

Avaliação do uso de pomada à base de sementes de jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam) na terapêutica tópica de feridas

Vitorino Filho, R.N.L.¹; Batista, M.C.S.^{2*}; Verçosa, B.L.A.¹; Silva, S.M.M.S.³; Machado, A.S.F.¹; Bonfim, J.M.¹; Brandão, A.A.C.¹; Sousa, J.B.B.⁴.

¹Curso de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil.

²Departamento de Morfofisiologia Veterinária, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil.

³Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil.

⁴Secretaria Estadual da Saúde do Piauí, SESAPI, Teresina, PI, Brasil.

Recebido 17/10/2007 / Aceito 17/04/2008

RESUMO

As propriedades cicatrizantes da jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam) são atribuídas a uma proteína encontrada na semente de sua fruta que, em casos de queimaduras de pele, proporciona a regeneração do tecido danificado em vez da substituição por tecido conjuntivo fibroso. Objetivando avaliar macro e microscopicamente o efeito da pomada formulada com o pó obtido a partir de sementes de jaca na cicatrização, por segunda intenção, de feridas cutâneas em camundongos, limpas e infectadas experimentalmente por *Staphylococcus aureus*, realizou-se o estudo em 96 camundongos nos quais foram feitas feridas experimentais na região dorso-lateral. Cada grupo, com 12 animais, recebeu um tipo de tratamento. O grupo GI serviu como controle para feridas limpas, o grupo GII foi o controle para feridas infectadas e os demais foram tratados topicamente com pomada à base de semente de jaca em diferentes esquemas de administração. Os animais foram avaliados diariamente e sacrificados cinco, 10 e 13 dias após a cirurgia, sendo removido o tecido cicatricial e circunjacente para avaliação histológica. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

Palavras-chave: camundongos; cicatrização; feridas; jaca; *Artocarpus heterophyllus* Lam; lectina.

INTRODUÇÃO

Ferida, ou ferimento, é uma lesão corporal física que resulta no rompimento da continuidade normal das estruturas (Probst, 1998). A capacidade de reparação tecidual

observada nos seres vivos é de suma importância para sua sobrevivência (Sanchez Neto et al., 1993).

A cicatrização de feridas consiste em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a repavimentação e a reconstituição do tecido. Tal evento é um processo dinâmico que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos que se comportam de forma harmoniosa a fim de garantir a restauração tissular (Mandelbaum et al., 2003).

A cura ou reparação de feridas corresponde ao processo de cicatrização, que pode ocorrer por primeira intenção, quando há união imediata das bordas ou por segunda intenção, quando as bordas ficam separadas e há necessidade de formação de um tecido chamado cicatricial (Howel & Maquart, 1991).

Na rotina diária, os médicos veterinários atendem pacientes com os mais diversos tipos de ferimentos, devendo escolher a melhor forma de tratamento, que busca reparação tissular e cuja instituição depende da localização do ferimento, grau de lesão tecidual, tipo de secreção e de cicatrização observada (Pereira & Arias, 2002).

Em feridas limpas, ou seja, aquelas isentas de contaminação, a cura pode ocorrer dentro de 15 dias, dependendo da extensão do traumatismo, higidez orgânica, adoção ou não de medidas terapêuticas que acelerem o processo. Nas feridas contaminadas, o período requerido para a cura é maior e a instituição do tratamento adequado é indispensável (Richardson et al., 1988).

A semente de jaca, assim como a de muitos vegetais, contém uma classe especial de proteínas, as lectinas. A lectina KM+, presente na semente de jaca, além da propriedade de induzir a migração de neutrófilos e proliferação celular, favorece a regeneração, que é feita pela substituição do tecido lesado por tecido normal em vez de tecido cicatricial

*Autor Correspondente: Maria do Carmo de Souza Batista - Departamento de Morfofisiologia Veterinária - Centro de Ciências Agrárias - Universidade Federal do Piauí, UFPI - Campus Universitário Min. Petrônio Portela, s/ no. Bloco 6 - CEP: 64049-450 - Teresina - PI, Brasil. - Telefone: (86)3215-5562 - Fax: (86)3215-5560 - e-mail: cbatista@ufpi.br

(Barreira, 2004). Lectinas correspondem a uma classe de proteínas presentes em diferentes organismos, incluindo o homem. Suas estruturas moleculares são diferenciadas, proporcionando o encaixe específico com açúcares de superfícies celulares. Esse reconhecimento de açúcares feito pela lectina da semente de jaca, denominada KM+, é responsável por desencadear reações celulares que induzem o comportamento ideal do tecido diante de queimaduras. Um estudo experimental com esta proteína em queimaduras mostrou que as lesões são regeneradas de modo acelerado, a necrose tecidual é evitada e o tecido que se recompõe não é fibrótico, cicatricial, mas sim formado por células saudáveis, funcionais, fato demonstrado pela repilificação precoce do local lesado (Barreira, 2005).

