.

Foi realizado restrição alimentar de 12 horas, como jejum pré-operatório. Os animais foram submetidos ao protocolo de anestesia dissociativa, estabelecida pelo laboratório experimental em farmacologia da Universidade Paranaense, associando os fármacos cetamina na dose 100mg/kg e xilazina na dose 20mg/kg, via intraperitoneal realizada no quarto abdominal inferior direito (adaptado de Barboza *et al.*, 2014).

Inicialmente, foi realizado tricotomia na região cérvico-torácica dorsal dos ratos. Os animais foram posicionados em decúbito ventral, com os membros torácicos e pélvicos contidos em mesa cirúrgica para ratos e realizada a antisepsia com iodo polivinil pirrolidona (PVPI) degermante, álcool etílico a 70%, PVPI tópico e, sequencialmente posicionado campo cirúrgico estéril fenestrado.

Posteriormente, foi realizada excisão cirúrgica da pele da região cérvico-torácica dorsal com auxílio de um *punch* dermatológico de 10mm, tesoura *Metzenbaum* e pinça anatômica, promovendo a exérese de 1 cm de diâmetro da epiderme, derme e parte do tecido subcutâneo (hipoderme). Ato contínuo, como tratamento, os animais do grupo I receberam curativo com solução fisiológica e gaze estéril, e os grupos GII, GIII, GIV e GV, receberam primeiramente a administração do gel (de acordo com seu grupo) com espátula estéril sobre as feridas e na sequência foi posicionada a biomembrana sobre a ferida.

No pós-operatório, foi promovida analgesia nos animais com dipirona na dose de 50mg/kg de peso corporal (Adaptado de: Gonçalves, 2017; Santos, 2019) e Morfina na dose de 3mg/kg de peso corporal (Adaptado de: Ong; Rodrigues, 2013), ambas por via subcutânea,

a cada 24 horas, durante cinco dias. A presença e o nível da dor, foram verificados utilizando-se a Escala *Grimace* (GRS) para Rato (Ong; Rodrigues, 2013; Sotocinal, 2011), bem como pelo acompanhamento do peso dos animais (Ong; Rodrigues, 2013).

Durante os cinco primeiros dias do protocolo experimental, o Grupo I foi submetido à realização de curativos diários, com intervalos de 24 horas, utilizando solução fisiológica e gaze estéril. Os Grupos II, III, IV e V mantiveram os respectivos tratamentos estabelecidos para cada grupo, consistindo na aplicação tópica diária do gel, com intervalo de 24 horas, diretamente sobre a biomembrana previamente posicionada.

Eutanásia dos animais e coleta dos tecidos

Os animais foram encaminhados para eutanásia, sendo realizada pelo método de hipersaturação ao anestésico isoflurano, nos dias sete, 14 e 21 dias dos pós-operatório (seis animais de cada grupo experimental por período).

Foram coletados os tecidos compatíveis com as áreas cicatriciais, com margem de pele adjacente de aproximadamente 1cm², para avaliação das alterações teciduais, posteriormente, os fragmentos de pele foram acondicionados em formalina neutra tamponada a 10% (Leong, 1996 adaptada de Hopwood, 1977) para o processo de fixação do material.

Processamento histológico

Após ocorrer a fixação do material coletado, o mesmo foi encaminhado para a etapa de desidratação através de série crescente de álcoois, posteriormente, passaram por diafanização por xilol e inclusão do material em parafina, e sequencialmente a realização dos cortes histológicos em micrótomo rotativo, com espessura de 5µm.

Na sequência as lâminas foram submetidas as técnicas de coloração de Hematoxilina-Eosina (H.E.) (Harris, 1900) e Tricrômico de Azan (T.A.) (Heidenhain, 1915), para avaliar elementos celulares e fibras de colágeno, além de avaliação do processo de cicatrização nos diferentes grupos. As lâminas foram montadas utilizando-se resina sintética, entre lâmina e lamínula, a fim de preservar o material utilizado.

Foram realizadas fotomicroscopias digitais do material biológico de cinco campos selecionados aleatoriamente. Para o registro foi utilizado câmera digital Motic® (Moticam 5.0 M.P.) acoplada a um microscópio óptico (Nikon Eclipse E 200®), com as objetivas de 10x e 40x, e o *Software Motic Images Plus 3.0®* instalado em um computador.

As fotomicroscopias foram analisadas de forma qualitativa quanto a: intensidade de células inflamatórias, intensidade dos vasos sanguíneos, presença e arranjo das fibras colágenas no tecido neoformado e processo de reepitelização geral.

Análise estatística

A análise estatística foi conduzida por meio do *Software Bioestat*. As variáveis quantitativas foram apresentadas por suas médias e avaliadas por análise de variância (ANOVA) seguida de comparação entre as médias dos diferentes grupos pelo pós-teste de Tukey em casos de diferenças significativas.

Resultados

O experimento ocorreu sem nenhuma intercorrência digna de importância, com recuperação total da anestesia de todos os animais, sem mortes registradas.

Para que o experimento possa ser desenvolvido de forma adequada, é necessário que os animais estejam confortáveis em relação à temperatura, umidade, ingestão hídrica e apetite, para que o bem-estar seja respeitado. Neste experimento não foram identificadas diferenças significativas nos grupos em relação a ingestão hídrica e ganho do peso dos animais.

Neste sentido, a observação da evolução dos pesos dos animais, associado ao comportamento normal da espécie, como postura arqueada, vocalização ao manuseio, permitiram avaliar os níveis de dor dos animais durante todo o experimento. As avaliações dos animais por meio da escala GRS (tabela 1) determinaram grau de dor leve apresentada por pelos animais, independente do grupo. Isso pôde ser comprovado pela ausência de perda de peso dos animais. Todos os ratos receberam analgesia durante os cinco primeiros dias sendo utilizado a associação de dipirona e morfina como protocolo de pós-operatório. Após este período, os animais não apresentaram mais sinais de dor não sendo necessário resgate analgésico.

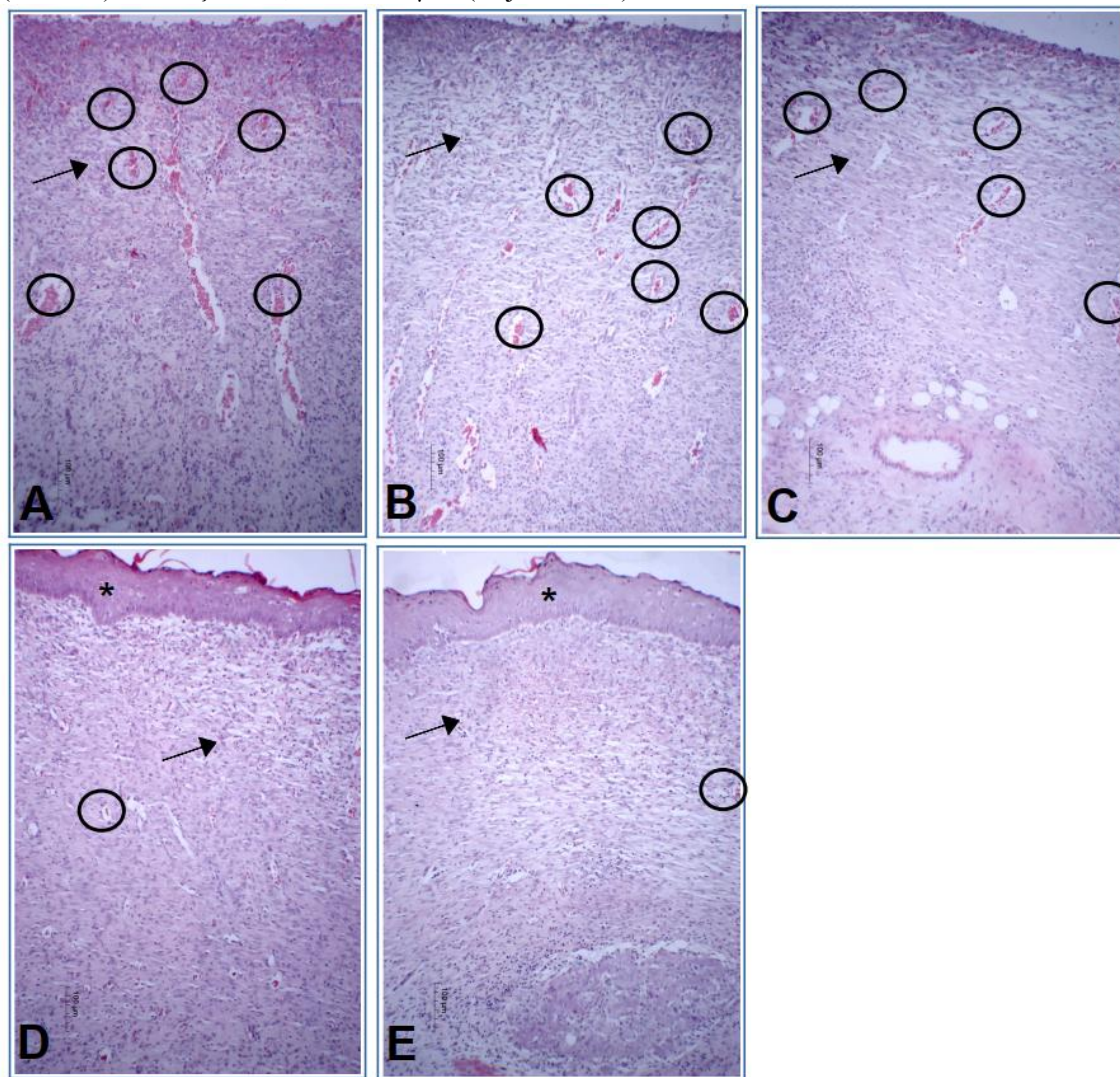
Tabela 1. Avaliação da média dos pesos dos ratos (g) nos dias zero (dia do ato cirúrgico), 7, 14 e 21 de pós-operatório.

Período	Avaliação do ganho de peso (g)					Valor de p
	GI	GII	GIII	GIV	GV	
Dia 0	243,03	239,89	241,45	241,48	242,48	p0,9931
Dia 7	264,16	263,16	265,59	265,54	264,40	p0,9983
Dia 14	309,36	299,02	304,81	304,64	304,32	p0,9799
Dia 21	357,38	334,69	339,09	313,88	337,76	p0,1433

Não houve diferenças significativas pelo teste ANOVA.

Os resultados obtidos por meio das análises microscópicas demonstraram que aos sete dias, foi possível observar presença de leucócitos mononucleares e polimorfonucleares em diferentes intensidades de concentração, destacando-se GIII, GIV e GV com menor intensidade em relação aos demais grupos, a matriz extracelular (MEC) formada inicialmente por tecido conjuntivo frouxo, obteve desenvolvimento superior em GIII, GIV e GV, com formação de tecido de granulação, acentuada presença de fibroblastos e baixa quantidade de colágeno em todos os grupos, ainda, observou-se em GI, GII e GIII células epiteliais em sentido a região de epiderme no local da lesão em processo inicial de reepitelização, já em GIV e GV, foi observada reepitelização parcial do local da lesão, a neovascularização foi constatada em todos os grupos (Fig. 1).

Figura 1. Fotomicrografias das áreas cicatriciais das feridas cirúrgicas induzidas no dorso de ratos machos *Wistar* após sete dias de pós-operatório. Grupo controle (A); Grupo tratado com gel e biomembrana (B); Grupo tratado com gel e extrato a 5% e biomembrana (C); Grupo tratado com gel e extrato a 10% e biomembrana (D); Grupo tratado com gel e extrato a 15% e biomembrana (E). Observa-se infiltrados inflamatórios, com maior intensidade em A e B, em relação aos demais grupos (seta). Presença de neovascularização, em maior intensidade em A, B e C (círculo). Reepitelização completa em D e E (asterisco). Coloração H.E, escala: 100µm. (Objetiva: 10x).



