



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO - UFERSA
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – DCS
CURSO DE MEDICINA

TALITA ÉVILI DA SILVA

**PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NA CICATRIZAÇÃO DE
FERIDAS CUTÂNEAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ/RN
2022

TALITA ÉVILI DA SILVA

**PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NA CICATRIZAÇÃO DE
FERIDAS CUTÂNEAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Teresinha Silva de Brito.

MOSSORÓ/RN

2022

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

S586p Silva, Talita Évili da.
PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NA
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA / Talita Évili da Silva. - 2022.
64 f. : il.

Orientadora: Teresinha Silva de Brito.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2022.

1. Ferida. 2. Cicatrização. 3. Plantas
Medicinais. 4. Fitoterápicos. 5. Ensaio clínico.
I. Brito, Teresinha Silva de , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

TALITA ÉVILI DA SILVA

**PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NA CICATRIZAÇÃO DE
FERIDAS CUTÂNEAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à
Universidade Federal Rural do Semi-
Árido como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Medicina.

Defendida em: 22/06/2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 TERESINHA SILVA DE BRITO
Data: 22/12/2023 10:04:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Teresinha Silva de Brito (UFERSA)
Orientadora

Documento assinado digitalmente
 GERLANE MODESTO DA SILVA
Data: 23/12/2023 11:36:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Gerlane Modesto da Silva (UFERSA)
Membro Examinador

Documento assinado digitalmente
 RENATA SOUZA E SILVA
Data: 23/12/2023 18:16:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Renata Sousa Silva (UFC)
Membro Examinador

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas bençãos e pelo consolo nos momentos de sofrimento.

Agradeço à mainha, Telma, pela dádiva da vida, por ser meu porto seguro, pelo estímulo na jornada acadêmica, por todas as vezes em que me deu colo ao longo da vida e pelos chocolates e tortas do Pé de Moleque que dividiu comigo. Não se esqueça: você é uma mãe nota mil.

Agradeço à minha Orientadora, Prof. Dra. Teresinha, pela sabedoria e paciência ao longo deste projeto.

Agradeço à Banca Examinadora por aceitar meu convite e pelas contribuições para o trabalho.

Agradeço aos meus amigos do curso, Clara Maria, Ivan Justo e Vitória Fior, por todo o companheirismo e por fazer a experiência de cursar Medicina em outra cidade ser mais leve e menos solitária. Em especial à Clara pela participação neste trabalho.

Agradeço aos meus amigos de Natal, Augusto, Marcel, Mirella, Renata, Raquel, Lucas e Daniel por estarem sempre presentes mesmo à distância e por fazerem os momentos de férias e volta para casa sempre especiais.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que esse trabalho pudesse ser concluído.

RESUMO

Plantas medicinais e fitoterápicos têm se apresentado como alternativa terapêutica na cicatrização de diversos tipos de feridas, como queimaduras, feridas pós-cirúrgicas e feridas crônicas. Isso ocorre em função da eficácia desses produtos na redução da inflamação, promoção de re-epitelização, angiogênese e no estímulo à produção de elementos da matriz extracelular, sendo que, muitas vezes, uma mesma planta apresenta mais de uma dessas ações. O objetivo deste estudo foi reunir evidências clínicas do uso de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas através de revisão integrativa da literatura. Os estudos foram coletados das bases de dados MEDLINE/PUBMED e LILACS, utilizando como estratégia de busca os termos ((*Wound Healing*) ou (*Inflammation*)) e ((*Medicinal Plants*) ou (*Phytotherapy*)). Os critérios de inclusão foram: artigos primários publicados entre 2011 e 2021; escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; presença dos descritores no título, palavras-chaves e/ou resumo; e abordagem da eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas. Já os critérios de exclusão: artigo completo não disponível; artigos repetidos entre as bases; estudos experimentais não clínicos; intervenções de uso sistêmico; intervenções cuja via de administração não fosse tópica; e substâncias que não se encaixam como fitoterápicos. Assim, 15 estudos foram incluídos na revisão. A maior parte dos estudos incluídos foram do tipo ensaio clínico controlado randomizado. Foi analisada a eficácia clínica de 15 plantas medicinais no tratamento de feridas agudas e crônicas, sendo as mais recorrentes queimaduras de segundo grau, úlceras crônicas e feridas cirúrgicas. Dentre as espécies analisadas, babosa (*Aloe vera*), centela (*Centella asiatica*), beldroega (*Portulaca oleraceae*), hipérico (*Hypericum perforatum*) e mil-folhas (*Achillea millefolium*) foram as plantas medicinais que apresentaram melhor eficácia no tratamento de feridas, melhorando critérios como eritema, edema e tempo de cicatrização. Destaca-se que foi possível reunir evidências da eficácia de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de feridas, contudo ainda é necessário melhorar a qualidade metodológica das pesquisas nessa área.

Palavras chave: Ferida. Cicatrização. Plantas Medicinais. Fitoterápicos. Ensaio clínico.

ABSTRACT

Medicinal plants and herbal medicines have been presented as a therapeutic alternative in the healing of various types of wounds, such as burns, post-surgical wounds and chronic wounds. This is due to the effectiveness of these products in reducing inflammation, promoting re-epithelialization, angiogenesis and stimulating the production of extracellular matrix elements. Moreover, often the same plant has more than one of these actions. Therefore, this study aimed to gather clinical evidence of the use of medicinal plants and herbal medicines in wound healing through an integrative literature review. The studies were collected from the MEDLINE/PUBMED and LILACS databases, using the terms ((Wound Healing) or (Inflammation)) and ((Medicinal Plants) or (Phytotherapy)) as search strategy. Inclusion criteria were: primary articles published between 2011 and 2021; written in Portuguese, English or Spanish; presence of descriptors in the title, keywords and/or abstract; and approach the clinical efficacy of medicinal plants and herbal medicines in wound healing. On the other hand, exclusion criteria: full article not available; repeated articles between bases; non-clinical experimental studies; systemic use interventions; interventions which route of administration was not topical; and substances that do not fit as herbal medicines. Thus, 15 studies were included in the review. Most of the included studies were randomized controlled clinical trials. The clinical efficacy of 15 medicinal plants in the treatment of acute and chronic wounds was analyzed, the most recurrent wound types were second degree burns, chronic ulcers and surgical wounds. Among the analyzed species, *Aloe vera*, *Centella asiatica*, *Portulaca oleraceae*, *Hypericum perforatum* and *Achillea millefolium* showed better efficacy in the treatment of wounds, improving criteria such as erythema, edema and healing time. It is noteworthy that it was possible to gather evidence of the effectiveness of medicinal plants and herbal medicines in the treatment of wounds, however, it is still necessary to improve the methodological quality of research in this area.

Keywords: Wound. Wound Healing. Medicinal Plants. Herbal Medicines. Clinical Trial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática do processo de regeneração e reparação tecidual	16
Figura 2 - Etapas da cicatrização tecidual.....	19
Figura 3 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.....	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Caracterização geral dos estudos clínicos selecionados.....	30
Quadro 2 - Distribuição dos estudos segundo periódico de publicação, fator de impacto e classificação.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A. pichichensis - *Ageratina pichichensis*

A. vera - *Aloe vera*

A. euchroma - *Arnebia euchroma*

A. millefolium - *Achillea millefolium*

AEO – Grupo tratado com a *Arnebia euchroma*

AGE - tratamento com óleo de calêndula isolado

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

bFGF - fator de crescimento fibroblastos básico

C. asiatica – *Centella asiatica*

C - grupo controle

C. officinalis – *Calendula officinalis*

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FDA – Food and Drug Administration

GWA - escore de aparência geral da ferida (General Wound Appearance)

H. perforatum – *Hypericum perforatum*

ITB - índice tornozelo-braquial

KGF - fator de crescimento derivado de queratinócitos

L - terapia a laser isolada

LAGE - terapia a laser associada ao óleo de calêndula

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE/PUBMED - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MSSA - *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

O. europaea – *Olea europaea*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PDGF - FATORES DE CRESCIMENTO NO LOCAL DA FERIDA

PNPMF - POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

PNPIC - POLÍTICA NACIONAL DE PRÁTICAS INTEGRATIVAS E

COMPLEMENTARES

RENAME - RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

RN - RIO GRANDE DO NORTE

SSD – Sulfadiazina de prata

SUS - Sistema Único de Saúde

TGF - FATOR DE TRANSFORMAÇÃO BETA

TNF - FATOR DE NECROSE TUMORAL

VEGF - FATOR DE CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Fitoterapia no brasil	13
2.2	As feridas e o processo de cicatrização.....	15
2.3	Tratamento de feridas.....	19
2.4	Fitoterapia e cicatrização de feridas	22
3	JUSTIFICATIVA.....	25
4	OBJETIVOS.....	26
4.1	Objetivo geral	26
4.2	Objetivos específicos.....	26
5	MÉTODOS.....	27
5.1	Tipo de estudo.....	27
5.2	Elaboração da pergunta norteadora	27
5.3	Busca ou amostragem na literatura	27
5.4	Seleção dos artigos	28
5.5	Extração dos dados	29
5.6	Apresentação e análise dos dados	30
6	RESULTADOS	30
6.1	<i>Aloe vera</i> (Babosa).....	36
6.2	<i>Centella asiatica</i> (Centela, pé-de-cavalo)	37
6.3	<i>Portulaca oleraceae</i> (Beldroega)	38
6.4	<i>Pistacia atlantica</i> subespécie <i>cabulica</i> (pistache selvagem)	38
6.5	<i>Hevea brasiliensis</i> (seringueira).....	39
6.6	<i>Picea abies</i> (abeto).....	39
6.7	<i>Ageratina pichichensis</i>	40
6.8	<i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca, árvore-do-chá).....	40
6.9	<i>Calendula officinalis</i> (calêndula)	41
6.10	<i>Arnebia euchroma</i>	42
6.11	<i>Hypericum perforatum</i> (erva-de-são-jão ou hipérico) e <i>Achillea millefolium</i> (mil-folhas).....	43
6.12	AMERIGEL®	44
7	DISCUSSÃO.....	45
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
	REFERÊNCIAS.....	54

APÊNDICE	64
----------------	----

1 INTRODUÇÃO

Uma ferida ocorre quando há rompimento na estrutura e função da pele, podendo ser causada por mecanismos agudos e crônicos (DOUGHTY e SPARKS, 2016). Elas podem cicatrizar por regeneração ou reparo, dependendo da profundidade dos tecidos acometidos. Para que o processo de cicatrização seja eficiente, é necessário que o paciente esteja em boas condições clínicas e que o leito da ferida esteja otimizado (MORIN e TOMASELLI, 2007). Dessa forma, agentes tópicos e curativos que combatam infecções, promovam um ambiente úmido, quente, livre de detritos e que reduzam a inflamação, fazem parte do arsenal terapêutico para o tratamento de feridas.

O uso de plantas no tratamento de enfermidades é uma prática corriqueira nas mais diversas culturas desde as primeiras civilizações (ZONNER *et al.*, 2022; BROCKE e BARR, 2020). As plantas medicinais são compostas por diferentes substâncias, que podem ser ativas, parcialmente ativas ou inativas (CARMONA e PEREIRA, 2013). Desse modo, diferentemente dos medicamentos alopáticos tradicionais, que, em geral, apresentam um único princípio ativo que justifique suas propriedades farmacológicas, as plantas medicinais podem apresentar várias substâncias ativas que atuam em diferentes alvos farmacológicos, resultando em mais de uma atividade terapêutica (FERREIRA e PINTO, 2010).

Assim, devido à composição das plantas medicinais que, muitas vezes, engloba mais de um composto ativo, acredita-se que estas podem ser bons agentes terapêuticos na cicatrização de feridas, apresentando atividades antimicrobiana, anti-inflamatória e estimulante da migração e proliferação celular (LEITE, 2018; BUDOVSKY, YARMOLINSKY e BEN-SHABAT, 2015).

No entanto, percebe-se que evidências científicas de qualidade para o uso de plantas medicinais ainda são escassas e, mesmo quando há evidências, os profissionais de saúde são resistentes a utilizar-se desse recurso (COLALTO, 2017). Dessa forma, trabalhos que reúnam evidências acerca da eficácia do uso de plantas medicinais são necessários. Portanto, o presente estudo se propõe a avaliar a eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fitoterapia no Brasil

O uso de plantas medicinais para problemas de saúde caracteriza a prática da fitoterapia (BRASIL, 2006b). Dentro da cultura popular, as comunidades utilizam as plantas medicinais principalmente por meio de formulações caseiras (BRAGA; SILVA, 2018). Esse uso, comum à 80% da população mundial, ocorre devido ao baixo custo desse tipo de medicação, à menor incidência de efeitos adversos e à ideia de que “se é natural, não faz mal”, conceito enraizado na prática popular há séculos (NUNES-PINHEIRO *et al.*, 2003; BRASIL, 2006b).

Bruning, Mosegui e Vianna (2012) ressaltam que boa parte da população brasileira que frequenta as Unidades Básicas de Saúde (UBS) faz uso de plantas medicinais, mas desconhece seus potenciais efeitos adversos e até mesmo sua ação terapêutica. Já Fontenele *et al.* (2013) apontam que, mesmo com a inserção de políticas que estimulem a fitoterapia no Brasil, existe uma resistência dos profissionais de saúde a essa prática, o que favorece o uso irracional das plantas medicinais pela população.

Os principais documentos que reforçam a importância da fitoterapia e institucionalizam a prática no Sistema Único de Saúde (SUS) são: A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), criada em 2006, e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), criada no mesmo ano. Essas políticas ressaltam a necessidade de integração do conhecimento popular ao científico, evidenciando a oportunidade de aumento do arsenal terapêutico de diversas doenças e agravos em saúde com as plantas medicinais.

Muitas vezes, as opções terapêuticas tradicionais são de alto custo e/ou difícil acesso, levando os usuários do sistema de saúde a abandonar o tratamento e acompanhamento médico, o que pode resultar em piora das condições de saúde da população (RYAN, 2010). Por outro lado, a PNPMF ressalta que regiões de difícil acesso a tratamentos e com grande índice de pobreza, como a Região Amazônica e o Semi-Árido brasileiro, possuem grande biodiversidade e fácil acesso às plantas medicinais, de forma que tal cenário poderia ser gradualmente alterado, implicando em melhoria das condições de saúde (BRASIL, 2006b).

Além disso, as equipes de saúde também são estimuladas a ofertar oficinas de “manipulação” de plantas medicinais juntamente com a comunidade, o que pode ampliar ainda mais o acesso a essas terapias, uma vez que não são necessários equipamentos sofisticados (FIGUEREDO; GURGEL; JUNIOR, 2014). Porém, para que as ações sugeridas pelas políticas de apoio à fitoterapia sejam de fato

implementadas, a educação médica precisa valorizar também o conhecimento popular, o qual, geralmente, é subestimado (ROSA *et al.*, 2011).

Com o crescimento do uso da fitoterapia, muitas iniciativas para incentivar a comunidade científica a pesquisar mais sobre as ações das plantas medicinais vêm sendo criadas, como a construção das Farmácias Vivas (BRASIL, 2013). Nesse projeto, além de fornecer os produtos fitoterápicos à população e orientações sobre seu uso adequado, profissionais e discentes da área da saúde são estimulados a realizar pesquisas sobre plantas medicinais levando em consideração o uso popular regional (BRASIL, 2013).