Embora tenham sido pesquisados e desenvolvidos muitos recursos e tecnologias para favorecer a cicatrização, muito há o que se pesquisar para descobrir recursos acessíveis a maior número de pessoas e que sejam igualmente eficientes, tecnologicamente mais simples e oriundos de matérias-primas encontradas em regiões menos desenvolvidas.

O objetivo deste estudo é avaliar a cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas, limpas e infectadas por *Staphylococcus aureus*, e tratadas topicamente com pomada formulada com o pó obtido a partir de sementes de *Artocarpus heterophyllus* Lam, utilizando o camundongo como modelo experimental.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais de experimento

Foram utilizados 96 camundongos (*Mus musculus domesticus*) BALB/c com cinco a seis semanas de idade, divididos em oito grupos de doze animais, formados equitativamente por machos e fêmeas, mantidos em condições uniformes de manejo, recebendo ração balanceada (Fri-Lab ratos - FRI-RIBE) e água à vontade. Estes animais foram fornecidos pelo Biotério do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí.

Amostra bacteriana

Cultura de *Staphylococcus aureus* (Cepa MRPI98) oriunda da coleção do Departamento de Microbiologia e Parasitologia do CCS-UFPI.

Reagentes

Reagentes utilizados na avaliação microscópica - formol neutro tamponado a 10%, álcool etílico a 95%, álcool etílico absoluto, xilol, parafina, hematoxilina, eosina, solução fixadora de Bouin, cloreto de ferro, água destilada, ácido clorídrico concentrado, Biebrich Scarlet 1% aq, fucsina ácida 1% aq, ácido acético glacial, ácido fosfomolibdico, ácido fosfotungsticico e anilina azul. Todos os reagentes citados foram fornecidos pelo Labora-

tório de Imunohistoquímica e Biologia Molecular do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí.

Sementes de jaqueira

Nome científico: *Artocarpus heterophyllus* Lam. Exsicata N° de Registro TEPB: 23.131. Herbário Graziela Barroso - Centro de Ciências da Natureza/ UFPI.

Metodologia

Preparo da formulação

As sementes extraídas foram desidratadas em estufa de ventilação forçada a 45°C onde permaneceram por dois dias. Em seguida, foram pulverizadas em moinho elétrico do Departamento de Zootecnia do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí. Testou-se a seguinte formulação de pomada (30 g de pó de sementes + glicerina qsp 100 g).

Preparação das feridas

Após prévia aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, as feridas experimentais foram feitas pelo método cirúrgico, mediante prévia anestesia dissociativa, pela associação de cloridrato de xilazina na posologia de 8,0 mg/kg, com cloridrato de ketamina na posologia de 140 mg/kg, via intraperitoneal. Após a anestesia, foram feitas a tricotomia e anti-sepsia com álcool iodado a 2%, bem como, a demarcação da área da pele pela aderência de esparadrapo na dimensão de 1 cm² e exérese do retalho de pele em torno da área marcada (Potier et al., 1992; Nascimento & Batista, 1998).

Infecção experimental

Nos grupos experimentais pares, imediatamente após a cirurgia, foi procedida a infecção das feridas através do gotejamento de cultura de *S. aureus* (Cepa MRPI98) oriunda da coleção do Departamento de Microbiologia e Parasitologia do CCS-UFPI, com o auxílio de pipetas esterilizadas, na quantidade de 50 µL sobre cada ferida.

Para a comprovação da infecção, foi feito o esfregão de material proveniente das feridas e preparação de lâminas coradas pelo método de Gram (Koneman et al., 2001), vinte e quatro horas após a infecção.

Tratamento

Confirmada a infecção, foram iniciados os tratamentos e procedida a avaliação macroscópica da reparação tissular. O início do tratamento ocorreu 28 horas após a confecção das feridas (Figura 1).