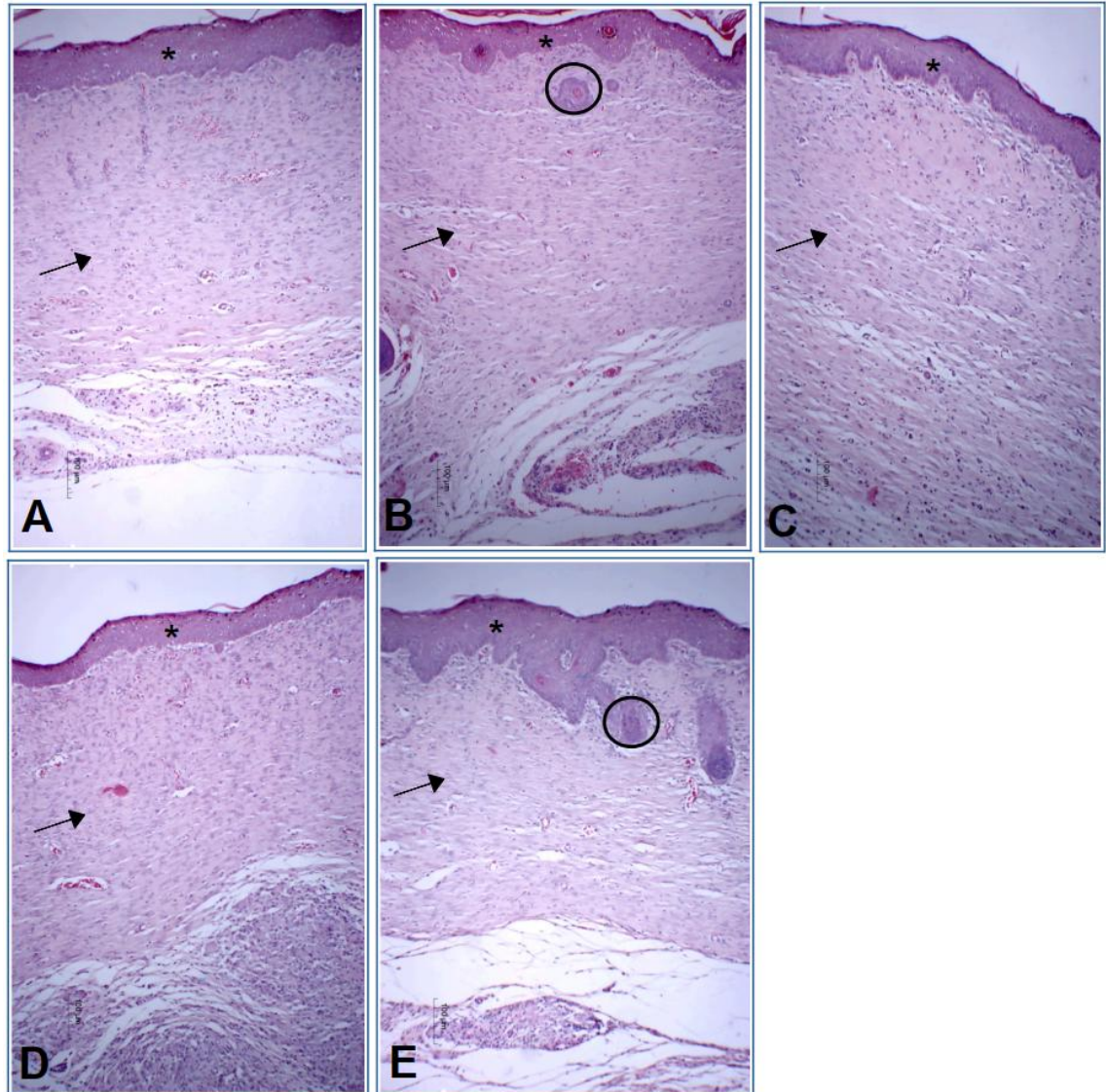
Gel: Gel aniônico de carbopol, Biomembrana: Biomembrana de celulose bacteriana, Extrato: Extrato etanólico das ervas e flores da planta *Hypericum perforatum*.

Fonte: Arquivo pessoal, 2025.

Aos 14 dias na microscopia, foi observado processo de reepitelização completa do local da lesão em todos os grupos, possibilitando a diferenciação dos estratos da epiderme, além de presença de papilas dérmicas em todos eles e presença de formação de novos pelos em GII e GV. Também foi observada fibroplasia intensa pela presença acentuada de fibroblastos na matriz extracelular neoformada em todos os grupos, em processo de deposição de fibras colágenas do tipo III (com menos espessura e força tênsil) com aspectos irregulares e tecido de granulação em acentuado desenvolvimento. Além disso, foi observado em todos os

grupos discreta intensidade de infiltrados inflamatórios mononucleares e polimorfonucleares e neovascularização presente em todos eles, mas, em menor intensidade neste período (Fig. 2).

Figura 2. Fotomicrografias das áreas cicatriciais das feridas cirúrgicas induzidas no dorso de ratos machos *Wistar* após 14 dias de pós-operatório. Grupo controle (A); Grupo tratado com gel e biomembrana (B); Grupo tratado com gel e extrato a 5% e biomembrana (C); Grupo tratado com gel e extrato a 10% e biomembrana (D); Grupo tratado com gel e extrato a 15% e biomembrana (E). Observa-se reepitelização do local da lesão em todos os grupos (asterisco). Matriz extracelular neoformada com presença de fibroblastos (seta). Formação de novos pelos em B e E (círculo). Coloração H.E, escala: 100µm. (Objetiva: 10x).



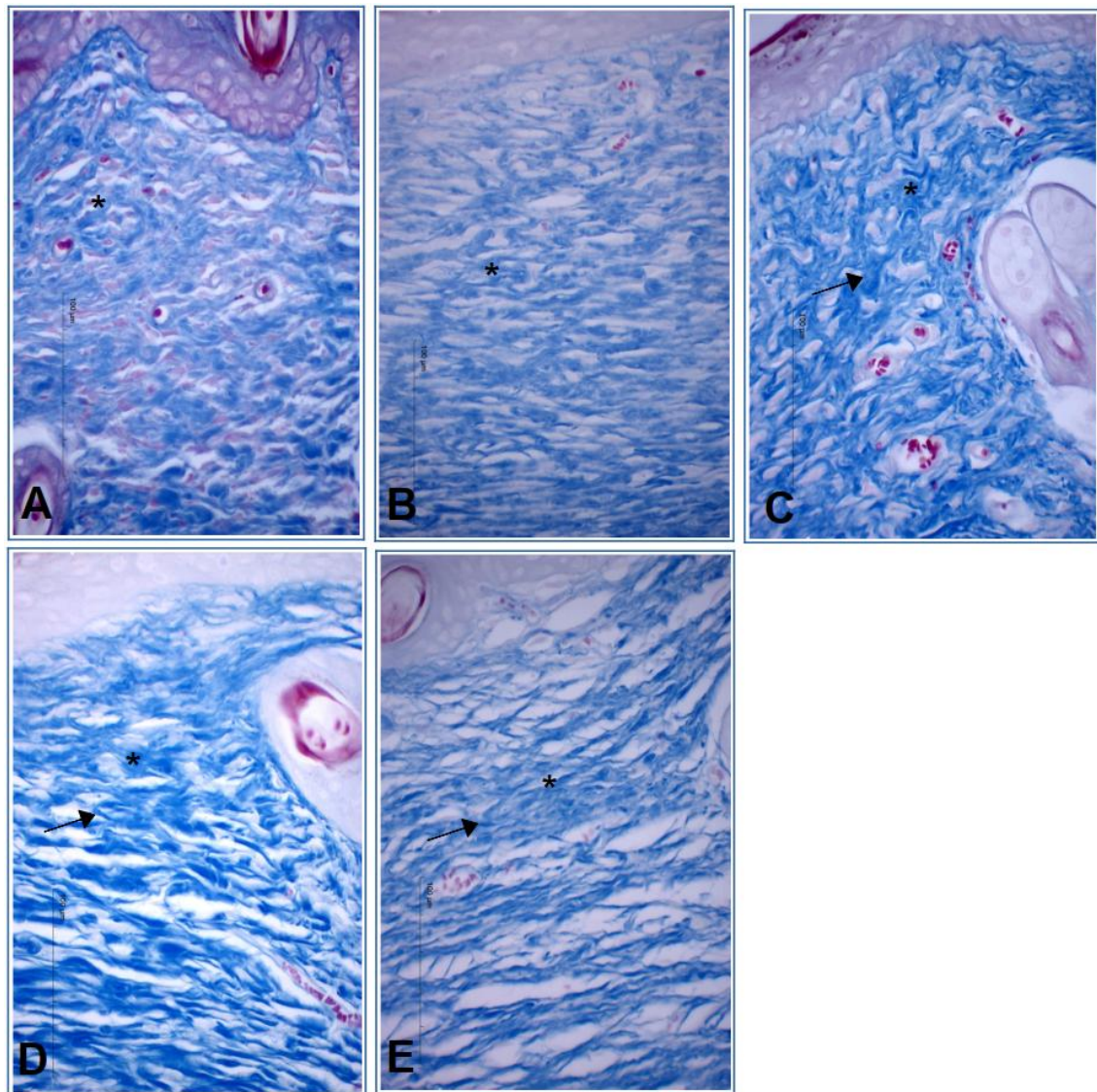
Gel: Gel aniônico de carbopol, Biomembrana: Biomembrana de celulose bacteriana, Extrato: Extrato etanólico das ervas e flores da planta *Hypericum perforatum*.

Fonte: Arquivo pessoal.

Aos 21 dias de pós-operatório, todos os grupos já apresentavam macroscopicamente reepitelização completa do local da lesão, com camadas epidérmicas bem delimitadas, presença de anexos da pele e evidente remodelamento da derme por meio de fibras colágenas do tipo III em diferenciação para o tipo I (fibras espessas com força tênsil), formando o tecido

conjuntivo denso não modelado da derme, os grupos GIII, GIV e GV apresentaram maior intensidade e organização de fibras colágenas do tipo I dispostas em sentido as linhas de tensão do local cicatrizado (paralelas a epiderme), por fim, observou-se presença diminuída de fibroblastos e vasos sanguíneos nos grupos neste período e ausência ou discreta presença de infiltrados inflamatórios (Fig. 3).

Figura 3. Fotomicrografias das áreas cicatriciais das feridas cirúrgicas induzidas no dorso de ratos machos *Wistar* após 21 dias de pós-operatório. Grupo controle (A); Grupo tratado com gel e biomembrana (B); Grupo tratado com gel e extrato a 5% e biomembrana (C); Grupo tratado com gel e extrato a 10% e biomembrana (D); Grupo tratado com gel e extrato a 15% e biomembrana (E). Observa-se rearranjo de fibras colágenas (asterisco) em acordo as linhas de tensão e fibras mais espessas e remodeladas em C, D e E (seta). Coloração Tricrômico de Azan, escala: 400µm. (Objetiva: 40x).



Gel: Gel aniônico de carbopol, Biomembrana: Biomembrana de celulose bacteriana, Extrato: Extrato etanólico das ervas e flores da planta *Hypericum perforatum*.

Fonte: Arquivo pessoal.

Discussão

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo, cujo objetivo é restaurar a integridade estrutural, funcional e morfológica da pele. Esse fenômeno envolve uma sequência coordenada de eventos celulares e moleculares, incluindo a resposta inflamatória inicial, recrutamento e migração celular, neovascularização, deposição de colágeno e remodelação da matriz extracelular, além da reepitelização. Esses mecanismos visam reconstruir a arquitetura tecidual de maneira a recuperar, na maior medida possível, as funções anatômicas e fisiológicas da pele (Canpolati; Eroksuz; Rızaoğlu, 2021; Han *et al.*, 2017).

Para tanto, nos últimos anos os estudos buscam por novas terapias capazes de melhorar ou potencializar a cicatrização de feridas (Jeckson *et al.*, 2021), como é o caso das biomembranas de celulose bacteriana (coelho *et al.*, 2020), formulações semissólidas como os géis (Corrêa *et al.*, 2005), curativos bioativos (Yadav; Gupta, 2017) e produtos oriundo de plantas medicinais com efeitos cicatrizantes e anti-inflamatórios (Tarôco, 2016), tudo isso, visando o desenvolvimento de produtos de baixo custo e tratamentos mais acessíveis.

Das diversas espécies vegetais com efeitos cicatrizantes, destaca-se a *H. perforatum*, cujo interesse científico dentre os vários já descritos na literatura está relacionado a quais efeitos e quais compostos bioativos estão relacionados a cicatrização de feridas (Bueno, 2016; Alves *et al.*, 2014).

Dos compostos bioativos pertencentes a *H. perforatum*, as hiperforinas, hipericinas, isoquercitinas, quercitinas foram associadas as ações cicatrizantes desta planta, as quais desempenham efeitos como migração e proliferação celular, fibroplasia intensa para produção de colágeno e angiogênese (Altan *et al.*, 2018; Prisăcaru *et al.*, 2013), além disso, promovem coagulação de albumina, criando camada protetora à pele, atuando diretamente na redução da irritabilidade, dor e hemorragia (Alves *et al.* 2014).

Ainda, biflavonas, xantonas, derivados de floroglucinol e flavonóides (Kladar *et al.*, 2017; Alves *et al.*, 2014) também são descritos como compostos biologicamente ativos pertencentes a *H. perforatum*, sendo que, os flavonoides desempenham funções anti-inflamatórias, reduzindo mediadores inflamatórios e aumentando mediadores anti-inflamatórios (Saddiqe; Naeen; Maimoona, 2010). Ademais, este mesmo composto bioativo promove regeneração tecidual por meio da sensibilização das metaloproteinases, além de angiogênese e oxigenação (Demirhan *et al.*, 2024; Baby *et al.*, 2021).

Estudos na literatura têm reportado cada vez mais os potenciais terapêuticos da *Hypericum perforatum* em realizar ações anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes

(Sotirova *et al.*, 2024; Karami *et al.*, 2016; Alves, 2014; Orčić *et al.*, 2011). Este estudo demonstrou que a aplicação de gel incorporado com extrato de *Hypericum perforatum* diminuiu a concentração de células inflamatórias, acelerou a reepitelização da epiderme, promoveu acentuada angiogênese e fibroplasia por meio da deposição de colágeno, em maior evidência nos grupos tratados com o extrato da planta.