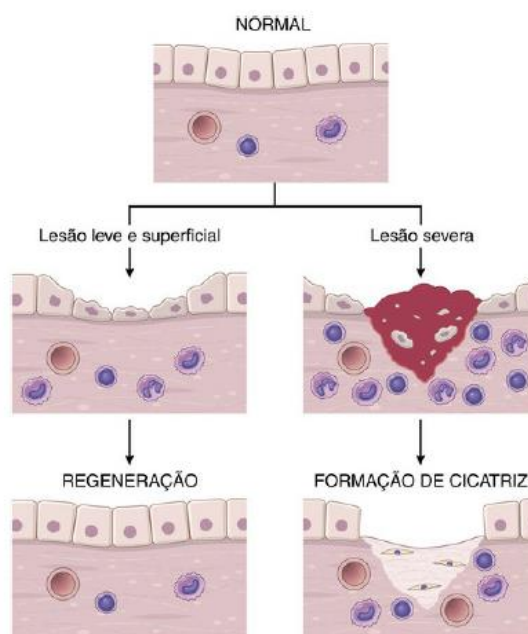
Apesar da necessidade de mais pesquisas sobre as propriedades farmacológicas das diversas plantas medicinais, algumas delas já foram bem caracterizadas em estudos experimentais pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, bem como em estudos clínicos controlados. De fato, desde 2017 houve a inclusão de 12 medicamentos fitoterápicos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), como a *Aloe vera* L. (babosa) e a *Rhamnus purshiana* (cáscara-sagrada) (BRASIL, 2022). Além disso, monografias sobre plantas medicinais foram disponibilizadas no Formulário de Fitoterápicos e Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, visando estimular a prescrição de preparações à base de plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos (BRASIL 2011; 2016; 2018).

2.2 As feridas e o processo de cicatrização

Uma ferida ocorre quando há rompimento da continuidade dos tecidos, ocasionada por uma lesão de natureza traumática de diversas origens (físicas, químicas, mecânicas, entre outras), cirúrgica ou pode ser decorrente de uma afecção clínica (LEITE, 2018). As feridas são denominadas agudas quando resultam de uma perda repentina da estrutura anatômica, como ocorre em traumas ou cirurgias, e cursam pelo processo de cicatrização de forma previsível, resultando em um fechamento completo e duradouro (DOUGHTY e SPARKS, 2016; FRANZ, 2017). Enquanto as feridas crônicas são aquelas cujo processo de cicatrização é prolongado ou não se completa devido a uma desregulação em uma das fases do processo, normalmente a inflamatória, resultando na falha em recuperar a integridade funcional da área lesada (DOUGHTY e SPARKS, 2016, LEONG e PHILLIPS, 2015).

Com relação às feridas cutâneas, elas são aquelas que afetam a integridade da pele, também podendo ser chamadas de feridas abertas (REINKE e SORG, 2012). Podem se recuperar tanto pelos processos de regeneração, quando a lesão é superficial e atinge apenas a epiderme, ou de regeneração e formação de cicatriz, quando a derme e tecidos subjacentes são atingidos (REINKE e SORG, 2012). A regeneração dura até cerca de vinte dias e ocorre pela re-epitelização a partir da proliferação das células epiteliais remanescentes (REINKE e SORG, 2012). Já a formação de cicatriz pode durar de meses a anos e envolve a substituição do tecido lesado por tecido fibroso e se desenvolve em três fases: inflamação, proliferação e maturação (LEONG e PHILLIPS, 2015). Essa comparação pode ser observada na Figura 1.

Figura 1: Representação esquemática do processo de regeneração e cicatrização tecidual.



Fonte: KUMAR, ABBAS e ASTER, 2016.

A fase inflamatória começa imediatamente após a lesão, inicialmente buscando manter a hemostasia através de vasoconstrição local e formação do tampão plaquetário (CHILDS e MURTHY, 2016). A seguir, ocorre a agregação plaquetária, que irá culminar na formação do coágulo contendo fibrina, e na liberação de fatores de crescimento quimiotáticos para neutrófilos, como o fator de crescimento derivado

de plaquetas (PDGF) e o fator de transformação beta (TGF-beta) (REINKE e SORG, 2012).

O coágulo, contendo fibrina, fibronectina, vitronectina e trombospodina, forma uma matriz provisória para aderência de neutrófilos, queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, além de citocinas (REINKE e SORG, 2012). A vasoconstrição inicial gera uma isquemia local e, por isso, é seguida por um período de vasodilatação, que facilita a migração de neutrófilos e pode ser observada como hiperemia (rubor) e edema locais, sinais que, associados à dor, ao calor e à perda de função, são característicos de inflamação (REINKE e SORG, 2012).

Os neutrófilos irão atuar principalmente na fagocitose de microrganismos e tecidos necróticos, limpando a área da ferida. Além disso, produzem um ambiente hostil à proliferação de bactérias utilizando-se de espécies reativas de oxigênio e liberando fatores quimiotáticos pró-inflamatórios, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (REINKE e SORG, 2012; CHILDS e MURTHY, 2016).

Essas células permanecem no local da ferida por cerca de três dias, quando são majoritariamente substituídas por macrófagos, que também irão atuar fagocitando patógenos e tecidos necrosados (REINKE e SORG, 2012). Além disso, os macrófagos irão atuar na diminuição do estado inflamatório, evitando a progressão para uma inflamação patológica, e liberando citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento que darão início à fase proliferativa (REINKE e SORG, 2012; CHILDS e MURTHY, 2016). Ao final da fase inflamatória também é possível detectar a presença de linfócitos que, acredita-se, atuam regulando a atividade dos macrófagos (OLIVEIRA e DIAS, 2013).

A fase proliferativa ocorre entre 5 e 21 dias após a lesão e é marcada pela formação do tecido de granulação, a angiogênese e a re-epitelização. Nessa fase, ocorre a migração de fibroblastos para o local da lesão em resposta aos fatores quimiotáticos liberados pelos macrófagos (CHILDS e MURTHY, 2016). Em resposta a fatores de crescimento no local da ferida, como o PDGF, os fibroblastos se proliferam e produzem colágeno e outros componentes da matriz extracelular, como glicoproteínas e proteoglicanos (CHILDS e MURTHY, 2016). Os fibroblastos também produzem fator de crescimento derivado de queratinócitos (KGF), que estimula a epitelização (CHILDS e MURTHY, 2016).

O processo de epitelização ocorre através da proliferação e migração de queratinócitos a partir das bordas da ferida, além das células da camada basal da

epiderme e as células-tronco dos folículos pilosos e glândulas sudoríparas (REINKE e SORG, 2012; OLIVEIRA e DIAS, 2013). Os neovasos surgem por brotamento a partir de vasos já existentes. Para isso, fatores de crescimento, como fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) e PDGF, ativam as células endoteliais, que secretam enzimas proteolíticas responsáveis pela dissolução da lâmina basal, permitindo a migração e a proliferação celular (REINKE e SORG, 2012).

Assim, o tecido de granulação é caracterizado pela alta celularidade, principalmente fibroblastos, mas também macrófagos e granulócitos; a alta vascularização pelos neovasos formados, o que faz com que a ferida tenha um aspecto avermelhado e possa ser facilmente traumatizada; além da presença de fibras colágenas desorganizadas (REINKE e SORG, 2012). Com a progressão da fase proliferativa, os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, que terão papel essencial na contração da ferida (CHILDS e MURTHY, 2016).

Por fim, a fase de maturação geralmente inicia 21 dias após a lesão e pode durar até cerca de 1 ano. Essa fase é caracterizada pela substituição do tecido de granulação por um tecido cicatricial e pela contração das bordas da ferida (CHILDS e MURTHY, 2016). O tecido cicatricial formado é caracterizado pela acelularidade, avascularização e pela reorganização das fibras colágenas através da substituição do colágeno tipo III, produzido durante a fase proliferativa, por colágeno tipo I (REINKE e SORG, 2012). Ao final dessa fase, tem-se a cicatriz formada e o aumento da força de tensão na área lesada. As características das fases do processo de cicatrização estão esquematicamente representadas na Figura 2.

Figura 2. Etapas da cicatrização tecidual.



Fonte: KUMAR, ABBAS e ASTER, 2016.

2.3 Tratamento de feridas

Para tratar feridas, primeiro deve-se considerar os fatores que afetam a cicatrização. Esses fatores podem ser locais, como a presença de infecção, irradiação do tecido, presença de tecido necrótico e/ou materiais exógenos e baixa perfusão; ou sistêmicos, como a má nutrição, o controle glicêmico inadequado, diabetes, estresse, obesidade, alcoolismo, tabagismo, doenças que comprometam a imunidade como o câncer e o uso de alguns medicamentos, por exemplo, corticosteroides (GUO e DIPIETRO, 2010). Assim, inicialmente, deve-se observar o paciente em sua

integralidade e tentar otimizar seu estado de saúde como um todo, buscando, por exemplo, o controle dos fatores sistêmicos (MORIN e TOMASELLI, 2007).

Além disso, é importante que haja a preparação adequada do leito da ferida, incluindo limpeza e desbridamento de tecido necrótico (MORIN e TOMASELLI, 2007). A esta preparação inicial, deve-se seguir a promoção de um ambiente ótimo para a cicatrização, considerando que este deve ser úmido, limpo e quente (MORIN e TOMASELLI, 2007; LEONG e PHILLIPS, 2015). Com base nessas características e nas características da própria ferida, deve-se escolher a terapêutica mais apropriada, considerando os seguintes princípios: se a ferida está seca, deve-se promover a hidratação; se há produção excessiva de exsudato, deve-se promover absorção; se há tecido necrótico e/ou material exógeno, deve-se promover desbridamento; e, se há infecção, deve-se fazer uso de materiais antibióticos (MORIN e TOMASELLI, 2007).

Com relação à umidade, as terapias procuram manter umidade ou retirar o excesso, como nos casos em que haja produção exacerbada de exsudatos (POWERS *et al.*, 2015). Para isso, a maior parte dos tratamentos envolvem curativos oclusivos (mantém) ou curativos absorventes (retiram). Os curativos oclusivos além da retenção de umidade, também promovem proteção mecânica e a formação de uma barreira contra bactérias, podendo ser biológicos e não-biológicos. Exemplos de curativos oclusivos biológicos são os enxertos (homo e xenoenxerto), o âmnio e os substitutos de pele (LEONG e PHILLIPS, 2015). Já exemplos de não-biológicos são os filmes curativos, os alginatos, os hidrocolóides e os hidrogéis (LEONG e PHILLIPS, 2015). Por sua vez, os curativos absorventes são utilizados para feridas com grande produção de exsudato, como as úlceras de perna, e são exemplos dessa categoria a gaze comum e as espumas (LEONG e PHILLIPS, 2015).

No que se refere ao desbridamento, ele pode ser realizado de maneira cirúrgica, mecânica, biológica, autolítica ou enzimática (POWERS *et al.*, 2015). O desbridamento cirúrgico ocorre pela retirada cirúrgica do material necrótico, o mecânico pode ser realizado utilizando-se gaze com solução salina, o biológico utiliza-se de terapia com larvas e o autolítico atua através da estimulação de enzimas endógenas (por exemplo, proteolíticas, fibrinolíticas) pela interação com curativos ou com mel manuka (POWERS *et al.*, 2015). Já para o desbridamento enzimático, utiliza-se de uma pomada de collagenase, que tem como vantagem promover ação mais rápida que o desbridamento autolítico, ser fácil de usar e poder ser utilizada em feridas

infectadas e em pacientes em uso de anticoagulantes, mas como desvantagens apresenta a probabilidade de causar alergias (POWERS *et al.*, 2015).

No tocante à infecção, deve-se classificar a ferida quanto ao estado de infecção e replicação de microrganismos. Nesse caso, as feridas podem ser: contaminadas, colonizadas, colonizadas criticamente e infectadas (POWERS *et al.*, 2015; GUO e DIPIETRO, 2010). Quando existem microrganismos, mas eles não estão se replicando e não há significância clínica, diz-se que as feridas estão contaminadas, enquanto a colonização acontece quando há replicação de microrganismos, mas não há dano tecidual (POWERS *et al.*, 2015; GUO e DIPIETRO, 2010). Já a colonização crítica ocorre quando começa a haver resposta tecidual à replicação (POWERS *et al.*, 2015; GUO e DIPIETRO, 2010). A infecção pode envolver tecidos vizinhos, como em casos de celulite e erisipela; e infecção sistêmica, que requer medidas terapêuticas mais agressivas (POWERS *et al.*, 2015; GUO e DIPIETRO, 2010). Para feridas contaminadas, pode-se fazer uso de soluções de limpeza, que, apesar de não serem consideradas antissépticas, geralmente contêm surfactante, agentes umectantes, hidratantes e antimicrobianos (MORIN e TOMASELLI, 2007). Já para feridas colonizadas e criticamente colonizadas, pode-se fazer uso de agentes antissépticos e outros agentes antimicrobianos tópicos.

Os antissépticos que podem ser utilizados incluem o ácido acético a 0,5%, que demonstrou ação contra bactérias gram-positivas e negativas; soluções contendo iodo, como iodopovidona, destacando-se o fato de que grandes concentrações podem ser citotóxicas, mas também tem-se iodo em formulações que liberam pequenas concentrações ao longo do tempo, como o cadexômetro de iodo, que inclusive se mostrou eficaz contra algumas cepas resistentes de bactérias, como *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA); e o peróxido de hidrogênio (MORIN e TOMASELLI, 2007; POWERS *et al.*, 2015).

Outros agentes antimicrobianos tópicos disponíveis são compostos contendo prata, que demonstraram eficiência *in vitro* contra bactérias, incluindo MRSA e fungos, como exemplo, tem-se a sulfadiazina de prata, cujo uso é recomendado em feridas infectadas ou com alto risco de infecção por um período de duas semanas e, caso não seja eficaz, deve-se partir para antibioticoterapia sistêmica. Além desses, também pode-se utilizar antibióticos tópicos como a gentamicina, a bacitracina, a neomicina e a polimixina B, além de formulações combinadas (Neosporin®), destacando-se que o uso de gentamicina e neomicina tópicos está relacionado à dermatite por contato; o

gel de metronidazol tópico, que apresenta eficácia contra fungos, bacilos gram-negativos e cocos anaeróbios, além de atuar reduzindo o mau odor em feridas contaminadas; e o mel manuka, que tem ação inibitória contra mais de 50 espécies de bactérias e também pode ser encontrado impregnado curativos (POWERS *et al.*, 2015; MORIN e TOMASELLI, 2007; LEITE, 2018).

Além de manter o equilíbrio da umidade, promover desbridamento e controlar infecção, outro objetivo de tratamento é a estimulação da re-epitelização, aproximando as bordas da ferida. Com esse intuito, destaca-se o agente tópico gel de becaplermina, que é uma proteína produzida por tecnologia do DNA recombinante que atua de forma similar ao PDGF e que tem a aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para tratamento de úlceras no pé diabético (POWERS *et al.*, 2015; NAGAI e EMBIL, 2002).

Dessa forma, pode se dizer que não existe um tratamento único e ideal para todas as feridas, mas sim um tratamento que se adeque à condição de cada ferida e de cada paciente.

2.4 Fitoterapia e cicatrização de feridas

O tratamento de feridas é uma das práticas de saúde mais antigas da civilização humana (POWERS *et al.*, 2015). Entre as diversas técnicas tradicionais empregadas, tem-se o uso de plantas medicinais desde o Antigo Egito, quando o salgueiro era utilizado para reduzir a inflamação, até a Idade Média, com o uso de plantas como mirra e olíbano (BROCKE e BARR, 2020). Considerando as possíveis ações das plantas medicinais no tratamento de feridas, Leite (2018) destaca a ação cicatrizante, a modulação da inflamação e a ação antimicrobiana. Estas ações podem ser atribuídas à presença de polifenóis, terpenos, saponinas, antocianinas e flavonoides (LEITE, 2018).

Em uma revisão sobre plantas medicinais utilizadas no processo de cicatrização, Ramalho *et al.* (2018) destacam que as plantas mais mencionadas para este fim foram a calêndula (*Calendula officinalis*), o barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*), a babosa (*Aloe vera*) e a copaíba (*Copaifera langsdorff*). Dessas, o Memento Fitoterápico traz monografias sobre o uso da calêndula, do barbatimão e da babosa (BRASIL, 2016). Outras plantas que também são mencionadas em estudos

são: maracujá amarelo (*Passiflora edulis*), papaína (extraída do mamoeiro, *Carica papaya*) e a moringa (*Moringa oleífera*) (RAMALHO *et al.* 2018).