O grupo GI serviu como controle para feridas limpas, o grupo GII para feridas infectadas e os demais foram tratados topicamente com pomada à base de semente de jaca,



Figura 1. Tratamento tópico da ferida com pomada de semente de jaca.

sendo que, respectivamente, os grupos GIII, GV e GVII continham animais com feridas limpas tratadas uma, duas e três vezes ao dia. Os grupos GIV, GVI e GVIII agrupavam animais com feridas infectadas tratadas uma, duas e três vezes ao dia, respectivamente.

A avaliação macroscópica do processo cicatricial foi feita pela observação diária das feridas, verificando-se a ocorrência de hiperemia, exudação e aspecto da crosta e procedendo-se a mensuração de cada ferida com determinação da área da lesão a cada três dias com o auxílio de um paquímetro (Batista et al., 1996; Batista et al., 1997; Nascimento & Batista, 1998).

Para verificar microscopicamente a evolução da cicatrização foi feita a coleta de material para exame histopatológico. De cada grupo foram avaliados dois animais escolhidos ao acaso, dos quais foram retiradas cirurgicamente as áreas da lesão e circunjacentes, no 5º, 10º e 13º

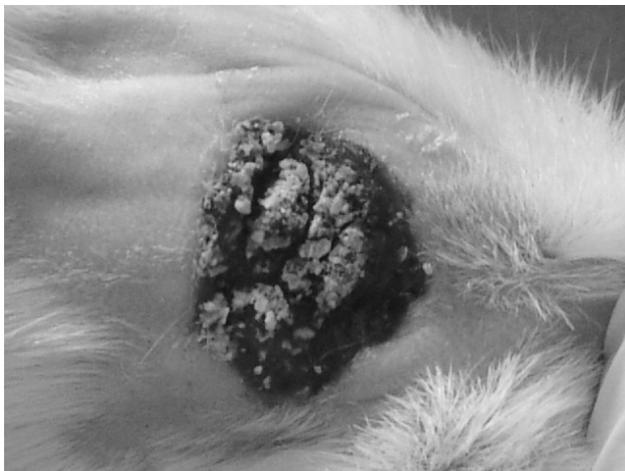


Figura 2. Ferida infectada tratada três vezes ao dia dois dias após a cirurgia evidenciando uma crosta mais retraída e ressecada que a observada nos demais grupos de animais.

dias após a cirurgia. Os fragmentos retirados das feridas foram fixados em formol a 10% por 24 horas, desidratados em álcool, diafanizados em xilol, incluídos em parafina, cortados em 5 μ m e corados pela técnica de Hematoxilina & Eosina (Luna, 1968) e técnica do Tricrômico de Masson (Behmer et al., 1976).

Análise estatística

O teste utilizado para a análise de variância foi o Teste F de G. W. Snedecor ao nível de 5% de probabilidade admitindo-se a hipótese de $F > 1$ (Godfrey, 1985).

RESULTADOS

Avaliação Macroscópica

O estudo macroscópico sobre os efeitos da pomada de semente de jaca em diferentes esquemas de administração, na terapêutica tópica de feridas limpas e infectadas por *Staphylococcus aureus*, permitiu observar que não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, quanto ao tempo de cicatrização.

Nos dois primeiros dias após a cirurgia, as feridas apresentaram-se hiperêmicas, com pouco exsudato e em todos os grupos tratados (feridas limpas ou infectadas), as mesmas mostraram-se mais retraídas e ressecadas (Figura 2).

No décimo primeiro dia após a cirurgia, todas as feridas apresentaram-se com crostas em franco processo de demolição e fagocitose pelos macrófagos, evidenciando a formação do tecido de granulação (Figura 3).

No décimo terceiro dia, as feridas evidenciaram o movimento centrípeto das suas bordas (Figura 4).

Finalmente, no décimo sétimo dia, todas as feridas de todos os grupos apresentaram-se fechadas (Figura 5).

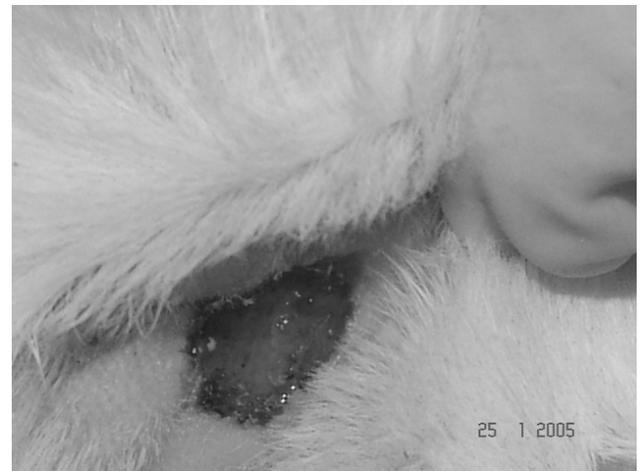


Figura 3. Ferida limpa tratada uma vez ao dia no 11º dia pós-cirúrgico. O tecido de granulação pode ser observado no leito da ferida com sua coloração rósea e brilho metálico.