Além disso, o presente estudo adotou o modelo experimental de cicatrização de feridas em ratos *Wistar*, para descrever os aspectos morfológicos e celulares associados a possível ação terapêutica do extrato da *Hypericum perforatum* incorporados em gel em feridas cutâneas induzidas. Diversos modelos de estudos assemelham-se a este na literatura, objetivando-se destacar os principais efeitos da *Hypericum perforatum* na cicatrização de feridas em ratos e em outros modelos experimentais *in vivo* (Alnajjar, 2025; Hamedí *et al.*, 2024; Sotirova *et al.* 2024; Chatzimisios *et al.*, 2023; Canpolati; Eroksuz; Rızaoğlu, 2021; Han *et al.*, 2017; Yadollah-Damavandi *et al.*, 2015).

Com isso, resultados promissores referentes aos potenciais terapêuticos da *Hypericum perforatum* tem sido descrito em recorrência nos últimos anos, demonstrando que tais resultados oferecem opções terapêuticas satisfatórias nos modelos de cicatrização de feridas, como os descritos a seguir.

Sotirova *et al.* (2024) realizaram um estudo experimental em ratos *Wistar* para avaliar o efeito de diferentes formulações de um bioativo derivado da *Hypericum perforatum* na cicatrização de feridas cutâneas de 0,6 cm de diâmetro. Foram comparados um bigel contendo o extrato livre e outro com o extrato nanoencapsulado em transportadores lipídicos nanoestruturados. Embora tenham descrito semelhanças sem diferenças significativas nos resultados histopatológicos em ambos os grupos, promovendo regeneração tecidual e redução das feridas, a formulação contendo extrato livre de HP resultou em menor infiltração de células inflamatórias e melhor organização tecidual, resultando numa resposta cicatricial mais eficiente, tais resultados assemelham-se ao presente estudo, observado pela diminuição dos infiltrados inflamatórios nos grupos tratados com HP e aceleração da reepitelização do local da lesão em GIV e GV aos sete dias.

Canpolat, Eroksuz e Rızaoğlu (2021) investigaram os potenciais efeitos cicatrizantes do óleo ozonizado de *Hypericum perforatum* em feridas cirúrgicas induzidas de 1cm de diâmetro em ratos *Wistar*. Os resultados histopatológicos obtidos demonstraram ainda que sem muitas diferenças significativas em relação aos outros grupos, que o óleo ozonizado de HP foi capaz de promover ação anti-inflamatória e melhor reepitelização da ferida em relação ao grupo controle, demonstrando capacidade do HP em auxiliar no reparo tecidual de feridas.

Esquisatto *et al.* (2019), analisaram os efeitos cicatrizantes de um gel contendo extrato de *Hypericum perforatum* (3dH e 10%) associados ou não a eletroestimulação em feridas cutâneas incisionais induzidas em ratos *Wistar*. A análise histopatológica revelou que o tratamento com HP foi capaz de reduzir os infiltrados inflamatórios nos dias 2 e 6 pós-lesão, além de promover fibroplasia e aumento de fibras colágenas, em associação com a eletroestimulação a fibroplasia mostrou-se mais acentuada nos mesmos períodos, sugerindo que o tratamento com HP isolado ou em associação a eletroestimulação foram capazes de modular a inflamação, estimulando formação de colágeno e promovendo angiogênese, tais achados assemelham-se aos resultados encontrados no presente estudo, cuja diminuição dos infiltrados inflamatórios foi observado notavelmente em sete dias nos grupos GIII, GIV e GV, além da presença de fibroplasia já a partir dos sete dias em todos os grupos.

Han *et al.* (2017), avaliaram os efeitos do óleo de *Hypericum perforatum* na concentração de 50% incorporado em creme na cicatrização de feridas cutâneas de ratos *Wistar* fêmeas. Concentrando-se nos resultados de HP, os autores relataram que as análises histopatológicas indicaram que o creme de HP resultou numa reepitelização mais rápida, além de aumentar a proliferação do tecido de granulação e melhor organização das fibras de colágeno em comparação ao grupo controle, sugerindo que este extrato acelerou e melhorou a qualidade da cicatrização das feridas, em comparação com este estudo, houve rápida reepitelização aos sete dias em GIV e GV, além de melhor organização das fibras colágenas em GIII, GIV e GV ao final dos 21 dias de tratamento, sugerindo que o tratamento com o extrato de HP promoveu intensa fibroplasia nas feridas e um melhor remodelamento da derme ao final do estudo.

Karami *et al.* (2016) utilizaram uma pomada fitoterápica incorporada com extrato metanólico das flores de *Hypericum perforatum*, a fim de identificar potenciais efeitos cicatrizantes em feridas excisionais induzidas em ratos *Wistar*. Os achados histológicos resultaram em infiltrados inflamatórios reduzidos nos animais tratados com a pomada de HP em relação ao grupo controle, além de acelerar a reepitelização da ferida, demonstrando resultados promissores ao utilizar a planta. Os resultados descritos assemelham-se a este estudo, demonstrando que o HP foi capaz de reduzir os infiltrados inflamatórios dos grupos tratados com o extrato da planta.

Yadollah-Damavandi *et al.* (2015) investigaram os efeitos do extrato de *Hypericum perforatum* (5% e 10%) incorporados a um gel de carboximetilcelulose (2%) na cicatrização de feridas cutâneas de espessura total de 1cm² em ratos *Wistar* fêmeas. Foram revelados que os grupos tratados com HP obtiveram rapidez na cicatrização da ferida em relação aos grupos

controle e veículo, com aumento expressivo na densidade numérica de fibroblastos, fibras colágenas e angiogênese, sugerindo que o HP melhorou a regeneração tecidual, no presente estudo também foram observadas intensa densidade de fibroblastos e fibroplasia, principalmente nos resultados analisados aos 14 dias, além de acentuada presença de angiogênese e fibras colágenas em todos os grupos, destacando-se os grupos tratados com HP.

Prisăcaru *et al.* (2013) desenvolveram uma pomada fitoterápica contendo extrato total de *Hypericum perforatum* para avaliar potenciais efeitos cicatrizantes em feridas por incisão linear, circular e queimadura térmica em ratos *Wistar*. Os resultados descritos das análises histopatológicas incluem cicatrização significativa das feridas evidenciada por rápida reepitelização, além da melhor organização do tecido de granulação, indicando resultado promissor na cicatrização de feridas, tais resultados assemelham-se a este tudo, demonstrando que os grupos tratados com HP tiveram rápida reepitelização.

Além de estudos utilizando formulações semissólidas para avaliação do potencial terapêutico da *Hypericum perforatum*, pesquisadores buscam diferentes modelos experimentais de uso tópico, como curativos a base de diferentes constituintes. Guleken *et al.* (2021), compararam os efeitos oxidativos e antioxidantes do óleo do extrato de *Hypericum perforatum* incorporado a curativos de nanofibras na cicatrização de feridas em ratos *Wistar* em um modelo experimental de diabetes. Os resultados obtidos revelaram que os curativos contendo o óleo de HP promoveram uma cicatrização mais eficaz das feridas diabéticas, observando redução do estresse oxidativo, modulação positiva da inflamação por meio de alterações nos níveis de TNF- α , além disso, reestabeleceu os níveis de estruturas químicas do sangue e soro dos ratos, semelhantes aos do grupo controle saudável, deste modo, os achados sugeriram que curativos de nanofibras contendo HP podem ser eficazes na promoção da cicatrização de feridas diabéticas.

Além de ratos *Wistar*, outros modelos animais também foram utilizados e publicados na literatura, com a finalidade de avaliar os potenciais cicatrizantes da HP, como é o caso de Alnajjar (2025), que utilizou coelhos como modelos experimentais para avaliar os efeitos do extrato oleoso de HP em solvente de clorofórmio e metanol na cicatrização de feridas circulares induzidas de 2 cm. Os resultados histopatológicos demonstraram que o HP promoveu uma cicatrização mais rápida, evidenciada pela rápida reepitelização, aumento de formação de tecido de granulação e organização das fibras colágenas em relação aos outros grupos, sugerindo que o extrato de HP possui propriedades benéficas para a cicatrização de feridas.

Seyhan (2020) utilizou óleo de *Hypericum perforatum* para avaliar o efeito cicatrizante em feridas por queimaduras de segundo grau em ratos Sprague-Dawley. De acordo com os resultados obtidos, os grupos tratados obtiveram avançada regeneração epitelial e diminuição da intensidade inflamatória em relação ao grupo controle, sugerindo que o óleo contendo HP foi eficaz na cicatrização de feridas por queimaduras.

Chatzimisios *et al.* (2023), utilizaram pomada à base de *Hypericum perforatum* para avaliar os efeitos cicatrizantes em feridas cutâneas de 2x2 cm em gatos. As análises histopatológicas revelaram que as feridas tratadas com HP apresentaram melhor perfusão tecidual em relação as feridas que não receberam tratamento, favorecendo a formação de tecido de granulação e consequentemente promovendo um processo de cicatrização favorável, no entanto, embora os resultados tenham demonstrado condições promissoras e favoráveis para as feridas tratadas com HP, a aplicação tópica não acelerou significativamente o processo geral de cicatrização das feridas nos gatos, diferindo-se do presente estudo, onde foi observado que os animais tratados com a planta tiveram reepitelização mais rápida em relação aos demais.

Embora muitos dos estudos mencionados não possuam as mesmas metodologias adotadas em suas pesquisas, a semelhança entre eles está nos resultados observados, cuja grande parte dos relatos incluem ação terapêutica da HP em realizar efeito pró anti-inflamatório, fibroplasia por meio da intensa presença de fibroblastos e síntese de colágeno, ações estas descritas por diversos autores (Sotirova *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2017; Karami *et al.*, 2016) e observados também neste presente estudo.

A cicatrização de feridas é um evento complexo, composto por mecanismos intrínsecos, celulares e moleculares, que por meio das fases inflamatórias, proliferativa e de remodelamento, promovem a restauração de feridas cutâneas (Silva, 2021; Capella *et al.*, 2020; Garcia-orue *et al.*, 2019). Durante a fase inflamatória, diferentes agentes hemostáticos e quimiotáticos estão presentes para inibir a perda sanguínea, (Capella *et al.*, 2020; Hosgood, 2013) além do recrutamento de células inflamatórias polimorfonucleares e sequencialmente mononucleares para realizar o desbridamento da lesão, liberação de metabólitos e fatores de crescimento (Yu *et al.*, 2019; Tangerino Filho *et al.*, 2016). No estudo em questão, foi possível observar diminuição da intensidade de células inflamatórias nos grupos tratados com a HP, resultados estes, que se assemelham aos descritos na literatura, cujo relatos, descreveram a capacidade da HP em promover ações anti-inflamatórias (Sotirova *et al.*, 2024; Guleken *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2017; Alves *et al.*, 2014).

A formação do tecido de granulação marca a fase proliferativa, que por meio da fibroplasia promove a proliferação de fibroblastos, principais agentes da produção da nova matriz extracelular (Capella *et al.*, 2020; Theoret, 2016), além de fornecerem suprimentos necessários para as células que migrarão a superfície da lesão (Esquisatto *et al.*, 2019). Tais dados estão de acordo com este estudo, a qual foi possível observar presença de nova matriz extracelular em todos os grupos aos sete dias, percebendo melhor organização da matriz extracelular e maior intensidade de fibroblastos nos grupos GIV e GV neste mesmo período.

O colágeno é o principal componente da nova matriz extracelular e consequentemente da cicatriz, onde os fibroblastos sintetizam tais proteínas com a finalidade de oferecer contratilidade e força tênsil ao novo tecido conjuntivo maduro (Isaac *et al.*, 2010; Theoret, 2016). Isto ocorre, devido a degradação do colágeno tipo III em colágeno tipo I, proteínas mais resistentes, organizadas a favor das linhas de tensão do tecido reparado (Casanovas; Orfila, 2017; Singh *et al.*, 2017; Gonzalez *et al.*, 2016). Dessa forma, ocorre o remodelamento das fibras, mudando sua orientação e aumentando as ligações cruzadas, desenvolvendo maior espessura e contribuindo para a resistência da ferida (Trivilin *et al.*, 2018).

A presença do colágeno foi observada neste estudo aos sete dias na reorganização da nova matriz extracelular, sendo mais evidente uma melhor reorganização da derme dos grupos GIV e GV, aos 14 dias foi possível observar fibras colágenas por meio da organização da derme em todos os grupos, sem diferenças marcantes entre eles. No entanto, através da técnica de coloração de tricômico de azan, aos 21 dias foi observado melhor organização e presença de colágeno tipo I nos grupos GIII, GIV e GV, indicando que os tratamentos com a HP promoveram fibroplasia e colagênese nas feridas dos animais nos grupos em questão, corroborando com os dados da literatura (Esquisatto *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2017; Yadollah-Damavandi *et al.*, 2015).

Conclusão

Os resultados demonstrados neste estudo revelaram que a administração tópica do gel contendo extrato de *Hypericum perforatum* tem a capacidade de promover ação anti-inflamatória, melhorar a regeneração tecidual de feridas cutâneas pela proliferação de fibroblastos e melhorar a síntese de colágeno com base nos resultados histopatológicos apresentados, tornando a *Hypericum perforatum* uma alternativa para tratamentos de lesões causadas a pele. No entanto, sugerimos ainda mais estudos com diferentes formas de aplicação da *Hypericum perforatum*, com a finalidade de descobrir quaisquer possíveis efeitos

colaterais e revelar cada vez mais a ação de cada composto biologicamente ativo nela presente.