Com relação à calêndula, Ramalho *et al.* (2018) trazem que seu uso acelera a cicatrização e reduz a produção de exsudato, também apontam que ela tem ações anti-inflamatórias, re-epitelizadoras e antissépticas. Por sua vez, o Memento Fitoterápico apresenta indicação de utilização das flores da planta para cicatrização de lesões de pele e mucosas, sob as formulações de infusão, tintura, gel e creme ou pomada (BRASIL, 2016).

Além disso, estudos pré-clínicos apontam evidências de ações anti-inflamatória e cicatrizante da planta em relação às feridas, demonstrando que a planta atua na revascularização, aumenta o número de fibroblastos e acelera o processo de cicatrização como um todo, reduzindo a inflamação e contribuindo para a formação de um tecido mais organizado (PATRICK *et al.*, 1996; PARENTE *et al.*, 2011; PAGNANO *et al.*, 2008; MENEZES, 2006).

Acredita-se que o efeito modulador contra a inflamação exacerbada pode ser atribuído aos componentes triterpênicos da calêndula (BRASIL, 2016). Ademais, evidências provenientes de estudos clínicos apontam uma eficácia da calêndula no tratamento de úlceras venosas de perna e no aumento da velocidade de cicatrização em mulheres pós-episiotomia, reduzindo parâmetros inflamatórios como rubor, edema e exsudato (BUZZI, FREITAS e WINTER, 2016; EGH DAMPOUR *et al.*, 2013). Leite (2018) também reforça as ações anti-inflamatórias e antimicrobianas da calêndula.

Quanto à *Aloe vera*, Ramalho *et al.* (2018) trazem que seu uso aumenta a deposição de colágeno; a tensão superficial da área ferida; influencia a síntese de outros componentes da matriz extracelular, como os glicosaminoglicanos; aumenta a produção de novos vasos sanguíneos; e tem ação anti-inflamatória. O Memento Fitoterápico indica a utilização tópica do gel incolor das folhas de *Aloe vera* nas formas de gel e pomada para queimaduras de primeiro e segundo grau e como agente cicatrizante (BRASIL, 2016).

Em estudo *in vivo*, Tarameshloo *et al.* (2012) avaliaram a eficácia do gel de *Aloe vera* na melhora da cicatrização de incisões em ratos, comparado com creme de hormônio tireoidiano e com sulfadiazina de prata, revelando maior re-epitelização e angiogênese no grupo tratado com *Aloe*. Por sua vez, Koga *et al.* (2018) avaliaram a eficácia de um curativo alginato contendo gel de *Aloe vera* em ratos Wistar, resultando em melhora da cicatrização do curativo alginato com gel comparado ao alginato

isolado e à gaze simples, demonstrando efeito modulador inflamatório e aumento da deposição de colágeno tipo I.

Além disso, estudos clínicos demonstram eficácia da babosa na cicatrização de pacientes que foram submetidos a hemorroidectomia aberta, com diminuição da dor pós-operatória; e melhora da cicatrização de queimaduras de segundo grau quando comparada com sulfadiazina de prata (ESHGHI *et al.*, 2010; KHORASANI *et al.*, 2009). Já Leite (2018) aponta estudos em que a *Aloe vera* apresentou ação anti-inflamatória através da inibição da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2).

No que concerne ao uso do barbatimão, tem-se a indicação de utilização da casca do caule com objetivo cicatrizante e anti-inflamatório, podendo ser apresentada como cremes e pomadas cicatrizantes, devendo-se restringir o uso em caso de ferimentos que necessitem de alta vascularização (RAMALHO *et al.*, 2018; BRASIL, 2016). Como ações da planta, Ramalho *et al.* (2018) e Memento Fitoterápico apontam o estímulo à proliferação de queratinócitos, auxiliando no processo de re-epitelização; além da organização das fibras colágenas e da ação anti-inflamatória.

Um estudo clínico também demonstrou a eficácia de pomada contendo fitoxomplexo de barbatimão no tratamento de úlceras de decúbito (MINATEL *et al.*, 2010). Passaretti *et al.* (2016) também trazem a eficácia do uso de diversas espécies conhecidas como barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*, *S. barbadetiman*, *S. polyphyllum* e *S. obovatum*) em estudos experimentais e clínicos na cicatrização de feridas, principalmente na aceleração do processo e na modulação da inflamação.

Além disso, Passaretti *et al.* (2016) apontam que há diferenças entre a concentração de taninos entre as espécies, o que pode justificar efeitos mais rápidos nos estudos que utilizaram *S. polyphyllum* em comparação com os que utilizaram *S. obovatum*. No entanto, Passaretti *et al.* (2016) apontam que os estudos abordados foram realizados com diferentes concentrações e apresentações do produto, demonstrando carência de estudos mais aprofundados que padronizem a utilização dessa planta.

Com relação às outras plantas mencionadas, Ramalho *et al.* (2018) trazem ainda que a copaíba (*Copaifera langsdorff*) é citada em estudo etnofarmacológico como uma das principais espécies utilizadas para o tratamento de feridas, devido suas ações anti-inflamatórias e estimulantes do tecido de granulação. Trata-se de uma árvore de grande porte, encontrada em todo território brasileiro, cujas partes mais

utilizadas com essa finalidade são: as folhas, através da utilização do produto da decocção para o banho; e o óleo resultante do exsudato do tronco.

Leite (2018) cita que o maracujá amarelo é utilizado para cicatrização de feridas e apresenta eficácia em estudos *in vivo*. A papaína é citada por Leite (2018) e Leong e Phillips (2015) como eficaz no desbridamento enzimático de feridas, mas Powers *et al.* (2015) apontam que o uso de formulações contendo papaína tem sido descontinuado.

Já Moura *et al.* (2020), demonstram em estudo experimental a eficácia do gel preparado com extrato de folhas de moringa na cicatrização de incisões cirúrgicas em ratos, através do efeito na deposição e organização do colágeno, além de atividade anti-inflamatória.

Outras plantas apontadas em estudos etnofarmacológicos como utilizadas para cicatrização de feridas foram o pau-ferro (*Caesalpinia ferrea*) e o cajueiro (*Anacardium occidentale* L.). Pereira *et al.* (2016) avaliaram a ação cicatrizante de extrato de cascas do caule de pau-ferro em feridas em ratos, obtendo resultados como diminuição da área da ferida, redução da dor, estímulo à deposição de colágeno e modulação da inflamação com redução de células inflamatórias e mediadores inflamatórios. Por sua vez, em estudo *in vitro*, Ashraf e Rathinasamy (2017) demonstraram que o líquido purificado da castanha do caju auxiliou na proliferação de fibroblastos e apresentou atividade antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, ações consideradas úteis para o tratamento de feridas.

3 JUSTIFICATIVA

Como descrito anteriormente, devido a sua composição, que inclui diversos compostos, ou seja, os fitocomplexos, as plantas medicinais e fitoterápicos costumam apresentar efeitos melhores que compostos isolados (CARMONA e PEREIRA, 2013), podendo representar uma vantagem em relação aos agentes convencionais para cicatrização de feridas. Isso porque o tratamento de feridas depende da otimização do local da ferida e, para isso, deve-se proporcionar umidade, retirar o tecido necrótico e corpos estranhos e prevenir ou combater infecções. Os curativos e agentes tópicos convencionalmente utilizados, em geral, costumam contemplar apenas um desses objetivos, sendo necessária a combinação de tratamentos, enquanto, as plantas medicinais podem apresentar mais de uma ação terapêutica.

Outro ponto importante citado por Ryan (2010) é o de que os avanços no tratamento de feridas estão relacionados a tecnologias que, muitas vezes, não estão disponíveis em comunidades cuja cobertura em saúde é feita majoritariamente pela atenção primária e, por questões de distância ou escassez de recursos, os pacientes não têm acesso aos centros especializados. Ryan (2010) também ressalta que nessas regiões, muitas vezes, são utilizados recursos da medicina tradicional, como as plantas medicinais, para o tratamento de afecções. Contudo, destaca-se a dificuldade de inserção da fitoterapia na prática clínica, sobretudo sob a alegação da falta de comprovação de seus efeitos, evidenciada em parte pela pouca integração entre o saber popular e conhecimento científico.

Portanto, as plantas medicinais se apresentam como um recurso terapêutico acessível, custo-efetivo, com um potencial de efeitos adversos reduzido caso utilizadas racionalmente e capazes de atuar em mais de uma frente do tratamento de feridas. Por isso, estudos que apontem a eficácia do uso de plantas servem de base para a utilização racional e segura desse recurso, já aceito por boa parte da população. Nesse sentido, o presente estudo tem a intenção de reunir evidências clínicas do uso de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas através de revisão integrativa da literatura visando contribuir para inserção da fitoterapia na prática terapêutica baseada em evidências científicas de qualidade.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Reunir evidências científicas sobre a eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os tipos de feridas tratadas com plantas medicinais e fitoterápicos.
- Identificar quais plantas medicinais e fitoterápicos são utilizados para o tratamento de feridas cutâneas.
- Apresentar as comparações entre a eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos e o tratamento farmacológico padrão na cicatrização de feridas

cutâneas.

- Identificar potenciais efeitos adversos associados ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas.
- Classificar os estudos em relação ao nível de evidência dos estudos.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir evidências científicas produzidas a partir de diversas metodologias e pode ser utilizado para aprofundar o conhecimento sobre um determinado tema ou área, para desenvolver teorias e para a aplicação da pesquisa na prática clínica (WHITTERMORE e KNAFL, 2005).

Este estudo utilizou as etapas para construção de uma revisão integrativa propostas por Silva, Souza e Carvalho (2010), as quais são: 1 - elaboração da pergunta norteadora; 2 - busca ou amostragem na literatura; 3 - coleta de dados; 4 - análise crítica dos estudos incluídos; 5 - discussão dos resultados e; 6 - apresentação da revisão integrativa.

5.2 Elaboração da pergunta norteadora

Para a elaboração da pergunta estruturada, foi utilizado o acrônimo PICO (SOUSA *et al.*, 2018; NOBRE, BERNARDO e JATENE, 2003), no qual o P refere-se à população-alvo; o I à intervenção; o C ao comparativo; e o O, do inglês, *outcome*, está relacionado aos resultados e efeitos esperados. Nesse sentido, a pergunta norteadora formulada foi: Em pacientes com feridas cutâneas (P), o uso tópico de plantas medicinais e fitoterápicos (I), comparado com outros métodos de tratamento de feridas, placebo ou a ausência de tratamento (C), apresenta eficácia clínica na melhora da cicatrização (O)?

5.3 Busca ou amostragem na literatura

Para responder à pergunta formulada, foram incluídos artigos disponíveis online nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PUBMED (Medical Literature

Analysys and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Inicialmente, foi realizada uma busca na base de dados MEDLINE/PUBMED para identificar artigos sobre o tema. As palavras da pergunta contidas nos títulos, resumos dos artigos relevantes e os termos índice usados para descrever os artigos foram usados para desenvolver a estratégia de busca completa para MEDLINE/PUBMED, que foi adaptada para base de dados LILACS.

A partir da pergunta formulada e busca inicial, foram definidos os descritores em saúde apropriados para cada base de dados. Para busca no MEDLINE/PUBMED, foram utilizados descritores estabelecidos no Medical Subject Headings (MeSH) na língua inglesa: ((*Wound healing*) OR (*Inflammation*)) AND ((*Plants, Medicinal*) OR (*Phytotherapy*)), bem como termos sinônimos ou termos de entrada (ver Apêndice 1). Para busca na LILACS foram utilizados os respectivos termos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os operadores booleanos OR e AND são conectores utilizados para ligar os termos de interesse da pergunta da pesquisa. Entre termos relacionados e termos sinônimos, utilizou-se o operador OR, com o objetivo de ampliar o número de referências recuperadas, tornando a busca mais sensível. Para termos que precisam estar presentes ao mesmo tempo no artigo em questão, utilizou-se o operador AND.

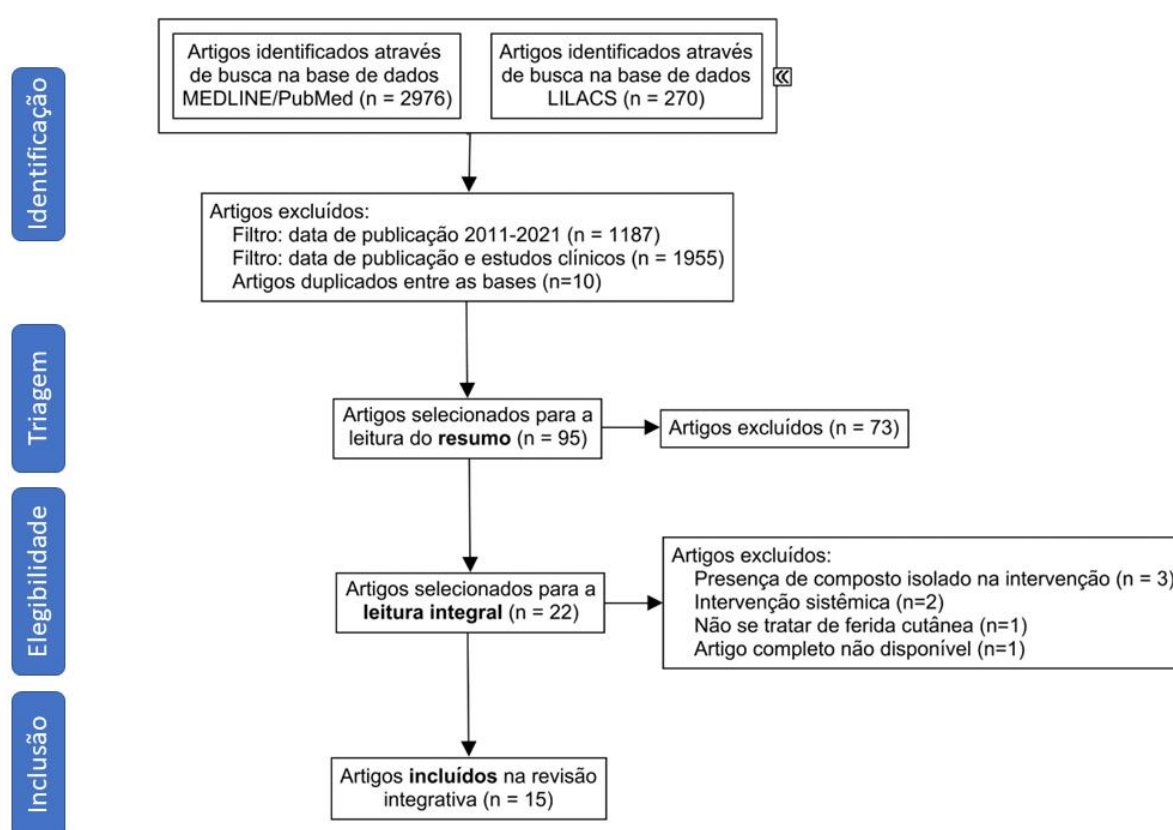
Como critérios de inclusão elencados foram considerados: artigos primários publicados entre 2011 e 2021, escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; presença dos descritores no título, palavras-chaves e/ou resumo; abordagem da eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas. Já como critérios de exclusão: artigo completo não disponível; artigos repetidos entre as bases; estudos experimentais não clínicos; intervenções de uso sistêmico; intervenções cuja via de administração não fosse tópica e substâncias que não se encaixam como fitoterápicos.

5.4 Seleção dos artigos

Após a busca nas bases de dados de acordo com a estratégia proposta, foram encontrados 3246 estudos (2976 na MEDLINE/PubMed e 270 na LILACS), aos quais foram aplicados os filtros de data de publicação (entre 2011 e 2021) e “ensaios clínicos” ou “ensaios clínicos randomizados”. Excluindo-se os artigos após a aplicação

dos filtros e os artigos duplicados, 95 estudos foram selecionados para leitura de resumos. Após essa etapa, 22 estudos foram selecionados para leitura completa e aplicação dos critérios de elegibilidade. Ambas as etapas de leitura foram realizadas por dois revisores de maneira independente, sendo as discordâncias avaliadas por um terceiro revisor. Ao final, 15 artigos foram incluídos na presente revisão. As etapas de seleção descritas podem ser visualizadas na Figura 3, abaixo, que representa o fluxograma PRISMA (PATI e LORUSSO, 2017) do processo:

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: autoria própria (2022).