Figura 4. Ferida limpa tratada uma vez ao dia no 13º dia pós-cirúrgico. Os miofibroblastos promovem o movimento centrípeto das bordas da ferida.



Figura 5. Mesmo animal da Figura 04. No 17º dia após a cirurgia as feridas apresentaram-se fechadas iniciando o processo de remodelação.

Avaliação Microscópica

A avaliação microscópica descritiva permitiu observar que no quinto dia pós- cirúrgico não foi observada diferença entre os tratamentos. Os animais de todos os grupos apresentaram, na sua grande maioria, grandes coágulos com presença de polimorfonucleados (principalmente neutrófilos) e restos celulares (Figura 6). Em todos os grupos constatou-se o início da migração de queratinócitos (Figura 7). Grande quantidade de fibrina estava presente nas feridas dos animais de todos os grupos. O tecido de granulação nos animais de todos os grupos apresentou-se migrando das bordas para o centro da ferida onde se mostrou como uma fina camada (Figura 8). Na análise por meio da coloração de Masson (Figura 9) observou-se quantidade mínima de colágeno nas feridas dos animais de todos os grupos.

A análise realizada nas secções histológicas no décimo dia após a cirurgia sugere que no grupo GI (não tratado), e nos grupos GIV e GVI (tratados), o processo de cicatrização estava mais avançado que nos demais, pois, em pelo menos um animal de cada grupo foi observada migração completa de queratinócitos e presença de queratina (Figura 10). Pela análise histológica não houve diferença entre grupos de ferida limpa não tratada e grupos de feridas tratadas. Em todos os grupos os animais evidenciaram uma redução no tamanho e/ou na espessura do coágulo, sendo que em alguns animais este estava completamente eliminado e a fibrina mostrou-se em mínima quantidade ou completamente removida (Figura 11). O tecido de granulação e o colágeno, na maioria dos grupos encontravam-se das bordas para o centro da ferida, sendo que no centro apresentavam-se de moderada a média quantidade (Figura 12).

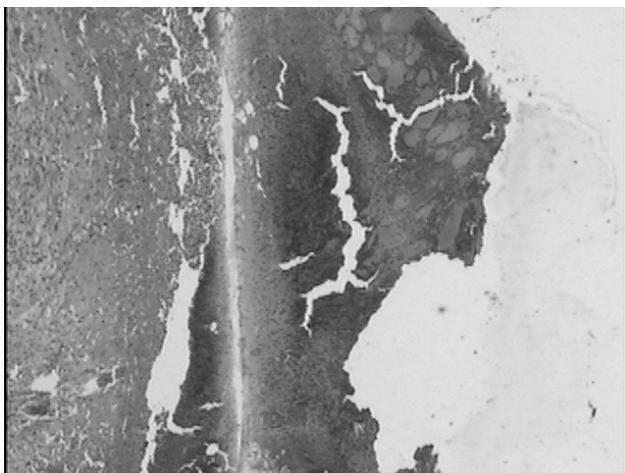


Figura 6. Grande crosta com restos celulares e polimorfonucleados em ferida no quinto após a cirurgia (Hematoxilina & Eosina - objetiva 4x).

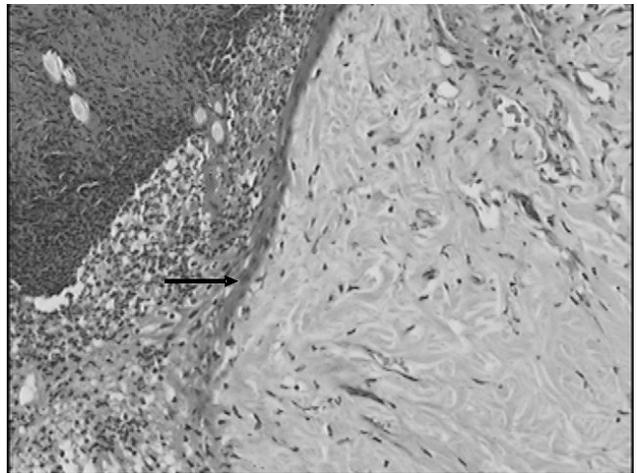


Figura 7. Ao quinto dia pós-cirúrgico constatou-se nos animais de todos os grupos o início da migração de queratinócitos apontada pela seta (Hematoxilina & Eosina - objetiva 10x).