Referências

- ALNAJJAR, M. S. Comparison Between Omental and Hypericum Perforatum Extracts on Healing of Full Thickness Excisional Skin Wounds in Rabbits. **Egyptian Journal of Veterinary Sciences**, v. 56, n. 4, p. 835-842, 2025.
- ALTAN, A. et al. The effect of *Hypericum Perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats. **Eur Oral Res.**, v. 52, n. 3, p. 143–149, 2018.
- ALVES, A. C. S. *et al.* Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 16, n. 3, p. 593-606, 2014.
- AROKIYARAJ, S.; BALAMURUGAN R.; AUGUSTIAN, P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, n. 5, p. 386-390, 2011.
- BABY, J. *et al.* Cogent role of flavonoids as key orchestrators of chemoprevention of hepatocellular carcinoma: A review. **Journal of Food Biochemistry**, v. 45, n. 7, p. e13761, 2021.
- BARBOZA, L. N. *et al.* Prolonged Diuretic Activity and Calcium-Sparing Effect of *Tropaeolum majus*: Evidence in the Prevention of Osteoporosis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, n. 1, p. 958291, 2014.
- BUENO, M. J. A. **Manual de plantas medicinais e fitoterápicos utilizados na cicatrização de feridas**. 2016. 118f. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde) - Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, 2016.
- CANPOLAT, I. ; ERÖKSÜZ, Y. ; RIZAOĞLU, T. Effects on the wound healing process using Ozonated oils (sesame, *Nigella sativa*, *Hypericum perforatum*) in rats. **Turkish Journal of Veterinary Research**, v. 5, n. 1, p. 25-33, 2021.
- CAPELLA, S. O. *et al.* Traumatic skin injuries in small animals: characteristics and treatments. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 2, p. 459-467, 2020.
- CASANOVAS, R.; ORFILA, A. Evidencias para el empleo del aceite de rosa mosqueta em heridas y cicatrices cutáneas. **Revista de Fitoterapia**, v. 17, n. 2, p. 133–143, 2017.
- CHATZIMISIOS, K. *et al.* Evaluation of the effectiveness of medical-grade honey and *Hypericum perforatum* ointment on second-intention healing of full-thickness skin wounds in cats. **Animals**, v. 14, n. 1, p. 36, 2023.
- CHHABRA, S. *et al.* Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 16, n. 4, p. 403–423, 2017.

- COELHO, G. A *et al.* Pine nanocellulose and bacterial nanocellulose dressings are similar in the treatment of second-degree burn? Experimental study in rats. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 33, p. e1533, 2020.
- CORRÊA, N. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas**, v. 41, n.1, p. 73-78, 2005.
- DEMIRHAN, Ilter *et al.* Synthesis, characterization, and antibacterial effect of St. John's wort oil loaded chitosan hydrogel. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 260, p. 129444, 2024.
- ESQUISATTO, M. A. M. *et al.* LESÕES INCISIONAIS TRATADAS COM HYPERICUM PERFORATUM L. E ELETROESTIMULAÇÃO. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 3, n. 1, p. 47-56, 2019.
- ESTEVÃO, L. R. M. *et al.* Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013.
- ETEMAD, L. *et al.* Investigation of *Hypericum perforatum* extract on convulsion induced by picrotoxin in mice. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, Karachi, v. 24, n. 2, p. 233-236, 2011.
- GARCIA-ORUE, I *et al.* Composite nanofibrous membranes of PLGA/*Aloe vera* containing lipid nanoparticles for wound dressing applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 556, p. 320-329, 2019
- GONÇALVES, M. A. N. B. **Estudo comparativo de processo cicatricial cutâneo em ratos com uso de solução de Papaína a 2% e laser AlGaInP de baixa potência**. Orientador: Kelly Cristiane Ito Yamauchi. 2017. 60 f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2017.
- GONZALEZ, A. C. O. *et al.* Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 5, p.614-620, 2016.
- GULEKEN, Z. *et al.* Spectrochemical and biochemical assay comparison study of the healing effect of the Aloe vera and Hypericum perforatum loaded nanofiber dressings on diabetic wound. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 254, p. 119639, 2021.
- HAMED, Z. S. *et al.* Healing Effect of Hypericum perforatum in Burn Injuries. **World Journal of Plastic Surgery**, v. 13, n. 3, p. 57, 2024.
- HAN, M. C. *et al.* Effects of Nigella sativa and *Hypericum perforatum* on wound healing. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 41, p. 99-105, 2017.
- HOSGOOD, G. Biologia da cicatrização de feridas livro Manual de Feridas em cães e gatos – John Williams e Alison Moores (Eds.) In: **Manual de Feridas em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Rocca – 2013
- ISAAC, C. *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3-4, p. 125-31, 2010.

JECKSON, T. A. *et al.* Delivery of therapeutics from layer-by-layer electrospun nanofiber matrix for wound healing: An update. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 2, p. 635-653, 2021.

KARAMI, M. *et al.* In vivo wound healing activity of a herbal ointment in rat. **Journal of Pharmacognosy**, v. 3, n. 3, p. 9-16, 2016.

KLADAR, N. *et al.* *Hypericum perforatum*: Synthesis of active principles during flowering and fruitification—Novel aspects of biological potential. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, n. 1, p. 2865610, 2017.

MARTELLI, A. *et al.* Microcorrente no processo de cicatrização: revisão de literatura. **Archives of Health Investigation**, v. 5, n. 3, p. 134-139, 2016.

METSAVAHT, L. D. O. Abordagem cirúrgica de cicatrizes. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p.11-20, 2016.

MILOŠEVIĆ, T.; SOLUJIĆ, S. Antimicrobial activity of the *Hypericum perforatum* L. plant. **Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia**, v. 25, n. 2, p. 127-130, 2006.

NESHAT, M. *et al.* Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) extract on renal function after unilateral ureteral obstruction in rat. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.5, n.4, p.457-461, 2011.

OLIVEIRA, A. I. *et al.* Neuroprotective Activity of *Hypericum perforatum* and Its Major Components. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2016.

ONG, F. M. P.; RODRIGUES, L. D. Seção de experimentação *In*: NEVES, S. M. P.; MANCINI-FILHO, J.; MENEZES, E. W. (ed.). **Manual de cuidados e procedimentos com animais de laboratório do biotério de produção e experimentação da FCF-IQ/USP**. São Paulo: FCF-IQ/USP, p. 91-154, 2013

ORČIĆ, D. Z. *et al.* Antioxidant activity relationship of phenolic compounds in *Hypericum perforatum* L. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 34, p. 34-41, 2011.

PIRIZ, M. A. *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Campinas**, v. 16, n. 3, p. 628-636, 2014.

PRISĂCARU, A. I. *et al.* Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. **Romanian Journal of Morphology & Embryology**, v. 54, n. 4, p. 1053–1059, 2013.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **European Surgical Research**, Basel, v. 49, n. 1, p. 35-43, 2012.

SADDIQA, Z.; NAEEM, I.; MAIMOONA, A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 3, p. 511–521. 2010.

- SANTOS, A. T.; JÚNIOR, J. M.; CUNGA, G. N. Cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas em ratos *Wistar* com uso de *Stryphnodendron adstringens*. **Ciência Animal**, Ceará, v. 29, n. 1, p. 15-29, 2019.
- SEYHAN, N. Evaluation of the healing effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on burn wounds in rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, n. 1, p. 6462956, 2020.
- SILVA, J. R. M.; FERNANDES, M. A. L; NEIVA, L. M. Análise comparativa dos efeitos do laser de baixa potência na cicatrização de lesões cutâneas: revisão sistemática Comparative analysis of the effects of low power laser on the healing of skin lesions: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p.13949-13960, 2021.
- SINGH, S.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, v. 35, n. 9, p. 473-477, 2017.
- SOTIROVA, Y. *et al.* Tissue regeneration and remodeling in rat models after application of *Hypericum perforatum* L. extract-loaded bigels. **Gels**, v. 10, n. 5, p. 341, 2024.
- SOTOCINAL, S. G. *et al.* The rat *grimace* scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. **Molecular pain**, v. 7, n.1, 2011.
- TANGERINO FILHO, E. P. *et al.* Effects of microcurrent therapy on excisional elastic cartilage defects in young rats. **Tissue and Cell**, v. 48, n. 3, p.224-234, 2016
- TARÔCO, B. R. P. **Avaliação da atividade cicatrizante do extrato de *Achyrocline alata* (kunth) DC.** 2016. 119f. Dissertação (Mestrado em bioquímica e biologia molecular) - Universidade Federal De São João Del-Rei – UFSJ, Campus Centro-Oeste Dona Lindu – CCO, Divinópolis, 2016.
- THEORET, C. Physiology of wound healing. In: THEORET, C; SCHUMACHER, J (Eds.). **Equine wound management**. John Wiley & Sons, 2016. p. 01-13.
- WANG, P.H. *et al.* Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 81, n. 2, p. 94-101, 2018.
- YADAV, A.; GUPTA, A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 33, n. 1, p. 4-13, 2017.
- YADOLLAH-DAMAVANDI, S. *et al.* Topical *Hypericum perforatum* Improves Tissue Regeneration in Full-Thickness Excisional Wounds in Diabetic Rat Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, p. 1-4, 2015.
- YU, C. *et al.* A novel microcurrent dressing for wound healing in a rat skin defect model. **Military Medical Research**, v. 6, n. 1, p. 327-345, 2019
- ZOU, Y.; LU, Y.; WEI, D. Antioxidant activity of a flavonoidrich extract of *Hypericum perforatum* L. in vitro. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.52, n.16, p.5032-5039, 2004.

ARTIGO 2

ANÁLISE MACROSCÓPICA DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L. EM RATOS *WISTAR*

Artigo editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

ANÁLISE MACROSCÓPICA DE FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS TRATADAS COM GEL E EXTRATO DE *Hypericum perforatum* L. EM RATOS *WISTAR*

Wesley Alves Trindade

Mestre em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos, Universidade Paranaense (Unipar). E-mail: wesleyalvest@gmail.com

Ricardo de Melo Germano

Doutor em Biologia das Interações Orgânicas (Biologia Comparada), Universidade Paranaense (Unipar). E-mail: germano@prof.unipar.br

RESUMO:

Atualmente, a busca por novas alternativas para a cicatrização de feridas vem sendo objeto de estudo em diversas pesquisas, como é o caso das biomembranas, géis e produtos oriundo de plantas medicinais. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar os aspectos macroscópicos durante o processo de cicatrização de feridas cutâneas experimentalmente induzidas em ratos *Wistar*, tratadas com biomembrana comercial atuando como curativo, além de um gel incorporado com extrato etanólico da planta *Hypericum perforatum*. Foram utilizados 90 ratos machos, da linhagem *Wistar*, divididos em cinco grupos, com 18 animais cada, onde foram induzidas feridas cirurgicamente cutâneas de 10mm, na região cervico-toracico dorsal com auxílio de um *Punch* dermatológico e, posteriormente destinados aos tratamentos de acordo com os grupos, sendo: G-I – grupo controle negativo com cicatrização espontânea por segunda intenção, G-II – tratamento utilizando gel e biomembrana, G-III – tratamento utilizando a biomembrana e o gel com extrato na concentração de 5%, G-IV – tratamento utilizando a biomembrana e o gel com extrato na concentração de 10%, G-V – tratamento utilizando a biomembrana e o gel com extrato na concentração de 15%. Os animais foram acompanhados diariamente, com coletas de informações macroscópicas visuais, além de avaliação de dor pós-operatória pela Escala de “Grimace”. No 7º, 14º e 21º dia de período experimental, seis animais de cada grupo foram encaminhados para eutanásia, por hipersaturação ao anestésico isoflurano, nestes mesmos períodos foram avaliadas as feridas dos animais, além de realizada as mensurações dos eixos crânio-caudal e latero-lateral das feridas para análise estatística. Os resultados obtidos por meio das avaliações macroscópicas demonstraram que, não houve sinais de infecções nos animais durante o período experimental, nos primeiros sete dias de experimento, houve o descolamento espontâneo da biomembrana em todos os animais. Aos sete dias foi observado tecido de granulação em todos os grupos, no entanto, com exacerbação e qualidade superior nos grupos GIII, GIV e GV. Aos 14 dias, embora todos os animais estivessem em processo avançado de fechamento da ferida, foi notável diferença na qualidade da cicatrização do GV e aos 21 dias todas as feridas dos grupos já havia fechamento completo. As mensurações das feridas resultaram em diferença estatísticas tanto no eixo crânio-caudal, quanto latero-lateral aos quatorze dias de experimento, onde os grupos GIII e GV tiveram os menores valores nas dimensões das feridas, resultado numa maior taxa de cicatrização das feridas. Desta forma, o uso do gel contendo extrato de HP foi capaz de estimular a produção do tecido de granulação nas feridas dos animais tratados, além de acelerar o fechamento das feridas, observadas principalmente no 14º dia, demonstrando que esta planta é uma alternativa promissora na cicatrização de feridas.

PALAVRAS-CHAVE: Cicatrização. Erva-de-São-João. Extratos vegetais. Lesões. Reepitelização.