5.5 Extração dos dados

Os dados foram extraídos dos artigos incluídos após triagem através da ferramenta de extração de dados. A extração foi realizada por uma revisora independente e a conferência foi feita por uma segunda avaliadora, sendo as discordâncias discutidas com uma terceira revisora. Os dados extraídos incluíram:

título do artigo, autores, ano de publicação, local do estudo, periódico, objetivos do estudo, desenho/tipo de estudo, nível de evidência, métodos, população (considerando critérios de inclusão, exclusão, diferenças de grupos e características dos grupos), intervenção, comparador, resultados/desfechos, conclusões, perdas, limitações do estudo e relato de contraindicações ou efeitos colaterais.

5.6 Apresentação e análise dos dados

Os dados extraídos foram apresentados em quadros, de acordo com os objetivos da revisão integrativa. Para apresentar uma visão geral de todas as informações, os dados foram apresentados usando as seguintes estratégias: uma visão numérica básica da quantidade, tipo e distribuição dos estudos incluídos e narrativa síntese e mapeamento dos resultados.

6 RESULTADOS

O presente estudo visou apresentar evidências científicas sobre a eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas, sendo selecionados 15 artigos (14 artigos da MEDLINE/PubMed e um artigo da LILACS) que compõem a presente revisão.

A caracterização dos estudos incluídos encontra-se descrita no Quadro 1. Os artigos foram extraídos majoritariamente da base de dados Medline/Pubmed e analisaram a efetividade clínica de 15 espécies de plantas medicinais em diferentes modelos de feridas, sendo principalmente estudos do tipo ensaio clínico controlado randomizado.

Quadro 1. Caracterização geral dos estudos clínicos selecionados.

Referência	Ano	Tipo de estudo/Nível de evidência (JBI, 2013)	População	Intervenção	Comparador	Objetivos
BURUS APAT, C. <i>et al.</i>	2018	Ensaio clínico controlado randomizado do duplo-cego; 1c	n=12 pacientes, sendo 24 sítios de doação	Gel de <i>Aloe vera</i> a 37,399%	Placebo - AQUAGEL □, (glicerina esterilizada)	Avaliar a eficácia do gel de <i>Aloe vera</i> na cicatrização de uma área de pele de espessura parcial retirada para enxerto.

PANAHI, Y. <i>et al.</i>	2015	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n = 60	Creme contendo <i>Aloe vera</i> e óleo de oliva (<i>Olea europaea</i>)	Creme de fenitoína	Avaliar a eficácia de um creme composto por <i>Aloe Vera</i> e óleo de oliva na cicatrização de feridas crônicas.
SAEIDINIA, A. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico controlado randomizado do duplo-cego; 1.c	n = 75	Centiderm □ - creme contendo <i>Centella asiatica</i> (L.)	Sulfadiazina de prata a 1%	Avaliar a eficácia do Centiderm □ em queimaduras de segundo grau.
NIAZI, A. <i>et al.</i>	2019	Ensaio clínico controlado randomizado do duplo-cego; 1.c	n=86	Creme de beldroega (<i>Portulaca oleracea</i> L.) a 2%	Lanolina	Avaliar o possível efeito protetor da beldroega (<i>Portulaca oleracea</i> L.) em fissuras mamilares.
MOUDI, Z. <i>et al.</i>	2018	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n=147	Vaporização de 15g de oleorresina de <i>Pistacia atlantica</i> subesp. <i>cabulica</i> aquecido em carvão quente	Sem intervenção	Investigar os efeitos da oleorresina de <i>Pistacia atlantica</i> subesp. <i>cabulica</i> na cicatrização e na intensidade da dor de episiotomias em mulheres Baluch primíparas.
DAMKE RINGSUNTORN, W. <i>et al.</i>	2020	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n=30	Gel tópico de <i>Centella asiatica</i> a 0.05% p/p (ECa 233)	Placebo (gel sem Eca233)	Avaliar a eficácia do gel tópico de <i>Centella asiatica</i> a 0.05% p/p (ECa 233) na cicatrização e redução de complicações após terapia a laser em pacientes com cicatrizes de acne atrófica bilaterais.
BARREIRO, K. N. <i>et al.</i>	2014	Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste e pós-teste); 2.d	n=54	AMERIGEL® - Hidrogel contendo extrato de casca de carvalho (Oakin®) (<i>Quercus alba</i>) e extrato de <i>Filipendula ulmaria</i>	-	Demonstrar a eficácia do hidrogel antimicrobiano AMERIGEL® na cicatrização de matricectomias.
FRADE, M. <i>et al.</i>	2012	Ensaio clínico controlado	n=21	Biomembrana vegetal da	Pomada de collagenase e	Avaliar as alterações clínicas e histológicas do reparo tecidual das

		randomizado; 1.c		seringueira <i>Hevea brasiliensis</i>	cloranfenicol (Fibrase®)	úlceras venosas na presença da biomembrana vegetal da seringueira <i>Hevea brasiliensis</i> .
RAHMANI, N. <i>et al.</i>	2014	Estudo clínico controlado quase-experimental duplo-cego; 2.c	n=60	Creme de <i>Aloe vera</i> a 0,5%	Creme placebo	Avaliar os efeitos de um creme contendo 0,5% de suco de <i>Aloe vera</i> em pó no tratamento de fissuras anais crônicas
SIPPONEN, A. <i>et al.</i>	2012	Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste e pós-teste); 2.d	n=23	Pomada de resina de abeto (<i>Picea abies</i>) a 10% (Abilar® 10%)	-	Investigar as taxas de cicatrização, os fatores que contribuem para o atraso na cicatrização de feridas, o custo-benefício e a incidência de reações alérgicas da pomada abeto no tratamento de feridas cirúrgicas complicadas.
ROMERO-CERECERO, O., ZAMILPA, A. e TORTORIELLO, J.	2015	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego; 1.c	n=36	Creme de extrato de hexano-etil acetato de <i>Ageratina pichinchensis</i> a 5%	Sulfadiazina de prata 1%	Avaliar a efetividade e tolerabilidade de um creme a base de extrato de <i>Ageratina pichinchensis</i> a 5% no tratamento tópico de úlceras no pé diabético.
EDMONDSON, M. <i>et al.</i>	2011	Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste e pós-teste); 2.d	n=19	Solução de óleo de melaleuca (<i>Melaleuca alternifolia</i>) e água estéril a 3,3%	-	Avaliar a eficácia de uma solução de óleo de melaleuca em descolonizar MRSA e influenciar na cicatrização de feridas agudas e crônicas de etiologia mista.
HAJHASHEMI, M., <i>et al.</i>	2016	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego; 1.c	n=140	Pomadas de extratos alcóolicos de <i>Hypericum perforatum</i> e <i>Achillea millefolium</i>	- Pomada de vaselina - Sem intervenção	Avaliar a eficácia de pomadas de <i>Achillea millefolium</i> e <i>Hypericum perforatum</i> na cicatrização de episiotomias em mulheres primíparas.
CARVALHO, A.	2016	Ensaio clínico controlado randomizado	n=32	Terapia a laser de baixa intensidade	-Terapia a laser de baixa intensidade	Avaliar os efeitos da terapia a laser de baixa intensidade isolada ou associada

F. M. <i>et al.</i>		do; 1.c		associada à óleo de <i>Calendula officinalis</i>	isolada; - Óleo de calêndula isolada; - Sem intervenção	com óleo de <i>Calendula officinalis</i> no tratamento de úlceras de pé diabético.
NASIRI, E. <i>et al.</i>	2016	Ensaio clínico controlado randomizado do monocego; 1.c	n=49	Pomada de <i>Arnebia euchroma</i> a 10%	Pomada de sulfadiazina de prata a 1%	Avaliar os efeitos cicatrizantes da pomada de <i>Arnebia euchroma</i> em pacientes com queimaduras de segundo grau.

Legenda: 1c: Ensaio clínico controlado randomizado; 2c: Estudo controlado quase experimental (não randomizado); 2d: Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste/pós-teste)

Os estudos incluídos na revisão avaliaram as seguintes plantas medicinais ou preparações à base de plantas medicinais: *Aloe vera* (L.) Burm. f., sozinha ou em combinação com o óleo de oliva (*Olea europaea* L.); *Centella asiatica* (L.) Urban., sozinha, em combinação com terapia a laser ou na preparação comercial Centiderm[®]; *Portulaca oleracea* L.; *Pistacia atlantica* Desf. subespécie *cabulica*; *Quercus alba* L. em combinação com a *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.; *Hevea brasiliensis*; *Ageratina pichinchensis* (Kunth) R.M. King & H. Rob.; *Melaleuca alternifolia* Cheel; *Hypericum perforatum* L.; *Achillea millefolium* L.; *Arnebia euchroma*; e a pomada Abilar[®] 10%, sendo uma preparação contendo resina da *Picea abies* L. a 10%.

Em relação aos países onde os estudos foram realizados, percebe-se que a maioria dos estudos foram realizados no Irã, sendo sete dos quinze estudos realizados nesse país. Dos demais estudos, dois foram realizados no Brasil, dois na Tailândia, um na Austrália, um nos Estados Unidos, um na Finlândia e um no México.

O número de participantes dos estudos variou de 12 a 147, totalizando 850 voluntários, sendo a mediana de 49 participantes. Com relação às perdas, variaram de nenhuma até 26 participantes, sendo a mediana de 5,5. Vale destacar que dos quinze estudos incluídos na presente revisão, cinco não tiveram nenhuma perda; e o trabalho de Edmondson *et al.* (2011) teve uma perda significativa, já que dos 19 participantes que iniciaram o estudo, apenas 2 concluíram; outro ensaio (CARVALHO *et al.*, 2016) não apontou se houve perdas.

No que diz respeito ao tipo das feridas tratadas, oito (53,33%) estudos abordaram o tratamento apenas de feridas agudas, sendo estas: feridas por retirada de enxerto de pele (BURUSAPAT *et al.*, 2018), queimaduras de segundo grau (NASIRI

et al., 2016; SAEIDINIA *et al.*, 2017), fissuras mamilares (NIAZI *et al.*, 2019), episiotomias (MOUDI *et al.*, 2018; HAJHASHEMI *et al.*, 2016), cicatrização após terapia a laser para acne atrófica (DAMKERNGSUNTORN *et al.*, 2020) e matricectomias (BARREIRO *et al.*, 2014).

Por sua vez, as feridas crônicas foram abordadas em seis (40%) estudos, que avaliaram: feridas cirúrgicas complicadas (SIPPONEN *et al.*, 2012); úlceras venosas (FRADE *et al.*, 2012); úlceras de pé diabético (ROMERO-CERECERO, ZAMILPA e TORTORIELLO, 2015; CARVALHO, *et al.*, 2016); fissuras anais (RAHMANI *et al.*, 2014); um dos artigos englobava feridas crônicas de etiologias variadas, as quais eram úlceras por pressão, úlceras de pé diabético e úlceras venosas (PANAHI *et al.*, 2015). Além disso, um (6,67%) dos estudos abordou feridas agudas e crônicas de etiologia mista (EDMONDSON *et al.*, 2011).

A maioria dos estudos utilizou como método de avaliação da eficácia das plantas medicinais a avaliação clínica por profissionais especialistas (SAEIDINIA *et al.*, 2017; NIAZI *et al.*, 2019; RAHMANI *et al.*, 2014; HAJHASHEMI *et al.*, 2016; CARVALHO *et al.*, 2016; NASIRI *et al.*, 2016; BARREIRO *et al.*, 2014; SIPPONEN *et al.*, 2012; FRADE *et al.*, 2012; NIAZI *et al.*, 2019; PANAHI *et al.*, 2015; e MOUDI *et al.*, 2018). Nessas avaliações, foram analisados critérios como: eritema, edema, equimose, aparência da ferida, existência de secreção, tipo de secreção, necrose, bordas e presença de sinais clínicos de infecção. Alguns trabalhos, utilizaram instrumentos de avaliação validados para determinados tipos de feridas para analisar os critérios clínicos (SAEIDINIA *et al.*, 2017; NIAZI *et al.*, 2019; PANAHI *et al.*, 2015; e MOUDI *et al.*, 2018).

Além da avaliação clínica, outro parâmetro muito utilizado para avaliar a eficácia clínica das plantas medicinais foi a medição da área da ferida, feita clinicamente (FRADE *et al.*, 2012; SIPPONEN *et al.*, 2012; ROMERO-CERECERO, ZAMILPA e TORTORIELLO, 2015; PANAHI *et al.*, 2015; e NASIRI *et al.*, 2016) ou através de softwares de análise de fotografias (BARREIRO *et al.*, 2014; EDMONDSON *et al.*, 2011; e CARVALHO *et al.*, 2016). Ademais, um dos trabalhos realizou análise histológica de biópsia das feridas (FRADE *et al.*, 2012) e um dos trabalhos utilizou *softwares* para avaliação de eritema, melanina, textura e parâmetros biofísicos da pele (DAMKERNGSUNTORN *et al.*, 2020).

Com relação aos efeitos adversos, estes estiveram presentes em quatro (26,67%) dos estudos incluídos. Nove (60%) estudos apontaram que não houveram

efeitos adversos (BURUSAPAT *et al.*, 2018; PANAHI *et al.*, 2015; NIAZI *et al.*, 2019; MOUDI *et al.*, 2018; BARREIRO *et al.*, 2014; FRADE *et al.*, 2012; RAHMANI *et al.*, 2014; SIPPONEN *et al.*, 2012; e ROMERO-CERECERO, ZAMILPA e TORTORIELLO, 2015) e dois (13,33%) não informaram se houveram ou não efeitos adversos (HAJHASHEMI *et al.*, 2016; CARVALHO *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos relatados foram: infecção em quatro pacientes tratados com o comparador (sulfadiazina de prata a 1%) no estudo de Saeidinia *et al.* (2017); ressecamento da pele em dois participantes com o uso do gel de *Centella asiatica* (DAMKERNGSUNTORN *et al.*, 2020); um participante relatou dor ao utilizar a solução do óleo de *Melaleuca alternifolia*, sendo que este efeito o levou a abandonar o estudo (EDMONDSON *et al.*, 2011); e dor, queimação e coceira na troca do curativo tanto nos pacientes tratados com a *Arnebia euchroma* quanto nos pacientes tratados com a sulfadiazina de prata no estudo de Nasiri *et al.* (2016).

Dentre as publicações selecionadas para presente revisão, cinco (33,33%) eram provenientes de periódicos relacionados à área da medicina, sete (46,67%) à área da enfermagem, dois (13,33%) eram relacionados à saúde coletiva e um (6,67%) à área da educação física. O Quadro 2 apresenta listados os periódicos, os fatores de impacto e sua classificação de acordo com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES (Qualis Capes vigente 2013-2016).

Quadro 2. Distribuição dos estudos segundo periódico de publicação, fator de impacto e classificação.