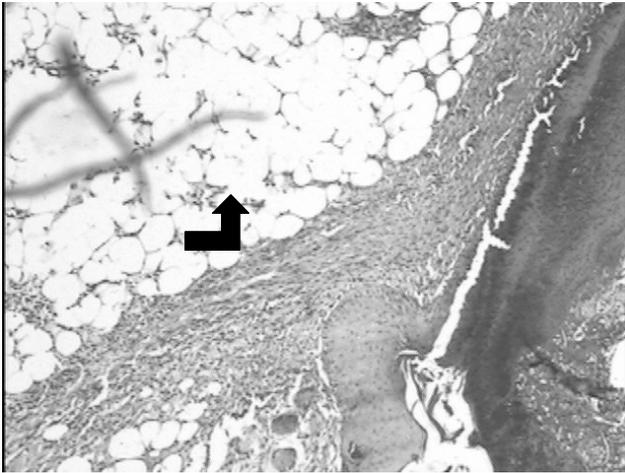


Figura 8. A seta curva indica o sentido da migração do tecido de granulação das bordas para o centro da ferida no quinto dia após a cirurgia (Hematoxilina & Eosina - objetiva 4x).

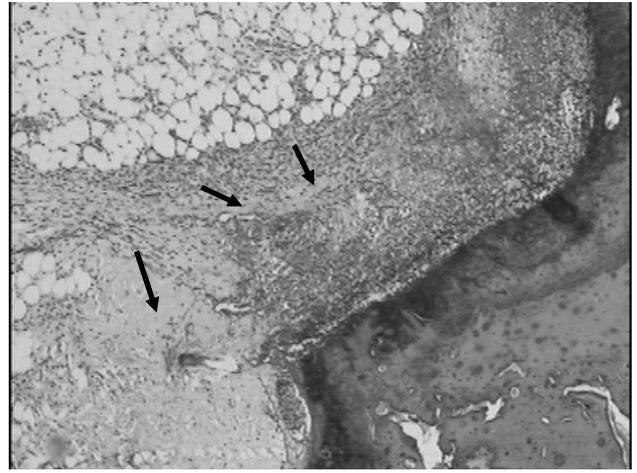


Figura 9. Fibras colágenas escassas nas feridas dos animais de todos os grupos no quinto dia após a cirurgia (Tricrômico de Masson - objetiva 4x).

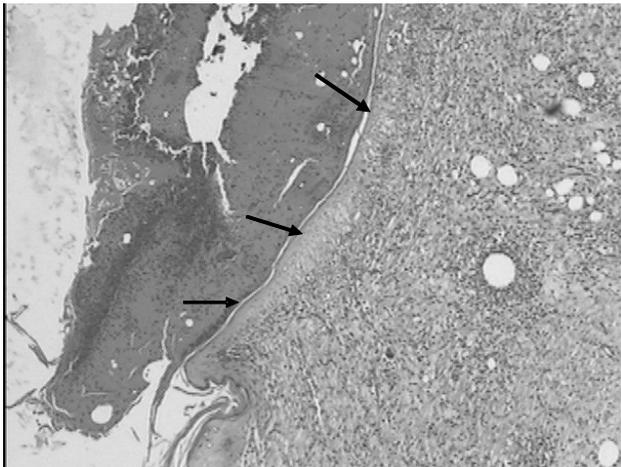


Figura 10. Setas indicando migração completa de queratinócitos em ferida limpa não tratada dez dias após a cirurgia (Hematoxilina & Eosina - objetiva 4x).

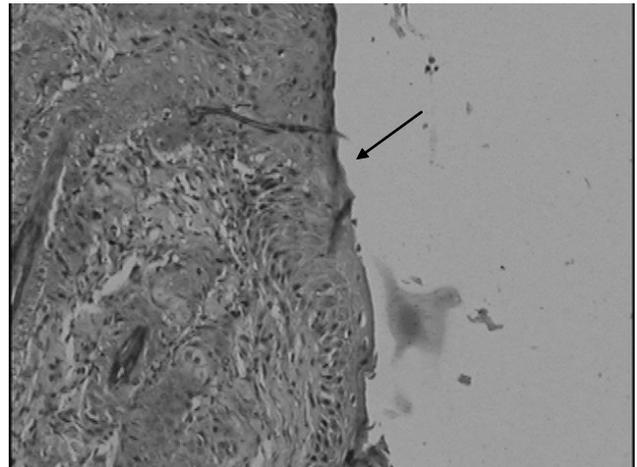


Figura 11. Ferida com coágulo removido dez dias após a cirurgia (Hematoxilina & Eosina - objetiva 10x).