ABSTRACT:

Currently, the search for new alternatives for wound healing has been the subject of study in several research projects, such as biomembranes, gels and products derived from medicinal plants. This research aimed to evaluate the macroscopic aspects during the healing process of experimentally induced skin wounds in Wistar rats, treated with a commercial biomembrane acting as a dressing, in addition to a gel incorporated with ethanolic extract of the plant *Hypericum perforatum*. Ninety male Wistar rats were divided into five groups of 18 animals each. They were surgically induced with 10 mm skin wounds in the dorsal region between the scapulae using a dermatological punch. They were then assigned to treatments according to the groups, as follows: G-I - negative control group with spontaneous healing by secondary intention; G-II - treatment using gel and biomembrane; G-III - treatment using the biomembrane and gel with extract at a concentration of 5%; G-IV - treatment using the biomembrane and gel with extract at a concentration of 10%; G-V - treatment using the biomembrane and gel with extract at a concentration of 15%. The animals were monitored daily, with collection of visual macroscopic information, in addition to assessment of postoperative pain using the Grimace Scale. On the 7th, 14th and 21st day of the experimental period, six animals from each group were euthanized due to hypersaturation with isoflurane. During these same periods, the animals' wounds were evaluated, in addition to measurements of the craniocaudal and lateral axes of the wounds for statistical analysis. The results obtained through macroscopic evaluations demonstrated that there were no signs of infection in the animals during the experimental period. In the first seven days of the experiment, there was spontaneous detachment of the biomembrane in all animals. At seven days, granulation tissue was observed in all groups; however, with exacerbation and superior quality in groups GIII, GIV and GV. At 14 days, although all animals were in an advanced process of wound closure, there was a notable difference in the quality of healing in GV, and at 21 days, all wounds in the groups had already completely closed. The wound measurements resulted in statistical differences in both the craniocaudal and lateral axes at fourteen days of the experiment, where groups GIII and GV had the lowest values in wound dimensions, resulting in a higher wound healing rate. Thus, the use of the hydrogel containing HP extract was able to stimulate the production of granulation tissue in the wounds of the treated animals, in addition to accelerating the closure of the wounds, observed mainly on the 14th day, demonstrating that this plant is a promising alternative in wound healing.

KEYWORDS: Healing. St. John's wort. Plant extracts. Lesions. Reepithelialization.

Introdução

A cicatrização de lesões cutâneas constitui um processo fisiológico essencial, complexo e caracterizado por uma sequência dinâmica e sobreposta de eventos celulares e bioquímicos (Wang *et al.*, 2018; Martelli *et al.*, 2016). Esse processo visa a restauração da integridade morfofuncional dos tecidos acometidos, sendo dividida em três fases interdependentes: inflamatória, proliferativa e remodelamento (Silva, 2021; Capella *et al.*, 2020)

Após a lesão tecidual, a primeira fase marcará a hemostasia do local por meio da ativação plaquetária, promovendo o tampão hemostático através dos eritrócitos, fibrinas e

leucócitos (Capella *et al.*, 2020). A fase inflamatória marca o processo de angiogênese, com a finalidade de fornecer oxigênio e nutrientes aos tecidos (Sing *et al.*, 2017; Metsavaht, 2016) e o processo de fibroplasia da matriz extracelular, com ação dos fibroblastos, desempenhando a síntese de colágeno tipo I e III (Capella *et al.*, 2020; Theoret, 2016). O remodelamento, fase final da cicatrização, ocorre pela degradação de colágeno tipo III em tipo I, presença de fibras proteicas espessas, conferindo resistência e proteção aos novos tecidos (Casanovas; Orfila, 2017; Sing *et al.*, 2017).

A necessidade de novas alternativas terapêuticas para a cicatrização de feridas é uma realidade, buscado abordagens que o processo de cicatrização tecidual (Nemcovsky; Beitlitum, 2018). Para tanto, os estudos estão voltados a estratégias para o desenvolvimento de curativos capazes de potencializar à reparação do local lesionado (Malaquias, 2015), sem que haja novas intervenções terapêuticas.

Entre as terapias alternativas descritas na literatura, as biomembranas são umas das escolhidas, devido aos efeitos desempenhados nas feridas, como auxílio na reepitelização e estimulação de tecido de granulação das feridas (Coelho *et al.*, 2020), além da facilidade na aplicação das biomembranas em regiões irregulares e superfícies extensas (Sulaeva *et al.*, 2015; Czaja *et al.*, 2006), servindo ainda, como barreira mecânica protetora.

Entre os polímeros, as formulações semissólidas, como os hidrogéis também estão entre as terapias escolhidas no tratamento de feridas cutâneas, devido a capacidade de auxiliarem a cicatrização das feridas (Pereira *et al.*, 2013), desempenhando funções terapêuticas satisfatórias no processo de reparação tecidual, além de promoverem hidratação a pele, facilidade na administração e liberarem substâncias farmacológicas a pele (Corrêa *et al.*, 2005).

Uma alternativa promissora para a cicatrização de feridas são os produtos derivados das plantas, devido à presença de compostos bioativos com ações terapêuticas satisfatórias comprovadas, tornando-se objeto de interesse da comunidade científica, com o objetivo de identificar os potenciais terapêuticos, além das propriedades farmacológicas e toxicológicas presente nas plantas (Piriz *et al.*, 2014; Estevão *et al.*, 2013).

A *Hypericum perforatum* é uma das plantas mais conhecidas mundialmente, devido aos seus diversos efeitos descritos na literatura, entre eles a capacidade de cicatrização de feridas (Alves *et al.*, 2014). Pertencente à família Hypericaceae, o *Hypericum perforatum* está distribuída em todo o território nacional, conhecida popularmente como erva-de-São-João, hipérico, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, vem sendo utilizada desde a antiguidade para as diversas doenças existentes (Shrivastava; Dwivedi, 2015; Alves *et al.*, 2014).

Entre os compostos biologicamente ativos catalogados da *Hypericum perforatum*, há uma atenção para hiperforinas, hipericinas, isoquercitinas, quercitinas, devido a associação destes compostos com efeitos cicatrizantes, tais como migração e proliferação celular, estimulação de fibroblastos e fibroplasia, colagênese e angiogênese. Dessa forma, tornou-se objeto de interesse pelos pesquisadores, também por ser considerada um recurso terapêutico e econômico (Alves, 2014; Wölflle; Seelinger; Schempp, 2014; Asgarpanah, 2012).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar a influência e o potencial cicatrizante de um gel contendo extrato da planta *Hypericum perforatum* em feridas cutâneas induzidas e protegidas por biomembrana comercial em ratos *Wistar* por meio de uma avaliação clínica das lesões e das mensurações das feridas ao final de cada período e modelo experimental.

Materiais e Métodos

Animais experimentais

Os procedimentos adotados e realizados durante o experimento foram em conformidade com as instruções e normativas do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Paranaense sob protocolo nº 37004/2020.

Nesta pesquisa foram utilizados 90 (noventa) ratos machos da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus*), com peso médio de 240g e 60 dias de idade, provenientes do Biotério da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Durante sete dias os animais passaram pelo período de adaptação, recebendo água e ração padrão adequada a espécie *ad libitum*, além de enriquecimento ambiental com canos de PVC, sendo mantidos dois animais por caixa coletiva de polipropileno. Após este período, os animais foram separados em caixas individuais, permanecendo desta maneira até o final do período experimental. O consumo de água e ração foram monitorados nos dias das trocas de manutenção e as informações registradas em fichas individuais de desempenho animal.

Os animais ficaram alocados no biotério de manutenção animal vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Paranaense – Campus Sede (Umuarama). O ambiente foi rigorosamente controlado, mantendo-se a temperatura em 22°C $\pm$ 2, com um ciclo fotoperiódico de 12 horas alternadas entre claro e escuro, além da presença de sistema de controle da umidade do ar com média de 60%.

Delineamento experimental

Os animais foram pesados e separados por média de $\pm 10\%$ do peso em cinco grupos de diferentes tratamentos, totalizando 18 animais por grupo. Ainda, os animais foram pesados diariamente durante os primeiros cinco dias, para acompanhamento de pós-cirúrgico e para avaliação da dor pós-operatória, visto que a perda de peso superior a 20% pode ser indicativa de dor (Ong; Rodrigues, 2013) e, posteriormente, foram pesados nos dias dos procedimentos eutanásicos.

Seleção dos grupos

Os grupos foram compostos por 18 animais cada, desenvolvendo o protocolo de tratamento a seguir (tratamento adaptado de Yadollah-Damavandi *et al.*, 2015).

- Grupo I (G-I) – grupo controle com cicatrização espontânea por segunda intenção.
- Grupo II (G-II) – tratamento utilizando gel e biomembrana.
- Grupo III (G-III) – tratamento utilizando a biomembrana e gel contendo extrato na concentração de 5%.
- Grupo IV (G-IV) – tratamento utilizando a biomembrana e gel contendo extrato na concentração de 10%.
- Grupo V (G-V) – tratamento utilizando a biomembrana e gel contendo extrato na concentração de 15%.

Biomembrana, extrato vegetal e gel aniônico

Biomembrana comercial: Membracel[®] (Vuelo Pharma, Curitiba, Brasil), constituída de celulose bacteriana e poros para drenagem, contendo 1cm de diâmetro. O extrato etanólico das ervas e flores da *Hypericum perforatum* e o gel aniônico de carbopol foram obtidos em farmácia de manipulação.

Procedimento Cirúrgico

Um dia antes do procedimento cirúrgico, os extratos nas concentrações de 5%, 10% e 15% foram incorporados a 100g de gel aniônico e acondicionados em temperatura ambiente.

Os animais foram submetidos a restrição alimentar de 12 horas como jejum pré-operatório. Na sequência os animais foram submetidos ao protocolo de anestesia dissociativa, estabelecida pelo laboratório experimental em farmacologia da Universidade Paranaense, associando os fármacos cetamina na dose 100mg/kg e xilazina na dose 20mg/kg, via intraperitoneal, realizada no quarto abdominal inferior direito (adaptado de Barboza *et al.*, 2014).

Foi realizada tricotomia, na região cérvico-torácica dorsal de todos os animais, em seguida, foram posicionados em decúbito ventral, contidos pelos membros torácicos e pélvicos em mesa cirúrgica para ratos e realizada antissepsia com iodo polivinil pirrolidona (PVPI) degermante, álcool etílico a 70%, PVPI tópico e, sequencialmente posicionado campo cirúrgico estéril fenestrado.

Com auxílio de um *punch* dermatológico de 10mm, foi realizada a excisão cirúrgica da pele, promovendo uma exérese de 1cm de diâmetro da epiderme, derme e parte do tecido subcutâneo (hipoderme) de todos os animais, em seguida, como parte do tratamento, os animais do grupo I receberam curativo com solução fisiológica e gaze estéril. Já os animais dos grupos GII, GIII, GIV e GV receberam, primeiro, a aplicação do gel (específico para cada grupo) com uma espátula estéril diretamente sobre as feridas. Depois, foi colocada a biomembrana sobre as feridas.

Nos primeiros cinco dias de pós-operatório os animais receberam analgesia com dipirona na dose de 50mg/kg (Adaptado de Gonçalves, 2017; Santos, 2019) e morfina na dose de 3mg/kg (Adaptado de Ong; Rodrigues, 2013), ambas por via subcutânea, a cada 24 horas. No entanto, foi utilizada a Escala de Grimace (GRS) para Ratos (Ong; Rodrigues, 2013; Sotocinal, 2011) para verificação de presença e nível de dor, bem como, pelo acompanhamento de possíveis alterações do peso dos animais (Ong; Rodrigues, 2013).

Nos primeiros cinco dias do experimento, os animais do Grupo I receberam curativos diários, com periodicidade de 24 horas, utilizando solução fisiológica estéril e gaze. Por sua vez, os Grupos II, III, IV e V foram tratados conforme os protocolos específicos de cada grupo, com aplicação do gel terapêutico diretamente sobre a biomembrana a cada 24 horas. A biomembrana permaneceu aderida ao leito da ferida durante todo o período experimental, ou até o seu desprendimento espontâneo.

Avaliação macroscópica

As avaliações do processo cicatricial das feridas foram feitas no momento da realização dos curativos nos primeiros cinco dias, e também ao final de cada ciclo experimental. Os critérios de avaliação macroscópica foram registrados em fichas clínicas para cada animal, sendo avaliados qualitativamente os parâmetros: presença da biomembrana; presença de crosta; presença de tecido de granulação; sinais de infecção; características do exsudato (seroso, sero-sanguinolento, sanguinolento e odor); alterações teciduais (hiperemia, edema, cianose).

Foram realizadas mensurações crânio-caudal e latero-lateral das áreas cicatriciais em todos os animais, com auxílio de um paquímetro digital para avaliação de cada período dos grupos tratados. Além disso, as etapas macroscópicas foram fotografadas com câmera digital *Sony Cyber-shot* (16.1 megapixels) acoplada a estativa fotográfica.

Eutanásia dos animais

Os animais foram submetidos a eutanásia por hipersaturação ao anestésico isoflurano nos períodos de sete, 14 e 21 dias do procedimento cirúrgico, sendo seis animais de cada grupo experimental por período.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do *software Bioestat*. As variáveis quantitativas foram apresentadas por suas médias e avaliadas por análise de variância (ANOVA) seguida de comparação entre as médias dos diferentes grupos pelo pós-teste de Tukey em casos de diferenças significativas.