Estudo(s)	Periódico	Fator de impacto	Qualis
BURUSAPAT, C. <i>et al.</i> , 2018	Plastic and Reconstructive Surgery	4,763	A2
PANAHI, Y. <i>et al.</i> , 2015	Journal of Wound Care	2,63	A1
SAEIDINIA, A. <i>et al.</i> , 2017	Medicine (Baltimore)	1,889	A2
NIAZI, A. <i>et al.</i> , 2019	Complementary Therapies in Medicine	2,446	A2
MOUDI, Z. <i>et al.</i> , 2018 e NASIRI, E. <i>et al.</i> , 2016	Journal of Ethnopharmacology	4,360	A2
DAMKERNGSUNTOR	The Journal of Alternative and	2,582	B1

N, W. <i>et al.</i> , 2020	Complementary Medicine		
BARREIRO <i>et al.</i> , 2014	Journal of the American Podiatric Medical Association	0,675	B1
FRADE, M. <i>et al.</i> , 2012	Anais Brasileiros de Dermatologia	1,896	B1
RAHMANI, N. <i>et al.</i> , 2014	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	3,507	B1
SIPPONEN, A. <i>et al.</i> , 2012	International Journal of Dermatology	2,736	A2
ROMERO-CERECERO, O., ZAMILPA, A. e TORTORIELLO, J., 2015	Planta Medica - Journal of Medicinal Plant and Natural Product Research	3,352	B1
EDMONDSON, M. <i>et al.</i> , 2011	International Wound Journal	3,315	B1
HAJHASHEMI, M., <i>et al.</i> , 2016	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	2,398	B1
CARVALHO, A. F. M. <i>et al.</i> , 2016	Revista da Escola de Enfermagem da USP	0,792	A2

Fonte: autoria própria (2022).

Nos tópicos a seguir, são apresentados os principais resultados encontrados nos artigos selecionados de acordo com as plantas investigadas.

6.1 *Aloe vera* (Babosa)

Três artigos avaliaram o efeito da *Aloe vera*, conhecida popularmente como babosa, no tratamento de feridas, dois de maneira isolada (BURUSAPAT *et al.*, 2018 e RAHMANI *et al.*, 2014) e um em associação ao óleo de oliva (PANAHI *et al.*, 2015).

Burusapat *et al.* (2018) analisaram os efeitos de um gel de *Aloe vera* a 87,399% na cicatrização de áreas de pele retiradas para enxerto comparado ao placebo, demonstrando que o tratamento foi eficaz em reduzir o tempo médio de cicatrização das feridas ($11,5 \pm 1,45$ dias para o grupo intervenção vs. $13,67 \pm 1,61$ dias para o grupo placebo, $p < 0,001$), mas não reduziu significativamente a dor.

Já o estudo de Rahmani *et al.* (2014), analisou uma preparação em formato de creme contendo 0,5% de suco de *Aloe vera* em pó comparando com creme placebo no tratamento de fissuras anais crônicas, obtendo como resultado que o creme de

Aloe vera, comparado ao momento antes do tratamento e ao placebo, reduziu significativamente a dor ao defecar ($p < 0,0001$), aumentou a cicatrização, melhorou o grau de severidade da ferida ($p < 0,0001$), além de reduzir sinais de hemorragia ao defecar ($p < 0,0001$). Além disso, Rahmani *et al.* (2014) apontam que os pacientes alocados no grupo placebo precisaram ser retirados do estudo na terceira semana para realização de esfínterectomia ou fissurectomia devido à não redução da dor comparado com o momento antes do tratamento, enquanto no grupo intervenção, além da redução significativa da dor, na quinta e sexta semana de análise, os pacientes sequer apresentaram sinais de dor ao defecar.

Por sua vez, o trabalho de Panahi *et al.* (2015) analisou a eficácia de um creme de babosa associada ao óleo de oliva, *Olea europaea*, (proporção em peso 3:2) no tratamento de feridas crônicas. Foi encontrado que, em comparação ao estágio inicial, após o tratamento, a associação reduziu significativamente ($p < 0,001$) o tamanho, a profundidade e as bordas da ferida, o edema tecidual periférico, a quantidade de tecido necrótico e a quantidade de exsudato. Além disso, a intervenção melhorou ($p < 0,001$) o tipo de tecido necrótico, o tipo de exsudato e a coloração dos arredores da ferida.

6.2 *Centella asiatica* (Centela, pé-de-cavalo)

A eficácia da *Centella asiatica*, popularmente chamada de centela ou pé-de-cavalo, foi avaliada em dois dos ensaios clínicos incluídos na revisão. Damkerngsuntorn *et al.* (2020) avaliaram a eficácia de um gel de extrato de centela a 0,05% comparado com gel placebo na cicatrização após recapeamento da pele com laser em pacientes com acne atrófica. O estudo demonstrou que a medida do índice de eritema medido pelo dispositivo Antera 3D® no lado tratado com o gel de centela foi significativamente menor que o eritema medido inicialmente após o procedimento já no sétimo dia de tratamento, enquanto no lado no qual era aplicado o placebo, esse índice só reduziu no vigésimo oitavo dia. Sendo que durante todo o seguimento a diferença média desse índice foi significativamente menor no lado tratado com a centela em relação ao placebo ($p = 0,046$). Porém, em relação ao índice de melanina e ao índice de textura da pele, não houve diferença significativa ($p = 0,93$ e $p = 0,09$, respectivamente), também não houve diferença com relação a aspectos subjetivos de irritação da pele como coceira, queimação, ressecamento e dor, reportados pelos

participantes.

Por outro lado, Saeidinia *et al.* (2017) estudaram os efeitos de uma formulação comercial contendo *Centella asiatica* (Centiderm®) comparado à terapia convencional com sulfadiazina de prata a 1% no tratamento de queimaduras de segundo grau, obtendo como resultado que houve diferença significativa entre o grupo tratado com a preparação de centela e o grupo tratado com sulfadiazina nos quesitos objetivos (elasticidade, pigmentação, altura, vascularização da ferida e escala visual analógica, todos com $p=0,001$ no décimo quarto dia de tratamento), nos critérios subjetivos (ressecamento, prurido e irritação, com $p=0,002$, $p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente, no décimo quarto dia de tratamento), no tempo de re-epitelização (sendo 6,9 dias menor no grupo Centiderm®, $p=0,001$) e no tempo de cicatrização total ($p=0,001$).

6.3 *Portulaca oleraceae* (Beldroega)

A *Portulaca oleraceae*, conhecida como beldroega, foi abordada em um dos artigos incluídos. Niazi *et al.* (2019) analisaram os efeitos de um creme de beldroega a 2% no tratamento durante sete dias de fissuras mamilares em lactantes comparado ao tratamento com lanolina. Avaliando as feridas um dia antes do início do tratamento, no terceiro dia de tratamento e um dia após o tratamento (oitavo dia), os pesquisadores obtiveram como resultado que o creme de beldroega acelerou a cicatrização de fissuras mamilares quando comparado ao tratamento padrão com lanolina ($p<0,001$ no terceiro e no oitavo dia).

6.4 *Pistacia atlantica* subespécie *cabulica* (pistache selvagem)

Um dos ensaios clínicos estudou os efeitos da oleorresina da subespécie *cabulica* da *Pistacia atlantica* (MOUDI *et al.*, 2018). Em seu estudo, Moudi *et al.* (2018) avaliaram os efeitos da vaporização de 15g da oleorresina da *Pistacia atlantica* aquecidos em carvão quente na cicatrização e alívio da dor de episiotomias em 147 mulheres primíparas, comparando a intervenção à realização apenas dos cuidados para episiotomia preconizados pelo ministério da saúde iraniano.

Apesar de o estudo apontar que a vaporização da resina de pistache selvagem aumentou as taxas de cicatrização e proporcionou maior alívio da dor das episiotomias nas mulheres do grupo intervenção, não houve diferença estatisticamente significativa

entre os grupos ($p=0,23$ e $p=0,45$, para taxa de cicatrização e dor no dia 10, respectivamente). Além disso, deve ser considerado que antes do tratamento, havia diferença estatística significativa na média de largura perineal ($p=0,02$) e profundidade ($p=0,001$) das episiotomias entre os grupos avaliados, sendo as maiores incisões realizadas no grupo controle.

6.5 *Hevea brasiliensis* (seringueira)

Um dos artigos incluídos estudou a eficácia de uma biomembrana vegetal produzida a partir do látex natural da seringueira *Hevea brasiliensis* (FRADE *et al.*, 2012). Comparando a ação da biomembrana vegetal (BMV) com a pomada de cloranfenicol Fibrase® em úlceras venosas de perna, Frade *et al.* (2012) obtiveram como resultado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao Índice de Cura de Úlceras (UHI) no trigésimo dia de tratamento ($p=0,39$). Também não houve diferença estatisticamente significativa na análise clínico-fotográfica semi-quantitativa com relação às variáveis tecido de granulação e re-epitelização no trigésimo dia, mas houve diferença com relação à variável fibrina ($p=0,013$), demonstrando uma melhor qualidade da cicatrização no grupo intervenção.

Associada a isso, o estudo realizou uma análise histológica semi-quantitativa do antes e após tratamento das feridas em ambos os grupos, demonstrando que o tratamento com BMV apresentou uma tendência à regressão em termos de necrose e inflamação e progressão em termos de angiogênese quando comparada com o grupo controle. Outro ponto importante apontado pelos pesquisadores foi que os pacientes no grupo da biomembrana consideraram o tratamento mais conveniente que os do grupo Fibrase®, devido à troca do curativo ser realizada a cada 2 dias e não ser dolorosa.

6.6 *Picea abies* (abeto)

A eficácia da resina da *Picea abies* foi avaliada por um dos estudos incluídos. Sipponen *et al* (2012) avaliaram a eficácia de uma preparação comercial em forma de pomada de resina de abeto a 10% (Abilar® 10%) na cicatrização de feridas cirúrgicas complicadas. Os pesquisadores obtiveram como resultado que todos os pacientes tratados tiveram suas feridas cicatrizadas (23/23 pacientes), o tempo médio para cicatrização foi de 43 ± 24 dias (indo de dez a 87 dias, com mediana de 41 dias), sendo

que as variáveis que significativamente afetaram a cicatrização de feridas foram imobilização ($p=0,001$), tamanho da ferida (comprimento e profundidade, $p=0,016$ e $p=0,002$, respectivamente) e uso de corticosteroides ou outros imunossupressores ($p=0,004$).

Além disso, avaliaram que o custo médio para tratamento dessas feridas considerando o tempo médio de tratamento (43 dias) e a área média de ferida no início do estudo (424mm^2), foi de 45 ± 24 euros (indo de 22 a 102 euros) por paciente, sendo custo diário médio de $1,2\pm 0,5$ euros, sendo considerado um tratamento custo-efetivo favorável.

6.7 *Ageratina pichichensis*

Romero-Cerecero, Zamilpa e Tortoriello (2015) avaliaram a efetividade e a tolerabilidade de um creme a base de *A. pichichensis* a 5% no tratamento de úlceras de pé diabético comparando com o tratamento padrão com sulfadiazina de prata. O tratamento com *A. pichichensis* obteve eficácia ligeiramente maior que o grupo com tratamento padrão na melhora da cicatrização de feridas, considerando que na oitava semana de tratamento, o grupo experimental mostrou maior redução do tamanho da ferida que o grupo padrão, mas sem diferença estatística ($p=0,105$). Na vigésima semana, $96,95\pm 1,38\%$ e $96\pm 1,8\%$ das feridas do grupo experimental e do grupo padrão estavam fechadas, respectivamente, também sem diferença estatística ($p=0,236$). Além disso, o tempo médio para a cicatrização das úlceras foi de $65,47\pm 47,08$ dias no grupo da *A. pichichensis* e $77,46\pm 50,8$ dias no grupo da sulfadiazina, sem diferença estatística significativa ($p=0,509$).

6.8 *Melaleuca alternifolia* (melaleuca, árvore-do-chá)

Edmondson *et al.* (2011) avaliaram a atividade de uma solução de óleo de melaleuca a 3,3% na descolonização de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) e na melhora da cicatrização de feridas agudas e crônicas.

Nesse estudo, a hipótese de que o óleo de melaleuca pode ser efetivo em descolonizar 20% dos participantes não pode ser aceita ou refutada devido ao fato de a amostra de participantes desejada (14) não ter sido alcançada, isso porque dos 19 participantes inscritos no estudo, sete não tiveram a colonização por MRSA confirmada no *swab* inicial. Além disso, um dos participantes precisou iniciar o uso de

antibióticos antes de começar o tratamento com a planta. Dessa forma, onze pacientes receberam pelo menos uma aplicação da solução de óleo de melaleuca. Ao longo do estudo, mais nove participantes foram retirados do estudo (seis por precisarem de antibióticos, um por hospitalização, um por morte não relacionada ao tratamento e um por relatar um efeito adverso, dor), porém seus dados foram avaliados até o momento antes da saída.

Dos onze participantes cujos dados foram avaliados, todos permaneciam com *swab* positivo para MRSA ao final do estudo. Mudanças observadas nas culturas que chamaram atenção foram: 1 - o desaparecimento de *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina (MSSA) e de coliformes na quarta semana em um paciente; 2 – o surgimento, na quarta semana, de coliformes em dois participantes cujos *swabs* iniciais não detectaram coliformes, um com *Citobacter sp.* e outro com uma mistura de coliformes; e 3 - o crescimento de bacilos gram-positivos, identificados como *Corynebacteria*, bactérias comensais da flora da pele, no *swab* final de um dos pacientes, o que foi considerado como possível indicativo do *status* de cicatrização da úlcera, a qual havia reduzido 48% durante o tratamento de doze semanas.

Ademais, os pesquisadores obtiveram como resultado que oito (66,7%) dos doze participantes cujas feridas foram medidas inicialmente, tiveram redução da área da úlcera de acordo com os dados do *software* de planimetria, sendo considerado que a solução de óleo de melaleuca favoreceu a cicatrização das feridas, mesmo não tendo sido capaz de descolonizar MRSA.

6.9 *Calendula officinalis* (calêndula)

A eficácia da *Calendula officinalis*, conhecida popularmente como calêndula, foi avaliada no estudo de Carvalho *et al.* (2016), que avaliaram a eficácia da terapia a laser de baixa intensidade isolada e associada ao óleo de calêndula no reparo de úlceras de pé diabético. Os pesquisadores avaliaram quatro grupos, um da terapia a laser isolada (L), um do tratamento com óleo de calêndula isolado (AGE), um da terapia a laser associada ao óleo de calêndula (LAGE) e um grupo controle (C), com relação à dor, área da úlcera, índice tornozelo-braquial (ITB) e calibre da artéria tibial posterior.

Como resultados foi encontrado que: na análise intragrupos, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao calibre da artéria tibial posterior

e ao ITB. Houve redução significativa da dor para os grupos L ($p<0,001$) e LAGE ($p<0,001$); a área da lesão apresentou redução significativa nos grupos LAGE ($p=0,0032$) e L ($p=0,0428$) e significância contrária (aumento) para o grupo C ($p=0,0145$). A Terapia a Laser de Baixa Intensidade, realizada tanto isoladamente quanto associada ao óleo de *Calendula officinalis*, foi eficaz no alívio da dor e na aceleração do processo de reparo tecidual do pé diabético.

6.10 *Arnebia euchroma*

A *Arnebia euchroma* foi estudada em um dos artigos incluídos nesta revisão. Nasiri *et al.* (2016) estudaram os efeitos de uma pomada de *A. euchroma* a 10% (grupo AEO) comparada com a sulfadiazina de prata a 1% (grupo SSD) em pacientes com queimaduras de segundo grau.

Como resultados foi encontrado que não houve diferença significativa no tamanho da área da queimadura entre os grupos no primeiro, terceiro e quinto dias de tratamento ($p=0,408$, $p=0,934$ e $p=0,086$, respectivamente), mas houve diferença a partir do sétimo dia de avaliação ($p<0,05$). Porém no último dia de análise (trigésimo dia), os grupos não apresentaram diferença ($p=0,157$). Com relação ao tempo de re-epitelização, este variou de sete a vinte e nove dias no grupo da *A. euchroma* e de oito a trinta e seis dias no grupo SSD, sendo que o tempo médio foi menor no grupo AEO por mais de 3,6 dias ($p<0,001$).

Já em relação à qualidade da cicatrização, avaliada cegamente por médico emergencista especialista em queimaduras, foi de que, apenas na primeira análise, a cicatrização era semelhante entre os grupos (97,8% das feridas) e ligeiramente melhor no grupo AEO (2,2%). Nas outras quatro análises, progressivamente, a cicatrização foi considerada melhor no grupo AEO (no quinto dia de avaliação: 52,2% cicatrizando melhor no AEO, 10% no SSD e 37,5% cicatrizando igualmente; no décimo dia de avaliação: 72,2% cicatrizando melhor no AEO, 5,6% no SSD, 22,2% cicatrizando igualmente; no décimo quinto dia de avaliação: 80% cicatrizando melhor no AEO, 10% no SSD, 10% cicatrizando igualmente; e no vigésimo quinto dia de avaliação: 100% cicatrizando melhor no AEO).

Em relação ao escore de aparência geral da ferida, o tratamento com AEO apresentou melhores resultados no sétimo dia, no décimo dia e nos dias seguintes ($p<0,001$) em comparação com o grupo SSD. Já em relação às variáveis dor,

queimação, calor e coceira, os resultados foram que houve mais dor e queimação no grupo SSD, mais calor no grupo AEO (atribuído à atividade estimulante da fase inflamatória de cicatrização pela planta) e a coceira foi semelhante entre os grupos. Por fim, a média de satisfação com o tratamento relacionada à área tratada com AEO foi de $7,2 \pm 1,8$, enquanto para o SSD foi de $5,3 \pm 1,7$ ($p < 0,001$).

6.11 *Hypericum perforatum* (erva-de-são-jão ou hipérico) e *Achillea millefolium* (mil-folhas)

As plantas *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como erva-de-são-jão ou hipérico, e *Achillea millefolium*, chamada de mil-folhas, foram estudadas no ensaio clínico de Hajhashemi *et al.* (2016). Este estudo avaliou a eficácia de pomadas de hipérico e de mil-folhas na cicatrização de episiotomias em 134 mulheres primíparas, comparando com os grupos placebo (pomada de vaselina) e sem intervenção (controle).

No que diz respeito à severidade da dor, não houve diferença significativa entre os grupos antes do início do tratamento (dois dias após o parto, $p = 0,226$). Com o início do tratamento, o grupo da pomada de *H. perforatum* apresentou diferença significativa com relação aos grupos placebo e controle no sétimo dia após o parto ($p < 0,001$) e, no décimo dia, também apresentou diferença com relação ao grupo da pomada de mil-folhas ($p < 0,05$). Já o grupo da pomada de *A. millefolium* diferiu significativamente do grupo controle no sétimo dia após o parto ($p < 0,05$) e, no décimo dia, dos grupos placebo e controle ($p < 0,01$). No décimo quarto dia, os grupos utilizando as pomadas das plantas diferiram significativamente dos grupos placebo e controle, sem diferir entre si.

Com relação ao eritema, os grupos das pomadas de *H. perforatum* e *A. millefolium* diferiram significativamente dos grupos placebo e sem intervenção ($p < 0,05$) nos sétimo e décimo dias após o parto e do grupo sem intervenção no dia quatorze após o parto ($p < 0,05$), mas os grupos das pomadas não diferiram entre si.

Já no que diz respeito à equimose, houve diferença estatística significante, no dia sete após o parto, entre o grupo da pomada de hipérico e os grupos placebo e sem intervenção ($p < 0,05$) e entre o grupo da pomada de mil-folhas e o grupo sem intervenção ($p < 0,05$). No dia quatorze após o parto não foi registrada equimose em nenhum dos grupos.

No que se refere ao edema, no sétimo e no décimo dia após o parto, o grupo da pomada de *H. perforatum* era significativamente diferente dos grupos placebo e controle, e o grupo da pomada de *A. millefolium* do grupo controle ($p < 0,05$), já no décimo quarto dia, o nível de edema não diferia entre os grupos.

Outra variável estudada pelos pesquisadores foi a porcentagem de deiscência da ferida, que: no sétimo dia após o parto foi de 31,3% no grupo da pomada de hipérico e no grupo controle, e de 18,8% no grupo da pomada de mil-folhas e no grupo placebo; no décimo dia após o parto, os grupos hipérico e controle apresentavam 50% de deiscência e os grupos mil-folhas e placebo 0%. Esses dados demonstram que as pomadas de *H. perforatum* e *A. millefolium* não são mais eficientes em reduzir a probabilidade de deiscência de episiotomias.

Além disso, os autores analisaram a porcentagem de secreção das feridas, obtendo como resultado que: no grupo da pomada de *H. perforatum*, as porcentagens de feridas com secreção foram de 14,3% e 20% nos dias sete e dez após o parto, respectivamente; no grupo da pomada de *A. millefolium*, de 23,8% e 0%; no grupo placebo, 28,6% e 40%; e, no grupo controle, foram de 33,3% e 40%. No décimo quarto dia, não houve feridas com secreção. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, concluindo que as pomadas das plantas não foram mais eficientes em reduzir a probabilidade de secreção nas feridas.

6.12 AMERIGEL®

Barreiro *et al.* (2014) estudaram os efeitos de uma preparação comercial contendo extratos de *Quercus alba* (carvalho) e *Filipendula ulmaria* (ulmária), o hidrogel AMERIGEL®, na cicatrização de matricectomias (cirurgias para retirada de unha encravada) químicas realizadas em 54 pacientes. Como resultados, os pesquisadores encontraram que a média do nível de eritema inicial (primeira semana de pós-operatório) era de 0,75x0,5mm, reduzindo a 0 na segunda e terceira semanas de pós-operatório. Além disso, os procedimentos de 80% (n=43) dos pacientes cicatrizaram na primeira semana de pós-operatório, aumentando para 91% (n=49) na segunda semana e, por fim, 98% (n=53) estavam cicatrizados na terceira semana, resultando em uma média de 8,85±4,15 dias para cicatrização dos procedimentos.

Outro dado que os autores chamam a atenção é o índice de satisfação de 98% (n=53) dos pacientes que receberam o tratamento, principalmente devido à

conveniência de uso da preparação, necessitando apenas de uma troca diária de curativo e provendo umidade ao leito da ferida.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou evidências científicas publicadas entre os anos de 2011 e 2021 acerca da eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas. Foram incluídos 15 estudos clínicos que abordaram a eficácia de 15 espécies vegetais administradas topicamente na cicatrização de feridas de diversas etiologias, desde sítios de doação de pele para enxerto até feridas cirúrgicas complicadas.

A variedade de estudos incluídos é uma das vantagens da revisão integrativa, visto que agrega novas perspectivas quanto a tratamentos promissores (SOUZA, SILVA e CARVALHO, 2010). Dos 15 estudos incluídos, 11 são do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados, representando o mais alto nível de evidência segundo o Joanna Briggs Institute (JBI, 2013). Destes, a maioria são estudos cegados, sendo cinco duplos-cegos e um monocego. O cegamento dos pesquisadores e dos participantes contribui para a minimização de vieses e, conseqüentemente, fortalece a qualidade da evidência científica (BALDY *et al.*, 2008).

Além disso, a randomização dos estudos também é um fator essencial para tal fortalecimento (BALDY *et al.*, 2008). Existem diversos métodos de randomização, sendo os mais recomendados para a consolidação metodológica os seguintes: Métodos físicos (como o “*flip coin*” ou “jogar a moeda”), tabelas com pseudonúmeros aleatórios e programas de computador específicos para a randomização (BLAND *et al.*, 2012; MANCUSO *et al.*, 2013). No presente trabalho, dois artigos, apesar de se intitularem “ensaios clínicos randomizados”, não detalham como foi feita a randomização, o que evidencia uma falha na apresentação dos estudos, já que desse modo fica impossibilitada a confirmação de que os participantes foram de fato aleatoriamente alocados (BLAND *et al.*, 2012).

No presente estudo, também foram incluídos três ensaios clínicos não controlados e não randomizados (pré e pós-teste) e um ensaio clínico controlado e não randomizado (quase-experimental). Apesar destes estudos não representarem o mais alto nível de evidência clínica, eles são de grande valia para a comunidade científica, pois servem como base para ensaios maiores e mais complexos, além de

consolidarem ou refutarem achados em estudos de menor evidência (BLAND *et al.*, 2012).

Com relação ao tamanho da amostra em ensaios clínicos, Miot (2011) diz que os testes estatísticos supõem que a amostra calculada seja representativa da população. Assim, algumas amostras selecionadas por conveniência podem não representar toda a população, resultando em vieses de seleção que não podem ser minimizados pelo aumento no número de participantes (MIOT, 2011). Dos estudos incluídos, oito coletaram suas amostras por conveniência (BURUSAPAT *et al.*, 2018; MOUDI *et al.*, 2018; BARREIRO *et al.*, 2014; FRADE *et al.*, 2012; RAHMANI *et al.*, 2014; SIPPONEN *et al.*, 2012; e HAJHASHEMI *et al.*, 2016). Um dos motivos para que os autores tenham decidido por esse desenho metodológico é a escassez de dados sobre estudos pilotos na literatura.

Miot (2011) sugere que quando os dados sobre desvio-padrão e estimativa de frequências populacionais não são conhecidos ou descritos na literatura, pode-se realizar um pré-teste com 30-40 participantes e estimar o comportamento populacional. Essa estratégia foi utilizada por um dos estudos incluídos (NIAZI *et al.*, 2019). Ademais, outros dois estudos conseguiram criar estratégias para cálculo amostral adequado, nesse caso, utilizando dados prévios da literatura (SAEIDINIA *et al.*, 2017; NASIRI *et al.*, 2016). Além disso, um dos estudos de fato se propõe a ser um estudo piloto, justificando, assim, o número reduzido de participantes (ROMERO-CERECERO, ZAMILPA e TORTORIELLO, 2015).

Um ponto destacado por Miot (2011) é de que amostras muito estritas, com menos de 30 medidas, podem comprometer o desempenho dos testes estatísticos. Esse é o outro fator que se pode observar em quatro dos estudos analisados, os quais incluíram menos de 30 participantes (BURUSAPAT *et al.*, 2018; FRADE *et al.*, 2012; SIPPONEN *et al.*, 2012; EDMONDSON *et al.*, 2011). No entanto, é importante mencionar que os estudos incluídos nesta revisão são ensaios clínicos de fase II, que, segundo Stanley (2007), têm um número típico de pacientes entre 20 e 50, critério não preenchido por apenas dois estudos (BURUSAPAT *et al.*, 2018 e EDMONDSON *et al.*, 2011).

Os estudos da presente revisão foram realizados em quatro continentes: América, Europa, Ásia e Oceania. Dos 15 ensaios, quatro são da América, um da Europa, nove da Ásia e um da Oceania. Tais dados evidenciam que as pesquisas no âmbito da fitoterapia estão sendo estimuladas em diversas regiões, o que está em

conformidade com a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) de enriquecer o saber científico sobre as plantas medicinais (BRASIL, 2006).

Contudo, percebe-se que a pesquisa na área de plantas medicinais e fitoterápicos é mais forte em países em desenvolvimento, onde esse recurso terapêutico é mais utilizado (CARVALHO, 2018). Essa constatação é demonstrada pela quantidade de ensaios realizados em países em desenvolvimento: sete ensaios no Irã, dois na Tailândia, dois no Brasil e um no México. Segundo a OMS, na Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde em Alma-Ata (WHO, 1978), a alta prevalência do uso da fitoterapia em tais regiões se dá devido à facilidade de acesso às plantas medicinais e à busca de terapias com menos efeitos adversos do que as medicações alopáticas tradicionais.

Vale ressaltar que, apesar da existência de políticas de apoio ao uso de plantas medicinais no Brasil, como a PNPIC e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a fitoterapia ainda é uma área que carece de evidências científicas de qualidade (BRASIL, 2006).

Destaca-se que dentre as espécies medicinais avaliadas pelos estudos incluídos na presente revisão, quatro (*Aloe vera*, *Achillea millefolium*, *Hypericum perforatum* e *Calendula officinalis*) estão presentes nos documentos oficiais brasileiros, Formulário de Fitoterápicos ou Memento Fitoterápico, documentos estes que norteiam a utilização e prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil (BRASIL, 2011; 2016; 2018).

Apesar dos poucos efeitos adversos relatados nos estudos incluídos nesta revisão, é importante salientar que as plantas medicinais não estão isentas de apresentar efeitos indesejados apenas por serem produtos de origem natural como sugere a crença popular (SILVEIRA, BANDEIRA e ARRAIS, 2008). Posadzki, Watson e Ernst (2013) apontam em seu estudo 50 espécies vegetais analisadas em revisões sistemáticas que apresentaram efeitos adversos de graus leve, moderado e graves, incluindo espécies analisadas na presente revisão, como a *Aloe vera*, a *Calendula officinalis* e o *Hypericum perforatum*. No entanto, é importante salientar que as plantas incluídas apresentaram efeitos adversos leves e semelhantes ou menores que os efeitos dos agentes tópicos tradicionalmente utilizados na cicatrização de feridas.

Os três estudos incluídos que abordaram a *Aloe vera*, planta de uso bastante disseminado no Brasil, concluíram que a planta acelerou a cicatrização e melhorou a qualidade da ferida (BURUSAPAT *et al.*, 2018; PANAHI *et al.*, 2015; e RAHMANI *et*

al., 2014). A atividade cicatrizante dessa planta é atribuída a diversos efeitos, como o estímulo à síntese de colágeno e à proliferação de fibroblastos (ASHKANI-ESFAHANI *et al.*, 2019), além do estímulo à multiplicação de queratinócitos (TEPLICKI *et al.*, 2018).

Outra atividade demonstrada da *A. vera* é a ação anti-inflamatória, o que contribui para alívio da dor e aceleração da cicatrização (TUMMALAPALLI *et al.*, 2016). Vale ressaltar que a *A. vera* está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) com indicações para o tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º grau e como coadjuvante nos casos de psoríase (BRASIL, 2022).

Outra planta abordada em mais de um estudo da presente revisão foi a *Centella asiatica*, sendo obtido que ela ajudou a promover a cicatrização, reduzindo o eritema após tratamento com laser em pacientes com acne atrófica (DAMKERNGSUNTORN *et al.*, 2020) e acelerando o tempo de re-epitelização em queimaduras (SAEIDINA *et al.*, 2017). Efeitos similares também foram demonstrados em estudos *in vivo* (AHMED *et al.*, 2019) e estão relacionados ao estímulo à proliferação de fibroblastos e à síntese de colágeno, além da promoção de angiogênese (BYLKA *et al.*, 2014).

Assim como a *C. asiatica*, a *Arnebia euchroma* também teve sua atividade cicatrizante avaliada em pacientes com queimaduras de segundo grau, apresentando efeitos superiores aos obtidos com a sulfadiazina de prata, tratamento padrão, em relação ao tempo de re-epitelização e à aparência geral da ferida (NASIRI *et al.*, 2016). A *Arnebia euchroma* é constituída de fitosteróis que são potentes estimuladores dos fibroblastos e imunomoduladores, o que pode explicar sua atividade cicatrizante (KUMAR *et al.*, 2021). Porém, existem poucos estudos clínicos avaliando essa planta devido ao pouco conhecimento sobre suas propriedades farmacocinéticas e seu potencial de interação medicamentosa (BO *et al.*, 2019; NASIRI *et al.*, 2016).

A seringueira (*Hevea brasiliensis*), apesar de não apresentar atividade cicatrizante significativa de acordo com o estudo analisado nesta revisão (FRADE *et al.*, 2012), apresentou atividade promotora da angiogênese. Guerra *et al.* (2021) afirmam que tal atividade é essencial para a cicatrização mais efetiva de feridas crônicas. No entanto, o uso em larga escala do fitoterápico proveniente da seringueira ainda parece uma realidade distante, visto que apenas algumas substâncias são responsáveis pelo efeito cicatrizante e a purificação e isolamento dessas ainda não são custo-efetivos (PAULO *et al.*, 2005; CHEN, LIU, 2016).