Resultados

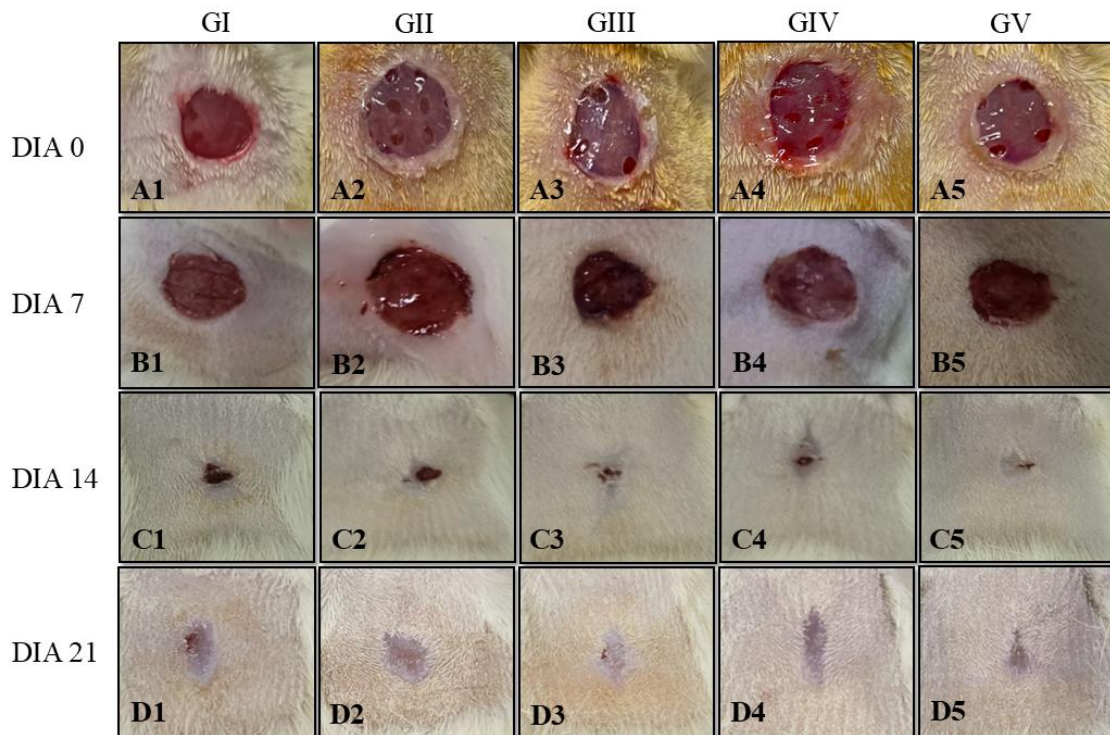
O período experimental transcorreu sem nenhuma complicação, tendo total recuperação anestésica dos animais e sem registros de óbito. Por meio da escala *Grimace* e acompanhamento do peso dos animais, não foram necessários resgates terapêuticos além dos cinco primeiros dias de pós-operatório.

Considerando a presença da biomembrana nos animais dos grupos GII, GIII, GIV e GV, até o terceiro dia, 44,44% (8/18) tiveram o desprendimento espontâneo em GII, 27,77% (5/18) em GIII, 44,44% (8/18) em GIV e 27,77% (5/18) em GV. Ao final da primeira fase do experimento, que compreendeu o período de sete dias foi observado ausência da biomembrana nos demais animais de todos os grupos.

Nas avaliações macroscópicas no primeiro dia, todos os animais apresentaram exsudato sero-sanguinolento. Ao longo dos primeiros cinco dias foi observada a presença de crostas na lesão em 66,66% (12/18) dos animais em GI, 100% (18/18) em GII, 66,66% (12/18) em GIII, 55,55% (10/18) em GIV e 66,66% (12/18) em GV. Ainda, em relação a coloração da ferida compatível com tecido de granulação, em GI 38,88% (7/18) apresentaram essa condição, em GII 50,00% (9/18), em GIII 83,33% (15/18), em GIV 66,66% (12/18) e 88,88% (16/18) em GV. Não foram observados sinais de infecção em nenhum dos animais estudados.

Aos sete dias, todos os animais não possuíam mais crostas evidentes. Tecido de granulação foi notado em todos os grupos, no entanto, foi possível observar melhor qualidade do tecido em GIII, GIV e GV, sendo que, em GI, foi notado leve hiperemia em 50% (3/6) dos animais neste período. Não foram observadas características indicativas de infecção nas feridas de nenhum dos animais (Figura 1: B1 a B5).

Figura 1: Aspectos macroscópicos da cicatrização de feridas cutâneas induzidas em ratos machos *Wistar* no dia do ato operatório (Dia 0), aos 7, 14 e 21 dias de pós-operatório. GI – Grupo controle com cicatrização espontânea (A1 – D1); GII – Grupo utilizando gel e biomembrana (A2 – D2); GIII – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 5% (A3 – D3); GIV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 10% (A4 – D4); GV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 15% (A5 – D5).



Fonte: Arquivo pessoal, 2025.

No 14º dia, o processo de cicatrização encontrava-se em estágio avançado em todos os animais avaliados no estudo (Figura 1: C1 a C5). Em GI 83,33% (5/6) dos animais não possuíam fechamento completo da lesão, em GII 66,66% (4/6), em GIII 33,33% (2/6), em GIV 50% (3/6) e 33,33% (2/6) em GV. Embora o processo cicatricial estivesse avançado em grande parte dos animais, macroscopicamente a qualidade da cicatrização de GV (Figura 1: C5) em relação aos demais, foi notada. Aos 14 dias, todos os animais dos grupos (6/6) possuíam completo fechamento da ferida (Figura 1: D1 a D5), permitindo a observação da qualidade das cicatrizes, com ênfase em GV que demonstrou melhor qualidade macroscopicamente na cicatrização (Figura 1: D5). Aos 21 dias, o fechamento da ferida já

havia ocorrido em todos os animais, permitindo apenas a observação da qualidade da cicatriz dos animais, que neste sentido, GV teve notável superioridade.

Na análise do eixo crânio-caudal os valores obtidos das médias variaram entre 7,26mm e 9,96mm no sétimo dia, não indicando diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

No 14° dia, as feridas encontravam-se praticamente fechadas. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. O grupo GI apresentou mensurações significativamente maiores em comparação com os grupos GII e GIV, embora esses dois não tenham diferido estatisticamente entre si. Os grupos GII e GIV, por sua vez, não se diferenciaram estatisticamente dos grupos GIII e GV, mas apresentaram um tempo de cicatrização significativamente mais longo. Já os grupos GIII e GV foram estatisticamente diferentes de GI, apresentando valores significativamente menores que todos os demais grupos. Esses dois grupos demonstraram a melhor taxa de cicatrização, embora, estatisticamente, não tenham diferido entre si nem em relação ao grupo GII e GV.

No 21° não houve mensuração relevante devido ao completo processo de reepitelização das feridas em todos os grupos (Tabela 1).

Tabela 1: Avaliação estatística das médias das mensurações das feridas cutâneas (mm) do plano craniocaudal de ratos machos *Wistar* no período experimental de 7, 14 e 21 dias de pós-operatório do processo de cicatrização. GI – Grupo controle com cicatrização espontânea; GII – Grupo utilizando gel e biomembrana; GIII – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 5%; GIV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 10%; GV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 15%.

Período	Mensuração Craniocaudal (mm)				
	GI	II	III	IV	GV
7° dia	9,96	8,03	7,26	8,23	9,41
14° dia	3,61 ^a	2,52 ^{ab}	1,17 ^b	2,34 ^{ab}	1,05 ^b
21° dia	-	-	-	-	-

Letras diferentes nas linhas apresentaram diferenças estatísticas significativas pelo teste de ANOVA, confirmadas pelo teste de Tukey.

Na análise do eixo látero-lateral os valores obtidos das médias variaram entre 5,59mm e 6,32mm no sétimo dia, não indicando diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

No 14° dia, foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos. O grupo GI apresentou valores significativamente maiores que os grupos GII e GIV, embora não haja diferença estatística entre esses dois últimos. Os grupos GII e GIV também não diferiram estatisticamente dos grupos GIII e GV, mas apresentaram um tempo de cicatrização significativamente mais longo em comparação com GIII e GV. Esses dois últimos grupos

(GIII e GV) diferiram estatisticamente de GI, apresentando valores significativamente menores do que todos os demais. Além disso, GIII e GV demonstraram a melhor taxa de cicatrização, embora, estatisticamente, não tenham diferido entre si nem em relação ao grupo GII.

No 21º não houve mensuração relevantes devido ao completo processo de reepitelização das feridas em todos os grupos (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação estatística das médias das mensurações das feridas cutâneas (mm) do plano látero-lateral de ratos machos *Wistar* no período experimental de 7, 14 e 21 dias de pós-operatório do processo de cicatrização. GI – Grupo controle com cicatrização espontânea; GII – Grupo utilizando gel e biomembrana; GIII – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 5%; GIV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 10%; GV – Grupo utilizando biomembrana e gel contendo extrato a 15%.

Período	Mensuração Látero-lateral (mm)				
	GI	GII	GIII	GIV	GV
7º dia	6,07	5,97	5,59	6,22	6,32
14º dia	1,68 ^a	1,22 ^{ab}	0,73 ^b	0,96 ^{ab}	0,72 ^b
21º dia	-	-	-	-	-

Letras diferentes nas linhas apresentaram diferenças estatísticas significativas pelo teste de ANOVA, confirmadas pelo teste de Tukey.

Discussão

Os ratos são modelos experimentais amplamente utilizados nos protocolos de cicatrização de feridas, por possuírem características como pele frouxa, as quais possuem propriedades que realizam a contração da ferida, promovendo um processo de cicatrização variados em planos craniocaudal e/ou látero-lateral (Vicente *et al.*, 2019). Este estudo utilizou ratos *Wistar* como modelo experimental de cicatrização de feridas, assim como diversos estudos na literatura, não observando intercorrências no período experimental nestes animais.

A exérese das camadas epidérmica, dérmica e hipodérmica, realizada com auxílio do *punch* dermatológico, representa uma abordagem consolidada para a criação de lesões padronizadas, assegurando precisão na remoção tecidual. Estudos prévios, como os de Fiorio *et al.* (2017) e Guleken *et al.* (2021), empregaram *punchs* de 8 mm de diâmetro, enquanto Canpolat, Eroksuz e Rızaoğlu (2021), De Cássia Costa *et al.* (2024) e Schimdt *et al.* (2025) utilizaram *punchs* de 10 mm em seus experimentos. No presente estudo, adotou-se o *punch* dermatológico de 10 mm, o que permitiu a remoção precisa da pele sem ocorrência de complicações.

As feridas cutâneas nos animais vêm exigindo grande atenção por parte dos profissionais da medicina veterinária, cuja objetivo é garantir o bem-estar e recuperação dos

pacientes. Deste modo, entender os fatores que influenciam no sucesso dos tratamentos podem ajudar a garantir resultados satisfatórios ou auxiliar os protocolos clínicos (Felipe; Leseux, 2025).

Além de garantir que as feridas recebam os princípios básicos para um tratamento convencional, como proporcionar condições microambientais adequadas, incluindo perfusão tecidual eficiente, suprimento adequado de oxigênio e nutrientes, manutenção de níveis ótimos de umidade no leito da ferida (Moreski, Leite-Mello; Bueno, 2018), utilizar terapias não convencionais como produtos herbais e plantas medicinais, podem favorecer o processo de cicatrização (Moreski, Leite-Mello; Bueno, 2018; Piriz *et al.*, 2014).

Neste sentido, a *Hypericum perforatum* é uma alternativa promissora nos protocolos de cicatrização de feridas, pois de acordo com a literatura, dos diversos potenciais terapêuticos descritos, ações anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes são extremamente relevantes para a reparação tecidual (Sotirova *et al.*, 2024; Karami *et al.*, 2016; Alves, 2014; Orčić *et al.*, 2011). Estes dados corroboram os achados do presente estudo, cuja análise macroscópica revelou um processo de cicatrização mais rápido nos grupos de animais tratados com a planta, além de uma regeneração morfofuncional mais eficiente e organizada.

Dos diversos relatos na literatura, autores como Han *et al.* 2017, Yadollah-Damavandi *et al.* (2015), Sotirova *et al.* (2024), Alnajjar, (2025), obtiveram sucesso em seus estudos revelando os principais efeitos cicatrizantes da *Hypericum perforatum* em diferentes modelos experimentais in vivo.

Sotirova *et al.* (2024) conduziram um estudo experimental em ratos *Wistar* para avaliar o efeito de diferentes formulações de um bioativo derivado da *Hypericum perforatum* na cicatrização de feridas cutâneas de 0,6 cm de diâmetro, seguido da aplicação de formulações distintas, um bigel contendo o extrato livre e outro com o extrato nanoencapsulado em transportadores lipídicos nanoestruturados. Aos 21 dias, foi evidenciado que o grupo controle, que não recebeu intervenção terapêutica apresentou média de $2,833 \pm 0,52$ mm de diâmetro, o grupo tratado com bigel com extrato livre apresentou $2,583 \pm 0,59$ mm, já o grupo que recebeu formulação do extrato nanoencapsulado, demonstrou resposta superior ao tratamento, com redução significativa de $1,500 \pm 0,55$ mm, demonstrando que tais achados compactuam com as imagens macroscópicas das feridas no presente estudo, sugerindo que o extrato de *Hypericum perforatum* potencializa a reparação tecidual.