Além de aumentar a proliferação de fibroblastos, favorecendo a re-epitelização, algumas plantas medicinais analisadas nos estudos incluídos também têm sua atividade cicatrizante explicada por propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Em um estudo com células de roedores, Miao *et al.* (2019) observaram que os flavonoides presentes na beldroega (*Portulaca oleracea*) estavam associados a uma redução nos níveis de interleucinas inflamatórias, interferon alfa e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), substâncias envolvidas na cascata de inflamação e reparação de tecidos (SUGIMOTO *et al.*, 2016). Resultados semelhantes foram encontrados para a *Pistacia atlantica*: Ahmed *et al.* (2021), em um estudo fitoquímico, ressaltaram as propriedades cicatrizantes e anti-inflamatórias dos tocoferóis, fitosteróis e flavonoides presentes nos óleos essenciais da planta em questão.

Um tipo de ferida comum a três estudos incluídos no presente trabalho foi a úlcera em pés diabéticos. Silva *et al.* (2015) ressaltam que os elevados custos referentes ao tratamento desse tipo de ferida têm estimulado a busca por terapias alternativas em todo o mundo. Além disso, medicações que causem menos efeitos adversos na pele também são o foco dessa busca. Papanas e Maltezos (2011) afirmam que medicamentos à base de plantas para o tratamento da xerose dos pés diabéticos causam menos irritação cutânea. As plantas medicinais avaliadas neste trabalho para a cicatrização desse tipo de úlcera foram a *Ageratina pichichensis*, a *Calendula officinalis* e a *Aloe vera* associada ao óleo da *Olea europaea*.

Apesar da literatura atribuir à *Calendula officinalis* atividade promotora da angiogênese e da proliferação de fibroblastos (HORMOZI *et al.*, 2019; DEKA *et al.*, 2021), no estudo incluído, essa planta só apresentou eficácia na cicatrização quando associada à terapia a laser (CARVALHO *et al.*, 2016). Contudo, sua ação na cicatrização de feridas é bem descrita na literatura (LEACH, 2008). No Memento Fitoterápico a *C. officinalis* é indicada para uso externo para tratamento de lesões da pele e mucosas por suas ações anti-inflamatória, cicatrizante e antisséptica (BRASIL, 2016).

Por sua vez, *A. pichichensis* e a associação de *A. vera* e *O. europaea* foram capazes de reduzir as úlceras efetivamente. Sendo a *A. pichichensis* responsável por uma maior redução, em menos tempo, quando comparada à sulfadiazina de prata a 1%, porém sem diferença estatística. Apesar disso, esse é um resultado favorável, já que a sulfadiazina de prata faz parte do arsenal terapêutico convencional para a cicatrização (POWERS *et al.*, 2015).

A *A. pichichensis* apresenta atividade antifúngica descrita na literatura. Em uma revisão, Ramos *et al.* (2021) afirmam que a *A. pichichensis* é mais conhecida e estudada pela sua atividade no combate a dermatofitoses, infecções fúngicas da pele e das unhas. Essa atividade antifúngica é demonstrada nos estudos clínicos de Romero-Cerecero *et al.* (2020) e Romero-Cerecero *et al.* (2009). Ademais, a atividade cicatrizante da planta também foi demonstrada em relação a úlceras venosas (ROMERO-CERECERO *et al.*, 2012), sendo que seus efeitos cicatrizantes são principalmente atribuídos a um componente flavonóide capaz de estimular o crescimento celular, a 7-O-(β -D-glicopiranosil)-galactina (ROMERO-CERECERO *et al.*, 2013).

Com relação à associação entre *Aloe vera* e óleo de oliva, pode-se observar que a atividade cicatrizante da *Aloe vera* é enriquecida pela *Olea europaea* devido à sua ação anti-inflamatória. Esta demonstrada pela redução da produção de mediadores inflamatórios pela COX-2, e pela ação antioxidante desse óleo (LIN, ZHONG e SANTIAGO, 2017). Além de colaborar para o aumento da síntese de óxido nítrico (SCHANUEL, SAGUIE e MONTE-ALTO-COSTA, 2019).

Um dos fatores determinantes para eficácia na cicatrização de feridas é o combate à infecção local (MORIN e TOMASELLI, 2007). A *Melaleuca alternifolia* é uma espécie que tem atividade antimicrobiana demonstrada em estudos *in vitro* (OLIVA *et al.*, 2018 e BRUN *et al.*, 2019). Além disso, Gnatta *et al.* (2021) compararam a eficácia de um sabonete a base de óleo de melaleuca com a da clorexidina e do triclosano para higienização das mãos, obtendo como resultado a redução na formação de colônias de *Escherichia coli* pelos três agentes.

No estudo incluído nesta revisão, Edmondson *et al.* (2011) buscaram avaliar a eficácia da *M. alternifolia* em descolonizar MRSA de feridas, não obtendo um resultado positivo nesse sentido, mas obtendo um resultado favorável no que concerne à redução da área das feridas. Porém, devido à falha no desenho do estudo e ao grande número de perdas de voluntários, a qualidade do resultado favorável ao uso da planta medicinal foi prejudicada. Contudo, na literatura, estudos apontam que a *M. alternifolia* apresenta uma atividade cicatrizante promissora devido a sua rica composição em mono e triterpenos, substâncias capazes de modular o sistema imune humano (LAM *et al.*, 2020; BALDISSERA *et al.*, 2014).

No estudo analisado nesta revisão, a *Picea abies* foi considerada capaz de promover a cicatrização de feridas cirúrgicas complicadas, com tempo de cicatrização

menor do que o registrado na literatura (SIPPONEN *et al.*, 2021). Efeitos positivos da *Picea abies* na cicatrização de feridas também foram demonstrados por Auvinen *et al.* (2020), que compararam a ação da planta à do mel na cicatrização de úlceras crônicas ou feridas cirúrgicas complicadas em pacientes submetidos a revascularização arterial. Sipponen *et al.* (2021) sugerem que a ação cicatrizante da *P. abies* se deve às propriedades antimicrobianas da planta, demonstradas em estudos *in vitro* (JOKINEN e SIPPONEN, 2016; HAMAN, *et al.*, 2019). Além disso, outros estudos *in vitro* também demonstraram ação na migração ou proliferação de queratinócitos, essencial para re-epitelização de feridas, associada aos componentes lignanas e ácidos diterpênicos da *P. abies* (GOELS *et al.*, 2020), sendo este efeito dose-dependente (GOELS *et al.*, 2022).

Também analisadas em ensaio clínico incluído nesta revisão, a *Hypericum perforatum* e a *Achillea millefolia* apresentaram atividade positiva na cicatrização de episiotomias, reduzindo dor, eritema, equimose e edema (HAJHASHEMI *et al.*, 2016). Embora a *H. perforatum* seja tradicionalmente indicada para o tratamento dos estados depressivos leves a moderados (BRASIL, 2016), sua utilização na cicatrização de feridas tem sido relatada, sendo demonstrado atividade positiva na cicatrização de cesarianas, minimizando a dor e o prurido (SAMADI *et al.*, 2010). Além disso, a planta apresentou atividade na cicatrização de queimaduras (SEYHAN, 2020) e feridas associadas à diabetes em modelos animais (GULEKEN *et al.*, 2021). A justificativa para os efeitos cicatrizantes da *H. perforatum* tem relação com as atividades antimicrobianas e anti-inflamatórias, somadas à capacidade de estimular a motilidade dos fibroblastos, a produção de colágeno e a diferenciação de queratinócitos de seus componentes, especialmente a hipericina e a hiperforina (WÖLFLE, SEELINGER e SCHEMPP, 2014).

Por sua vez, extratos de *A. millefolium* demonstraram acelerar a cicatrização de incisões feitas em ratos (NIRMALA e KARTHIYAYINI, 2011), ação potencialmente associada à sua atividade anti-inflamatória, que foi demonstrada em voluntários que tiveram suas peles artificialmente irritadas (TADIC *et al.*, 2017). A atividade anti-inflamatória da *A. millefolium* é atribuída ao seu efeito regulador de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-6, demonstrado em atividade *in vitro* (NGO *et al.*, 2020). No Formulário de Fitoterápicos, *A. millefolium* é indicada como auxiliar no alívio dos sintomas dispépticos e por suas propriedades anti-inflamatória, colerética e antiespasmódica (BRASIL, 2018).

A preparação comercial AMERIGEL®, um hidrogel contendo extratos de *Quercus alba* e *Filipendula ulmaria* apresentou possível ação promotora da cicatrização em pacientes submetidos a matricectomias químicas no estudo de Barreiro *et al.* (2014). Apesar dos autores atribuírem essa ação principalmente ao fato da preparação manter o leito da ferida umedecido, é importante mencionar que a *Quercus alba* é uma planta que apresenta ação antimicrobiana demonstrada em estudos *in vitro* (WHITEHEAD *et al.*, 2019; MOORE e PERKINS, 2010). Ademais, um extrato da *Q. alba* apresentou ação na melhora da cicatrização em pacientes com feridas infectadas por MRSA (GRAHAM, 2014).

Por sua vez, a *Filipendula ulmaria* apresentou atividade anti-inflamatória decorrente da inibição das enzimas cicloxigenase-1 e cicloxigenase-2 *in vitro*, demonstrada também em modelo *in vivo* (KATANIC *et al.*, 2016). A *F. ulmaria* apresentou ainda atividade redutora da dor decorrente de processos inflamatórios induzidos em ratos (SAMARDZIC *et al.*, 2016).

Embora a presente revisão seja importante por reunir evidências científicas acerca da eficácia de plantas medicinais no tratamento de feridas, algumas limitações precisam ser consideradas. Uma delas diz respeito ao fato do presente estudo não ter utilizado um instrumento para a análise da qualidade dos artigos incluídos. Contudo, ressalta-se que o tamanho da amostra reduzido dos estudos, bem como as dificuldades na padronização das metodologias utilizadas impactam na qualidade da evidência gerada. Outra limitação que deve ser considerada é a própria complexidade de se trabalhar com plantas medicinais, visto as dificuldades para se produzir extratos padronizados com composição química e atividade farmacológica reprodutível.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão reuniu evidências científicas sobre o uso tópico de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de feridas cutâneas, sendo a maioria dos estudos incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, cujo nível de evidência é alto.

Foi analisada a eficácia clínica de 15 plantas medicinais no tratamento de feridas agudas e crônicas, sendo os tipos de feridas mais recorrentes as queimaduras de segundo grau, as úlceras crônicas e as feridas cirúrgicas. As espécies vegetais que apresentaram melhor eficácia clínica nos estudos incluídos foram a babosa (*Aloe*

vera), a centela (*Centella asiatica*), a beldroega (*Portulaca oleraceae*), o hipérico (*Hypericum perforatum*) e a mil-folhas (*Achillea millefolium*). Foi relatado que essas espécies melhoraram critérios como eritema, edema e tempo de cicatrização, comparando-se com o placebo e terapia padrão, como a sulfadiazina de prata.

Destaca-se o potencial do uso de plantas medicinais e fitoterápicos como alternativa terapêutica no tratamento de feridas cutâneas, pois demonstraram eficácia clínica nos estudos apresentados, além de poucos efeitos adversos. Além disso, ressalta-se que as plantas medicinais fazem parte da medicina tradicional sendo um tratamento acessível à população e custo-efetivo. Assim, acredita-se que os resultados apresentados contribuem para diminuir a resistência dos profissionais de saúde acerca do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de feridas.

Apesar das evidências reunidas, é importante mencionar a necessidade de mais pesquisas envolvendo o uso da fitoterapia no tratamento de feridas cutâneas, através de estudos clínicos com melhor desenho metodológico e amostragem adequada.

REFERÊNCIAS

- AHMED, A. S., *et al.* Pharmacological properties of *Centella asiática* hydrogel in accelerating wound healing in rabbits. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19 (1), 2019.
- AHMED, Z. B. *et al.* Four *Pistacia atlantica* subspecies (*atlantica*, *cabulica*, *kurdica* and *mutica*): A review of their botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, n. 30, 2021.
- ASHKANI-ESFAHANI. S., *et al.* The Healing Effect of *Plantago Major* and *Aloe Vera* Mixture in Excisional Full Thickness Skin Wounds: Stereological Study. **World J Plast Surg**, 8(1):51-57, 2019.
- ASHRAF, S. M.; RATHINASAMY, K. Antibacterial and anticancer activity of the purified cashew nut shell liquid: implications in cancer chemotherapy and wound healing. **Natural Product Research**, vol. 32, no. 23, p. 2856–2860, 2018. DOI 10.1080/14786419.2017.1380022.
- AUVINEN, T., *et al.* Peripheral Rearterialization for Critical Limb Ischaemia and Antiseptic Resin or Honey Salve in Postoperative Ulcer Care Results in Healing Rate Of Leg Ulcers in Three Quarters of Cases. A Prospective Clinical Follow-up of 35 Patients with Preoperative Chronic Ulcer and 5 Patients with Post-Surgery Wound (Surgical Site Infection). **Journal of Surgery**, 5, 2020.
- BALDISSERA, M. D., *et al.* Effect of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on the longevity and immune response of rats infected by *Trypanosoma evansi*. **Res Vet Sci.**, 96, 2014.
- BALDY, R. *et al.* A importância da qualidade dos estudos para a busca da melhor evidência. *Revista Brasileira de Ortopedia* [online], v. 43, n. 6, pp. 209-216, 2008
- BLAND, J *et al.* Statistics Guide for Research Grant Applicants. London: St George's Hospital Medical School, 2012.
- BARREIRO, K. N., *et al.* Healing Efficacy and Participant Outcomes of Chemical Matrixectomies Using a Hydrogel Containing Oakin. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, v. 104, n. 6, 2014.
- BO, S., *et al.* Characterizations and immunostimulatory activities of a polysaccharide from *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst. roots. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 125, 15, p. 791-799, 2019.
- BRAGA, J.; SILVA, L.. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: PNPI-C-SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos: PNPMF. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 1–114, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020. Brasília, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2022. Brasília, 2022.

BROCKE, T.; BARR, J. The History of Wound Healing. **Surgical Clinics of North America**, vol. 100, no. 4, p. 787–806, 2020. DOI 10.1016/j.suc.2020.04.004.

BRUN, P., *et al.* In Vitro Antimicrobial Activities of Commercially Available Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) Essential Oils. **Current Microbiology**, v. 76, p. 108-116, 2019.

BRUNING, M.; MOSEGUI, G.; VIANNA, C.. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, 17(10):2675-2685, 2012.

BUDOVSKY, A.; YARMOLINSKY, L.; BEN-SHABAT, S. Effect of medicinal plants on wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, Vol. 23, Issue 2, pp. 171–183, 2015.

BURUSAPAT, C., *et al.* Topical *Aloe vera* gel for accelerated wound healing of split-thickness skin graft donor sites: A double-blind, randomized, controlled trial and systematic review. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Vol. 142, Issue 1, pp. 217–226, 2018.

BUZZI, M., FREITAS, F.; WINTER, M. B. Therapeutic effectiveness of a *Calendula officinalis* extract in venous leg ulcer healing. **Journal of Wound Care**, vol. 25, no. 12, p. 732–739, 2016.

BYLKA, W. *et al.* *Centella asiática* in Dermatology: An Overview. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 8, 2014.

CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 23, no. 2, p. 379–385, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000018>.

CARVALHO, A. F. M. de, *et al.* Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. **Revista Da Escola de Enfermagem**, 50(4), 626–632, 2016. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000500013>

CARVALHO, M. Levantamento etnofarmacológico das plantas utilizadas como medicinais na zona urbana da cidade de São Bernardo - MA. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Naturais/Química), Universidade Federal do Maranhão, São Bernardo, 2018. Disponível em: <https://monografias.ufma.br/jspui/handle/123456789/2411>

CHEN, F.; LIU, X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. **Progress in Polymer Science**, v. 53, 2016.

CHILDS, D. R; MURTHY, A. S.. Overview of Wound Healing and Management. **Surgical Clinics of North America**, vol. 97, p. 189–207, 2017.

COLALTO, C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. **Phytotherapy Research**, Vol. 32, (3), pp. 413–425. John Wiley and Sons Ltd, 2018.