Khanzadeh *et al.* (2024) investigaram os efeitos de um gel de quitosana contendo extrato de *Hypericum perforatum* (Erva-de-São-João) na cicatrização de feridas por queimadura em ratos *Wistar*. Nas observações macroscópicas, as análises estatísticas não

demonstraram alterações significativas entre os grupos no 5º dia, no entanto, os grupos tratados com gel de quitosana e extrato a 10% e gel de prata demonstraram diminuição significativa nos dias nove, 14, 17 e 21 em relação aos demais, ainda, nos dias 21, os grupos extrato 10% e gel de quitosana e extrato a 5% demonstraram redução significativa em relação aos demais. Desta forma, os resultados revelaram que terapia combinada de extrato tópico de *Hypericum perforatum* e quitosana podem auxiliar na cicatrização de feridas e diminuir o estresse oxidativo.

Moradi *et al.* (2022) avaliaram um curativo formado por gel de carboximetilcelulose contendo extrato de *Hypericum perforatum*, desenvolvidos por enxertos de ácido metacrílico e acrilamida para avaliar a resistência mecânica e sua capacidade cicatrizante em feridas por queimaduras em ratos *Wistar*. Os resultados deste experimento revelaram que os ratos tratados com gel carregados de *Hypericum perforatum* tiveram suas feridas cicatrizadas mais rapidamente em comparação com o outro grupo nos 10 dias de acompanhamento, sendo que, o grupo tratado obteve as superfícies das feridas rapidamente construídas entre cinco e sete dias, sendo assim, é possível entender que gel contendo material herbal foi capaz de acelerar a cicatrização e reduzir a formação de cicatrizes.

Seyhan (2020) conduziu um estudo em ratos *Sprague-Dawley* para avaliar os efeitos cicatrizantes do óleo de *Hypericum perforatum* e de Curcumina em feridas por queimaduras de segundo grau. Por meio da análise macroscópica através das imagens capturadas dos animais, os intervalos até o 21º dia demonstrou que a qualidade da cicatrização foi superior que o grupo controle, tendo uma cicatrização mais rápida dos animais dos grupos tratados.

Han *et al.* (2017) investigaram os efeitos do óleo de *Hypericum perforatum* 50% e *Nigella sativa* 50% incorporados em creme, na aplicação tópica em feridas cutâneas induzidas em ratos *Wistar* fêmeas. Através da análise macroscópica foi observado que os animais tratados com o creme de *Hypericum perforatum* tiveram menor grau de inflamação e menor volume de exsudato em relação aos animais do grupo controle. Em relação à contração da ferida, os grupos tratados tiveram a cicatrização acelerada significativamente em relação ao grupo controle aos sete e quatorze dias, com isso, foi constatado que o óleo de *Hypericum perforatum* foi capaz de promover ação anti-inflamatória nos animais, além auxiliar e acelerar o fechamento das feridas, melhorando a qualidade da cicatrização.

Karami *et al.* (2016) avaliaram a atividade cicatrizante de uma pomada incorporada com extrato metanólico das flores de *H. perforatum* em feridas excisionais induzidas em ratos *Wistar*. Os resultados das medições das feridas demonstraram que houve uma diminuição significativa no tamanho das feridas dos animais tratados com a pomada de *Hypericum*

perforatum, resultando em maior contração e menor tempo de cura destes animais em relação ao tratamento referência. Tais resultados revelaram que a pomada a base de *Hypericum perforatum* foi capaz de reduzir o tempo de cicatrização e o fechamento da ferida.

Yadollah-Damavandi *et al.* (2015) também investigaram os efeitos do extrato de *Hypericum perforatum* na concentração de 5% e 10% incorporados a um gel de carboximetilcelulose a 2% na cicatrização de feridas cutâneas de espessura total em ratos *Wistar* fêmeas diabéticas. A análise estatística das áreas de fechamento da ferida resultou numa variação de 93,13mm² a 110,54mm², sem diferenças estatísticas entre os grupos, no entanto, a taxa de fechamento das feridas nos grupos tratados com 5% e 10% foram significativamente maiores que os demais. Associado estes achados, ao demais análises foi possível verificar que a *Hypericum perforatum* atenuou a cicatrização das feridas dos animais tratados.

Alnajjar (2025) utilizou um modelo experimental diferente dos modelos convencionais para cicatrização de feridas, no estudo foram utilizados coelhos como modelo para avaliar a cicatrização de feridas circulares por meio dos efeitos terapêuticos do extrato oleoso de *Hypericum perforatum* em solvente de clorofórmio e metanol. Após a análise das medidas das feridas dos animais, não houve diferenças estatísticas entre os animais no intervalo de quatro dias, no entanto, aos sete dias a diminuição das feridas do grupo tratado com *Hypericum perforatum* foram significativas em relação ao controle e aos 14 dias, as diferenças foram altamente significativas, demonstrando que o grupo tratado com *Hypericum perforatum* obteve rapidez no fechamento da ferida. Com isso, baseado nos resultados, o autor descreve que o processo de cicatrização de feridas é mais rápido em defeitos tratados com a *Hypericum perforatum*.

Chatzimisios *et al.* (2023) investigaram o potencial efeito cicatrizante de uma pomada a base de *Hypericum perforatum* por segunda intenção em gatos. Embora as análises macroscópicas não tenham revelado diferenças significativas entre os grupos, o tempo médio para formação inicial de tecido de granulação foi aos 4,25 dias para os animais tratados com a pomada de *Hypericum perforatum*, destacando-se dos demais grupos, além disso, para preenchimento de toda a ferida com tecido de granulação, foi necessário 12,63 dias, também em menor tempo que os demais grupos. Ainda, a perfusão tecidual das feridas tratadas com a pomada de *Hypericum perforatum* apresentou melhor qualidade em relação aos grupos controles. Embora tenham apresentadas características positivas, a pomada com o extrato da planta não foi capaz de acelerar o processo de cicatrização nos gatos.

No presente estudo, foi adotado modelo experimental de cicatrização de feridas cutâneas por segunda intenção em ratos *Wistar* tratados com géis incorporados com diferentes concentrações do extrato da planta *Hypericum perforatum*. Após análise visual dos animais, além das análises estatísticas das mensurações das feridas em diferentes períodos, foi possível inferir que os animais tratados obtiveram uma cicatrização mais rápida que os demais (Tabela 1; Tabela 2), marcadas significativamente no dia 14, além de uma melhor qualidade da cicatrização, marcada por uma melhor presença de tecido de granulação (Figura 1: B3 – B5) e melhor qualidade da cicatriz ao final do 21º dia (Figura 1: D3 – D5), compactuando com os achados dos diferentes autores supracitados.

No que se refere aos primeiros sete dias do processo de cicatrização, marcando a fase inflamatória e o início da fase proliferativa, houve ausência de diferença estatística dos dados das mensurações das feridas. É possível entender que macroscopicamente não houve aceleração da primeira fase, no entanto, quando avaliado os dados do 14º dia (Tabela 1 e Tabela 2), é possível inferir que por meio dos menores diâmetros em GIII e GV na análise macroscópica (Figura 1: C1 – C5), houve maior rapidez na reepitelização das feridas destes animais, possibilitando entender que nestes animais o processo de cicatrização obteve melhor qualidade.

O tecido de granulação é considerado um pré-requisito para a cicatrização da ferida de forma adequada, isto pela taxa elevada de vascularização, além do fornecimento de estratos para as células epiteliais migrarem ao leito e recobrirem as lesões (Seyhan, 2020), por isto, este tecido é caracterizado por sua tonalidade vermelha intensa (Oliveira; Paraguassu; Cunha, 2024). Em geral, a proliferação inicial do tecido de granulação se dá por volta dos três dias após a lesão tecidual (Oliveira; Paraguassu; Cunha, 2024; Berry; Sullins, 2003), tendo sua diminuição por volta de 20 dias (Oliveira; Paraguassu; Cunha, 2024).

Nesse sentido, pela presença exacerbada de tecido de granulação tanto nas descrições macroscópicas evidenciadas neste estudo, quanto nos achados macroscópicos e microscópicos descritos por diversos pesquisadores como Sotirova *et al* (2024), Canpolat, Eroksuz e Rızaoğlu (2021) e Esquisatto *et al.*, (2019), é possível atribuir a formação elevada deste tecido aos efeitos da *Hypericum perforatum*, cuja capacidade de induzir proliferação celular e fibroplasia intensa são descritas na literatura (Altan, *et al.*, 2018; Prisăcaru, *et al.*, 2013), confirmando os achados deste estudo.

O uso de curativos biocompatíveis estão entre os principais biomateriais produzidos para práticas médicas (Garms *et al.*, 2017), devido a aplicabilidade terapêutica destes curativos, a biofuncionalidade e a biocompatibilidade para substituir a pele lesionada (Garms

et al., 2017; Collins; Birkinshaw, 2013). Os polímeros naturais, como biofilmes e hidrogéis estão entre os biomateriais que desempenham as funções desejadas na medicina regenerativa (Palácio *et al.* 2024; Qin *et al.*, 2022). Neste sentido, membranas de celulose bacteriana apresentam-se como uma ótima alternativa para a cicatrização de feridas, estimulando a reepitelização da área lesionada (Coelho, *et al.*, 2020; Yaguishita, 2007).

Neste contexto, foi utilizado um biofilme comercial como curativo nos animais para promoção da proteção da área lesionada, bem como barreira física contra agentes externos, aos sete dias, o desprendimento espontâneo já havia sido observado em todos os animais do estudo, não possibilitando a identificação da eficiência da membrana nestes animais, no entanto, os animais não apresentaram sinais de infecção, nem presença de corpos estranhos nas feridas, características que podem ser atribuídas como proteção do biofilme, pelos menos nos dias iniciais do estudo.

Os géis também estão entre os polímeros utilizados nas práticas médicas devido aos efeitos locais que desempenham e a aplicabilidade do medicamento a pele (Allen; Popovich; Ansel, 2013; Karade, 2012). Além disso, curativos de gel são capazes de reduzir os efeitos de desconforto no local da ferida, mantendo o meio úmido em favorecimento a cicatrização tecidual (Tavares; Silva, 2015) por meio de suas diferentes composições, ou até mesmo utilizados em associações com outros produtos (Corrêa *et al.* 2005).

Relatos na literatura são recorrentes da associação de hidrogéis em associação ao extrato da planta HP (Khanzadeh *et al.*, 2024; Sotirova *et al.*, 2024; Moradi *et al.*, 2022; Yadollah-Damavandi *et al.*, 2015), assim como neste estudo, cuja aplicabilidade do gel foi facilitada, não encontrando intercorrência na administração nos animais, além disso, baseado nas observações macroscópicas, foi possível entender a importância do extrato para estimular o processo cicatricial dos animais tratados e a presença do gel para manter o leito da ferida úmido, como foi descrito acima por outros autores.

Em relação aos efeitos cicatrizantes descritos na literatura atribuídos a planta HP, são devidos aos compostos biologicamente ativos presentes na planta, como a hipeforina, hipericina, isoquercitina, quercetina, rutina, (Altan *et al.*, 2018; Prisăcaru, *et al.*, 2013), cujos efeitos incluem proliferação e migração de células epiteliais, fibroplasia por meio dos fibroblastos para produção de colágeno e angiogênese (Altan *et al.*, 2018; Kyan *et al.*, 2015; Alves *et al.*, 2014; Prisăcaru, *et al.*, 2013). O presente estudo não promoveu a análise de fitoquímica para a identificação dos compostos biologicamente ativos, no entanto, os resultados observados assemelham-se aos descritos na literatura, confirmando a eficiência dos compostos presentes na HP.

Conclusão

Com base nos resultados obtidos por meio das análises macroscópicas, conclui-se que o gel contendo extrato de *Hypericum perforatum* foi eficaz em estimular a proliferação do tecido de granulação e o fechamento das feridas, além de promover uma cicatrização mais rápida nos períodos de 14 e 21 dias. Observou-se ainda uma regeneração tecidual mais organizada, indicando que a formulação representa uma alternativa promissora para o tratamento e reparação de feridas cutâneas.