DAMKERNGSUNTORN, W., *et al.* The Effects of a Standardized Extract of *Centella asiatica* on Postlaser Resurfacing Wound Healing on the Face: A Split-Face, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 26(6), 529–536, 2020. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0325>

DEKA, B., *et al.* Mechanism of Action of Wound Healing Activity of *Calendula officinalis*: A Comprehensive Review. **Pharmaceutical and Biosciences Journal**, v. 9, 2021.

DOUGHTY, D. B.; SPARKS, B. Wound-healing physiology and factors that affect the repair process. In: BRYANT, R. A.; NIX, D. P (Ed.). **Acute and Chronic Wounds: current management concepts**. 5. ed. Estados Unidos: Elsevier, 2016.

EDMONDSON, M., *et al.* Uncontrolled, open-label, pilot study of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil solution in the decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive wounds and its influence on wound healing. **International Wound Journal**, v. 8, n. 4, 2011.

EGHDAMPOUR, F., *et al.* The Impact of Aloe vera and *Calendula* on Perineal Healing after Episiotomy in Primiparous Women: A Randomized Clinical Trial. **Journal of caring sciences**, vol. 2, no. 4, p. 279–27986, 2013.

ESHGHI, F., *et al.* Effects of aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: Results of a randomized, blind, placebo-control study. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, vol. 16, no. 6, p. 647–650, 2010.

FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C. A fitoterapia no mundo atual. **Química Nova** [online], v. 33, n. 9, pp. 1829. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000900001>>.

FIGUEREDO, C. A. de; GURGEL, I. G. D.; JUNIOR, G. D. G. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva** [online], v. 24, n. 2, pp. 381-400, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000200004>>.

FONTENELE RP, *et al.* Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 18(8):2385-2394, 2013.

FRADE, C., *et al.* The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers * Biomembrana vegetal na cicatrização de úlceras venosas crônicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 87, n. 1, 2012.

FRANZ, M. G. Cicatrização de feridas operatórias. In: DOHERTY, G. M. *et al.* **CURRENT: diagnóstico e tratamento**. 14 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 62-73.

GNATTA, J. R., *et al.* Melaleuca alternifolia essential oil soap: a potential alternative for hand hygiene. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 40, 2021.

GOELS, T., *et al.* Exudates of Picea abies, Pinus nigra, and Larix decidua: Chromatographic Comparison and Pro-Migratory Effects on Keratinocytes In Vitro. **Plants (Basel)**, v. 11, 2022.

GOELS, T., *et al.* Norway Spruce Balm: Phytochemical Composition and Ability to Enhance Re-epithelialization In Vitro. **Planta Med**, v. 86, 2020.

GRAHAM, G. S. Healing outcomes of MRSA-infected wounds with a protocol combining Oakin dressing with elements of the de-escalation theory. **Journal of Wound Care**, v. 23, 2014.

GUERRA, N. B., *et al.* Biomedical applications of natural rubber látex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. **Materials Science and Engineering**, v. 126, 2021.

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. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 5, 2021.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. **Journal of Dental Research**, vol. 89, no. 3, p. 219–229, 2010. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>.

HAJHASHEMI, M., *et al.* The effect of *Achillea millefolium* and *Hypericum perforatum* ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. **Journal of Maternal-**

Fetal and Neonatal Medicine, 31(1), 63–69, 2018.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1275549>

HAMAN, N., *et al.* Antimicrobial Effect of *Picea abies* Extracts on *E. coli* Growth. **Molecules**, v. 24, 2019.

HORMOZI, M., *et al.* *Calendula officinalis* stimulate proliferation of mouse embryonic fibroblasts via expression of growth factors TGF β 1 and bFGF. **Inflammation and Regeneration**, v. 39, n. 7, 2019.

JBI. Developed by the Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working Party. Austrália, 2013.

JOKINEN, J. J.; SIPPONEN, A. Refined Spruce Resin to Treat Chronic Wounds: Rebirth of an Old Folkloristic Therapy. **Advances in wound care**, v. 5, 2016.

KATANIC, J., *et al.* In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 4, 2016.

KOGA, A. Y., *et al.* Evaluation of wound healing effect of alginate films containing Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel. **Journal of Biomaterials Applications**, vol. 32, no. 9, p. 1212–1221, 2018. <https://doi.org/10.1177/0885328218754615>.

KHORASANI, G., *et al.* Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: A randomized controlled study. **Surgery Today**, vol. 39, no. 7, p. 587–591, 2009. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-3944-y>.

KUMAR, A., *et al.* Phytochemical constituents, distributions and traditional usages of *Arnebia euchroma*: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, n. 10, 2021.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran - Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LAM, N. S., *et al.* *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its monoterpene constituents in treating protozoan and helminthic infections. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, 2020.

LEACH, M. J. *Calendula officinalis* and Wound Healing: A Systematic Review. **Wounds**, v. 20, 2008.

LEITE, L. R. V. **Farmacologia das feridas**: uma revisão de literatura. 2018. 57f. Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - UFCG, Cuité, 2018.

LEONG, M.; PHILIPPS, L. G. Cicatrização de feridas. In: Townsend Jr., C. M. *et al.* **Sabinston tratado de cirurgia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

LIN, T.; ZHONG, L.; SANTIAGO, J. L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, 2017.

MANCUSO, A. *et al.* Os principais delineamentos na epidemiologia - Ensaios Clínicos (Parte I). **Revista HCPA**, v. 33, n. 3/4, pp. 286-294, 2013

MATTOS, G. *et al.* Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11, pp. 3735-3744, 2018.

MENEZES, F. F. **Avaliação da *Calendula officinalis* L. na cicatrização cutânea de cães**: aspectos clínicos, histopatológicos e histoquímicos. 2006. 82 f. Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2006.

MIAO, L., *et al.* The anti-inflammatory potential of *Portulaca oleracea* L. (purslane) extract by partial suppression on NF-κB and MAPK activation. **Food Chemistry**, v. 290, n. 30, 2019.

MINATEL, D. G. Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville)* na cicatrização de úlceras de decúbito. **RBM: rev. bras. med.**, vol. 67 (7), jul., 2010.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, n. 4, 2011.

MOORE, J.; PERKINS, A. Evaluating antimicrobial efficacy and cost of 3 dressings containing silver versus a novel antimicrobial hydrogel impregnated gauze dressing containing Oakin, an oak extract. **Adv Skin Wound Care.**, v. 23, 2010.

MORIN, R. J.; TOMASELLI, N. L. Interactive Dressings and Topical Agents. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 34, n. 4, p. 643–658, 2007. DOI: 10.1016/j.cps.2007.07.004.

MOUDI, Z., *et al.* Effects of mastic oleoresin on wound healing and episiotomy pain: A mixed methods study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 214, p. 225–231, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.028>

MOURA, W. P. F., *et al.* Effect of the gel based on Moringa oleifera lam. as a phytotherapy in wound healing. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e4109119957, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.9957

NAGAI, M. K; EMBIL, J. M.. Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers. **Expert Opinion on Biological Therapy**, vol. 2, no. 2, p. 211–218, 1 Feb. 2002. DOI: 10.1517/14712598.2.2.211.
NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M.; JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte I: questões clínicas bem construídas. **Revista da Associação Médica Brasileira** [online], v. 49, n. 4, pp. 445-449, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000400039>>.

NASIRI, E., *et al.* The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds: A randomized clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, 189, 107–116, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.029>.

NGO, H. T. T., *et al.* Anti-inflammatory Effects of *Achillea millefolium* on Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in NC/Nga Mice. **Am J Chin Med.**, v. 48, 2020.

NIAZI, A., *et al.* Promising effects of purslane cream on the breast fissure in lactating women: A clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 43, p. 300–305, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.002>

NIRMALA, S.; KARTHIYAYINI, T. Wound healing activity on the leaves of *Achillea millefolium* L. by excision, incision, and dead space model on adult Wistar albino rats. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 2, 2011.

NUNES-PINHEIRO, D. C. S. *et al.* Atividade Imunomoduladora das plantas medicinais: perspectivas em medicina veterinária. **Ciência Animal**, v. 13, n.1, p. 23-32, 2003.

OLIVA, A., *et al.* High Potency of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil against Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacteria and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Molecules**, v. 9, 2018.

OLIVEIRA, I. V. P. M. DIAS, R. V. C. CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: FASES E FATORES DE INFLUÊNCIA. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012. DOI: <https://doi.org/10.21708/avb.2012.6.4.2959>.

PANAHI, Y., *et al.* Comparative trial of *Aloe vera*/olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds. **Journal of Wound Care**, v. 24, n. 10, p. 459-465, 2015.

PAGNANO, L. de O., *et al.* Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. *Ciência Rural*, vol. 38, no. 6, p. 1662–1666, 2008. <https://doi.org/10.1590/s0103-84782008000600026>.

PAPANAS, N.; MALTEZOS, E. Polyherbal formulation as a therapeutic option to improve wound healing in the diabetic foot. **The Indian Journal of Medical Research**, v.134, n.2, p.146-147, 2011.

PARENTE, L. M. L., *et al.* Angiogenic activity of *Calendula officinalis* flowers L. in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, vol. 26, no. 1, p. 19–24, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502011000100005>.

PASSARETTI, T., *et al.* Eficácia do uso do Barbatimão (*Stryhnodendron barbatiman*) no processo de cicatrização em lesões: uma revisão de literatura. **ABCS Health Sciences**, vol. 41, no. 1, p. 51–54, 2016. <https://doi.org/10.7322/abcs.hs.v41i1.846>.

PATI, D.; LORUSSO, L. N. How to Write a Systematic Review of the Literature. **Health Environments Research and Design Journal**, vol. 11, no. 1, p. 15–30, 2018. <https://doi.org/10.1177/1937586717747384>.

PATRICK, K. F. M., *et al.* Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the European marigold. **Phytomedicine**, vol. 3 (1), p. 11-13, 1996.

PAULO, N. M., *et al.* Membrana de látex da seringueira (*Hevea brasiliensis*), com e sem polilisina a 0,1% e tela de marlex na reconstrução de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos. **Acta Cir. Bras.**, vol. 20, n. 4, 2005.

PEREIRA, L. P., *et al.* Modulator effect of a polysaccharide-rich extract from *Caesalpinia ferrea* stem barks in rat cutaneous wound healing: Role of TNF- α , IL-1 β , NO, TGF- β . **J Ethnopharmacol.** 2016 vol. 187, n 1, p. 213-23, 2016. doi: 10.1016/j.jep.2016.04.043.

POSADZKI, P.; WATSON, L. K.; ERNST, E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. **Clinical Medicine**, 13(1), p. 7-12, 2013. doi:10.7861/clinmedicine.13-1-7

POWERS, J. G., *et al.* Wound healing and treating wounds Chronic wound care and management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, vol. 74, no. 4, p. 607–625, 2016. DOI 10.1016/j.jaad.2015.08.070.

RAHMANI, N., *et al.* Effects of *Aloe vera* cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, 18, p. 1078-1084, 2014.

RAMALHO, M. P., *et al.* Plantas Medicinais No Processo De Cicatrização De Feridas: Revisão De Literatura. **Revista Expressão Católica Saúde**, vol. 3, no. 2, p. 64, 2018. <https://doi.org/10.25191/recs.v3i2.2429>.

RAMOS, M. S., *et al.* Phytochemical, Pharmacological, and Biotechnological Study of *Ageratina pichinchensis*: A Native Species of Mexico. **Plants**, v. 10, 2021.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **European Surgical Research**, vol. 49, no. 1, p. 35–43, 2012. <https://doi.org/10.1159/000339613>.

ROMERO-CERECERO, O., *et al.* Clinical trial to compare the effectiveness of two concentrations of the *Ageratina pichinchensis* extract in the topical treatment of onychomycosis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, 2009.

ROMERO-CERECERO, O., *et al.* Effectiveness of an encocalin standardized extract of *Ageratina pichinchensis* on the treatment of onychomycosis in patients with diabetes mellitus. **Phytotherapy Research**, v. 34, p. 1678-1686, 2020.

ROMERO-CERECERO, O.; ZAMILPA, A.; TORTORIELLO, J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, controlled pilot study. **Planta Medica**, v. 81(4), p. 272–278, 2015. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396315>

ROMERO-CERECERO, O., *et al.* Exploratory study on the effectiveness of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with chronic venous leg ulcers. **Planta Med**, 78, 2012.

ROMERO-CERECERO, O., *et al.* Pharmacological and Chemical Study to Identify Wound-Healing Active Compounds in *Ageratina pichinchensis*. **Planta Med**, 79, 2013.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, jan. 2011.

RUSSELL, C. L. An overview of integrative research review. *Progress in Transplantation*. v. 15, No. 1, p. 8-13, 2005.

RYAN, T. J. Wound healing in the developing world. In: World Health Organization (WHO). *Wound and lymphoedema management*. WHO Press: Genebra, 2010.

SAEIDINIA, A., *et al.* Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. **Medicine (United States)**, v. 96(9), 2017.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006168>

SAMADI, S., *et al.* The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 16, 2010.

SAMARDZIC, S., *et al.* Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 4, 2016.

SCHANUEL F.S.; SAGUIE, A. MONTE-ALTO-COSTA. Olive oil promotes wound healing of mice pressure injuries through NOS-2 and Nrf2. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 44 (11) (2019), pp. 1199-1208, 2019.

SEYHAN, N. Evaluation of the Healing Effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on Burn Wounds in Rats. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 13, 2020.

SILVEIRA, P. F. da; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia** [online], v. 18, n. 4, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>.

SIPPONEN, A., *et al.* *Natural coniferous resin salve used to treat complicated surgical wounds: pilot clinical trial on healing and costs*. **International Journal of Dermatology**, v. 51, p. 726-732, 2012.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8 (1 Pt 1): 102-6, 2010.

STANLEY, K. Design of Randomized Controlled Trials. **Circulation**, v. 115, n. 9, 2007.

SUGIMOTO, M. A., *et al.* Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset?. **Front. Immunol.**, v. 7, 2016.

TADIC, V., *et al.* The estimation of the traditionally used yarrow (*Achillea millefolium* L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflammatory potential in topical application. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 6, 2017.

TARAMESHLOO, M., *et al.* Aloe vera gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. **Anatomy & Cell Biology**, vol. 45, no. 3, p. 170, 2012. <https://doi.org/10.5115/acb.2012.45.3.170>.

TEPLICKI E, *et al.* The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. **Wounds**. Set;30(9):263-268, 2018.

TUMMALAPALLI M., *et al.* Composite wound dressings of pectin and gelatin with aloe vera and curcumin as bioactive agents. **Int J Biol Macromol**. Jan;82:104-13, 2016.

WHITEHEAD, A. J., *et al.* Endemic North American Plants as Potentially Suitable Agents for Wound Cleaning Under Resource Scarce Conditions. **Wilderness Environ Med**, v. 30, 2019.

WHITTERMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, 52(5), 546-553, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, URSS, 1978. Geneva, 1978.

WÖLFLE, U.; SEELINGER, G.; SCHEMPP, C. M. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). **Planta Med**, v. 80, 2014.

ZONNER, A. M., *et al.* Plantas medicinais e seu uso na fitoterapia / Medicinal plants and their use in phytotherapy. **Brazilian Journal of Development**, 8(5), 35006–35016, 2022.

APÊNDICE

Apêndice I: Estratégia de pesquisa

Medline/PubMed, pesquisa realizada em março de 2021.

Busca	Assunto	Registros recuperados
#1	("Wound healing" [MeSH] OR "Healing, Wound" OR "Wound Healings") OR ("Inflammation" [MeSH] OR "Inflammations")	480.143 resultados
#2	("Plants, Medicinal" [MeSH] OR "Medicinal Plant" OR "Plant, Medicinal" OR "Medicinal Plants" OR "Medicinal Herbs" OR "Herb, Medicinal" OR "Medicinal Herb") OR ("Phytotherapy" [MeSH] OR "Herbal Therapy" OR "Herb Therapy")	113.998 resultados
Limitado à data de publicação em 2011-2021		1.840 resultados
Limitado a ensaio clínico ou ensaio clínico randomizado controlado		94 resultados