Referências

- ALLEN, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9º ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ALNAJJAR, M. S. Comparison Between Omental and Hypericum Perforatum Extracts on Healing of Full Thickness Excisional Skin Wounds in Rabbits. **Egyptian Journal of Veterinary Sciences**, v. 56, n. 4, p. 835-842, 2025.
- ALTAN, A. *et al.* The effect of *Hypericum Perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats. **European oral research**, v. 52, n. 3, p. 143-149, 2018.
- ALVES, A. C. S. *et al.* Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, p. 593-606, 2014.
- ASGARPANA, J. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Hypericum perforatum* L. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 6, n.19, p.1387-1394, 2012.
- BARBOZA, L. N. *et al.* Prolonged Diuretic Activity and Calcium-Sparing Effect of *Tropaeolum majus*: Evidence in the Prevention of Osteoporosis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, n. 1, p. 958291, 2014.
- BERRY, I.I.; DOUGLASS, B.; SULLINS, K. E. Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v.64, p. 88-92, 2003.
- CANPOLAT, I.; ERÖKSÜZ, Y. ; RIZAOĞLU, T. Effects on the wound healing process using Ozonated oils (sesame, *Nigella sativa*, *Hypericum perforatum*) in rats. **Turkish Journal of Veterinary Research**, v. 5, n. 1, p. 25-33, 2021.
- CAPELLA, S. O. *et al.* Traumatic skin injuries in small animals: characteristics and treatments. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 2, p. 459-467, 2020.
- CASANOVAS, R.; ORFILA, A. Evidências para el empleo del aceite de rosa mosqueta em heridas y cicatrices cutâneas. **Revista de Fitoterapia**, v. 17, n. 2, p. 133–143, 2017.

CHATZIMISIOS, K. *et al.* Evaluation of the effectiveness of medical-grade honey and Hypericum perforatum ointment on second-intention healing of full-thickness skin wounds in cats. **Animals**, v. 14, n. 1, p. 36, 2023.

COELHO, G. A. *et al.* Os curativos de nanocelulose de pinus e nanocelulose bacteriana são semelhantes no tratamento da queimadura de segundo grau? estudo experimental em ratos. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 33, n. 2, p. e1533, 2020

COLLINS, M. N.; BIRKINSHAW, C. Hyaluronic acid-based scaffolds for tissue engineering - A review. **Carbohydrate polymers**, Barking, v. 92, n. 2, p. 1262-1279, 2013.

CORRÊA, N. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas**, v. 41, n.1, p. 73-78, 2005.

CZAJA, W. *et al.* Microbial cellulose--the natural power to heal wounds. **Biomaterials**, v. 27, n. 2, p. 145–151, 2006.

DE CÁSSIA COSTA, K. *et al.* Avaliação de membrana bioativa enriquecida com extrato vegetal de Stryphnodendron adstringens para tratamento de feridas cutâneas. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 4, p. e1513445428-e1513445428, 2024.

DE OLIVEIRA, C. S. A. ; PARAGUASSU, T. M.; CUNHA, G. N. EFEITO CICATRICIAL DA ARNICA MONTANA EM FERIDAS INDUZIDAS EM RATOS *WISTAR*. **Ciência Animal**, v. 34, n. 3, p. 17 a 32-17 a 32, 2024.

ESQUISATTO, M. A. M. *et al.* LESÕES INCISIONAIS TRATADAS COM HYPERICUM PERFORATUM L. E ELETROESTIMULAÇÃO. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 3, n. 1, p. 47-56, 2019.

ESTEVÃO, L. R. M. *et al.* Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013

FELIPE, R. D.; LESEUX, C. INCIDÊNCIA DE TRATAMENTO DE FERIDAS ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA FAG PELO PROJETO SAMUCAO. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG**, v. 8, n. 1, p. 201-209, 2025.

FIORIO, F. B. *et al.* Photobiomodulation therapy action in wound repair skin induced in aged rats old: time course of biomarkers inflammatory and repair. **Lasers in medical science**, v. 32, p. 1769-1782, 2017.

GARMS, B. C. *et al.* Characterization and microbiological application of ciprofloxacin loaded in natural rubber latex membranes. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2017.

GONÇALVES, M. A. N. B. **Estudo comparativo de processo cicatricial cutâneo em ratos com uso de solução de Papaína a 2% e laser AlGalnP de baixa potência**. Orientador: Kelly Cristiane Ito Yamauchi. 2017. 60 f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2017.

GULEKEN, Z. *et al.* Spectrochemical and biochemical assay comparison study of the healing effect of the Aloe vera and Hypericum perforatum loaded nanofiber dressings on diabetic

wound. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 254, p. 119639, 2021.

HAN, M. C. et al. Effects of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 41, p. 99-105, 2017.

KARADE, P. Formulation and evaluation of celecoxib gel. **Journal of drug delivery and therapeutics**, v. 2, n. 3, 2012.

KARAMI, M. et al. In vivo wound healing activity of a herbal ointment in rat. **Journal of Pharmacognosy**, v. 3, n. 3, p. 9-16, 2016.

KHANZADEH, P. et al. Chitosan Gel Containing *Hypericum perforatum* Extract Inhibiting Effect on Oxidative Stress in Burn Wounds of Rats. **Iranian Journal of Veterinary Surgery**, v. 19, n. 1, p. 55-61, 2024.

KIYAN, S. et al. Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. **Ulus Travma Acil Cerrahi Derg**, v. 21, n. 5, p. 323-336, 2015.

MALACUIAS, T. S. M. Tratamentos não convencionais para o tratamento de feridas. **Revista Contexto & Saúde**, v. 15, n. 29, p. 22-29, 2015.

MARTELLI, A. et al. Microcorrente no processo de cicatrização: revisão de literatura. **Archives of Health Investigation**, v. 5, n. 3, p. 134-139, 2016.

METSAVAHT, L. D. O. Abordagem cirúrgica de cicatrizes. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p.11-20, 2016.

MORADI, M. et al. CMC-based hydrogels loaded with *Hypericum perforatum* nanoemulsion for potential wound dressing applications. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 37, n. 4, p. 316-331, 2022.

MORESKE, D. A. B.; LEITE-MELLO, E. V. S.; BUENO, F. G. Ação cicatrizante de plantas medicinais: um estudo de revisão. **Arquivo de Ciência da Saúde UNIPAR**, v. 22, n. 1, p. 63-69, jan./abr. 2018.

NEMCOVSKY, C. E.; BEITLITUM, I. Combination therapy for reconstructive periodontal treatment in the lower anterior area: clinical evaluation of a case series. **Dentistry Journal**, v. 6, n. 4, p. 50, 2018.

ONG, F. M. P.; RODRIGUES, L. D. Seção de experimentação In: NEVES, S. M. P.; MANCINI-FILHO, J.; MENEZES, E. W. (ed.). **Manual de cuidados e procedimentos com animais de laboratório do biotério de produção e experimentação da FCF-IQ/USP**. São Paulo: FCF-IQ/USP, p. 91-154, 2013

ORČIĆ, D. Z. et al. Antioxidant activity relationship of phenolic compounds in *Hypericum perforatum* L. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 34, p. 34-41, 2011.

PALÁCIO, S. B. et al. Aplicação de curativos de celulose bacteriana na cicatrização de feridas crônicas e complexas: Tendências e perspectivas. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 2, p. e1813244920-e1813244920, 2024.

PEREIRA, R. F. *et al.* Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. **Nanomedicine**, v. 8, n. 4, p. 603-621, 2013.

PIRIZ, M. A. *et al.* 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.

PRISĂCARU, A. I. *et al.* Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. **Romanian Journal of Morphology & Embryology**, v. 54, n. 4, p. 1053–1059, 2013.

QIN, J. *et al.* Recent advances in bioengineered scaffolds for cutaneous wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, n. 1, p. 841583, 2022.

SCHMIDT, T. R. *et al.* Diodo emissor de luz vermelha na cicatrização cutânea: estudo experimental in vitro e in vivo. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 100, n. 1, p. 54-62, 2025.

SEYHAN, N. Evaluation of the healing effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on burn wounds in rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, n. 1, p. 6462956, 2020.

SHRIVASTAVA, M.; DWIVEDI, L. K. Therapeutic potential of *Hypericum perforatum*: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 12, p. 4982-4988, 2015.

SINGH, S.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, v. 35, n. 9, p. 473-477, 2017.

SOTIROVA, Y. *et al.* Tissue regeneration and remodeling in rat models after application of *Hypericum perforatum* L. extract-loaded bigels. **Gels**, v. 10, n. 5, p. 341, 2024.

SOTOCINAL, S. G. *et al.* The rat *grimace* scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. **Molecular pain**, Thousand Oaks, v. 7, n.1, 2011.

SULAEVA, I. *et al.* Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1547–1571, 2015.

TAVARES, W. S.; SILVA, R. S. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Queimaduras**. v. 4, n. 14, 2015.

THEORET, C. Physiology of wound healing. In: THEORET, C; SCHUMACHER, J (Eds.). **Equine wound management**. John Wiley & Sons, 2016. p. 01-13.

VICENTE, J. D. *et al.* Cassava biopolymer polyamide hydrogel accelerates healing of induced skin wounds in rats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 03, p. 889-898, 2019.

WANG, P.H. *et al.* Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 81, n. 2, p. 94-101, 2018.

WÖLFLE, U.; SEELINGER, G.; SCHEMPP, C. M. Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). **Planta Medica**, v. 80, n. 02/03, p. 109-120, 2014.

YADOLLAH-DAMAVANDI, S. *et al.* Topical *Hypericum perforatum* Improves Tissue Regeneration in Full-Thickness Excisional Wounds in Diabetic Rat Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, p. 1-4, 2015.

3. CONCLUSÃO

- 1 Os aspectos histológicos obtidos por meio das análises microscópicas dos modelos experimentais utilizados, permitiram avaliar que o gel em associação com o extrato da *Hypericum perforatum* auxiliou no processo de cicatrização de feridas. Os efeitos observados nas lâminas histológicas revelaram que o extrato da planta promoveu ação anti-inflamatória, além de promover a regeneração tecidual por meio do estímulo dos fibroblastos em desempenhar fibroplasia intensa e melhora na qualidade da síntese de colágeno.
- 2 Das análises macroscópicas visuais foi possível verificar que as biomembranas comerciais utilizadas no estudo serviram de barreira física contra agentes externos, devido a ausência de sinais de infecções ou corpos estranhos nas feridas. As avaliações clínicas dos períodos 7, 14 e 21 dias revelaram que os animais tratados com o gel em associação com o extrato da planta *Hypericum perforatum* promoveram intensa proliferação de tecido de granulação, além de auxiliarem no fechamento das feridas e na melhora da cicatrização. As análises estatísticas demonstraram que aos 14 dias, em ambos os planos avaliados (látero-lateral e crânio-caudal), os animais tratados com o gel e extrato da planta tiveram a menor média das mensurações em relação aos demais grupos, podendo inferir que o extrato foi capaz de acelerar o fechamento das feridas, ainda, quando analisados os dias 21, nos dois planos analisados, ainda que não tenha diferenças estatísticas, por meio das análises macroscópicas foi notável a melhora da qualidade das cicatrizes dos animais tratados com o extrato da *H. perforatum*.

4. ANEXOS

ANEXO I – Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Experimentação Animal (CEPEEA)



UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR
Reconhecida pela Portaria - MEC Nº 1580, DE 09/11/93 - D.O.U. 10/11/93
Mantenedora: Associação Paranaense de Ensino e Cultura - APEC
DIRETORIA EXECUTIVA DE GESTÃO DA PESQUISA E DA PÓS GRADUAÇÃO
COORDENADORIA DE PESQUISA E INICIAÇÃO CIENTÍFICA - COPIC
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEPEEA)

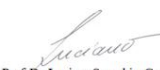


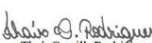
CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO CICATRIZANTE DO EXTRATO DE HYPERICUM PERFORATUM L. SOB LIBERAÇÃO CONTROLADA POR BIOMEMBRANA NATURAL EM FERIDAS CIRÚRGICAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS", protocolo 37004/2020, sob a responsabilidade de RICARDO DE MELO GERMANO, - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº. 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Paranaense - UNIPAR em reunião realizada em 21/11/2019.

We hereby certify that the project "AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO CICATRIZANTE DO EXTRATO DE HYPERICUM PERFORATUM L. SOB LIBERAÇÃO CONTROLADA POR BIOMEMBRANA NATURAL EM FERIDAS CIRÚRGICAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS", protocol n.37004/2020, under the responsibility of RICARDO DE MELO GERMANO - involving production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (with the exception of Man), for scientific or teaching purposes - complies with Law n. 11.794, published on October 8, 2008, by Decree n. 6.899 of July 15, 2009, and with norms published by the Brazilian Council for the Control of Animal Experiments (CONCEA), and approved by the COMMITTEE FOR ETHICS IN THE USE OF ANIMALS (CEUA) of UNIPAR - Universidade Paranaense at the meeting held on 11/21/2019.

UMUARAMA - PR, 26/11/2019.


Prof. Dr. Luciano Seraphim Gasques
Presidente CEPEEA/UNIPAR
Registro Nº: 37004


Thais Camilla Rodrigues
Secretária CEPEEA/UNIPAR



UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR
Reconhecida pela Portaria - MEC Nº 1580, DE 09/11/93 - D.O.U. 10/11/93
Mantenedora: Associação Paranaense de Ensino e Cultura - APEC
DIRETORIA EXECUTIVA DE GESTÃO DA PESQUISA E DA PÓS GRADUAÇÃO
COORDENADORIA DE PESQUISA E INICIAÇÃO CIENTÍFICA - COPIC
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEPEEA)



Vigência do Projeto / Duration of the Project	Fevereiro a Novembro de 2020
Espécie/Linhagem / Species/Pedigree	Rato heterogêneo / Wistar
Nº de animais / N. of animals	90
Peso/Idade / Weight/Age	200-250g / 60 dias
Sexo / Sex	Não Definido / Undefined
Origem / Origin	Biólono