No 13º dia os grupos GII, GIV e GVI apresentaram ao menos um animal com migração completa de queratinócitos, presença de queratina e reepitelização completa (Figura 13) sendo que em um dos animais destes grupos a epiderme já se apresentava espessa com papilas dérmicas formadas (Figura 14), sugerindo que os animais destes grupos estavam em um estágio mais avançado da cicatrização. Também foi constatado ao 13º dia a presença de média a grande quantidade de tecido de granulação e de colágeno na quase totalidade dos grupos (Figura 15).

DISCUSSÃO

Nas feridas agudas, a presença de exsudato na incisão é normal durante as primeiras 48 a 72 horas. Após esse período, a exsudação é sinal de prejuízo à cicatrização (Ba-

tes-Jensen, 1998). Quando persiste o exsudato, ocorre desagregação da crosta favorecendo o desenvolvimento de germes entre ela e o tecido de granulação (Oliveira, 1992).

No presente estudo a substituição de neutrófilos por macrófagos ocorreu tradicionalmente quando comparado com a literatura, possivelmente pelo fato deste ser um estudo com feridas infectadas e de segunda intenção. Brasileiro Filho (1998) relata que na cicatrização de feridas por primeira intenção, cerca de seis horas após o trauma, a margem da ferida contém fagócitos, e por volta de 24 horas o coágulo já está invadido por estas células, com predomínio dos neutrófilos. Com 48 horas, o número de neutrófilos diminui sensivelmente, passando o exsudato a ser constituído predominantemente por macrófagos, fenômenos esses que ocorrem também na cicatrização por segunda intenção e que foram observados neste experimento.

A epiderme, nos seus bordos cortados, torna-se es-

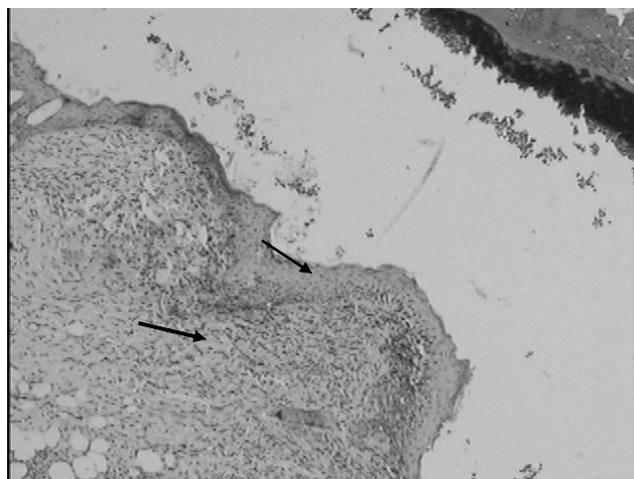


Figura 12. Quantidade de colágeno aumentando na matriz extracelular de ferida dez dias após a cirurgia (Tricrômico de Masson - objetiva 4x).

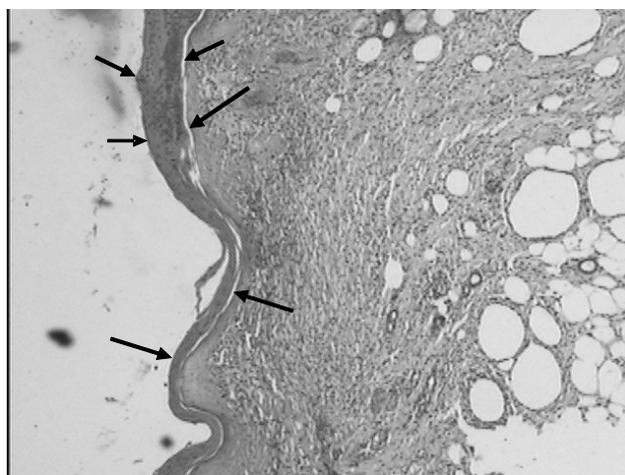


Figura 13. Reepitelização completa (indicada pelas setas) em ferida infectada tratada uma vez ao dia no 13º dia pós-cirúrgico. (Hematoxilina & Eosina - objetiva 4x).

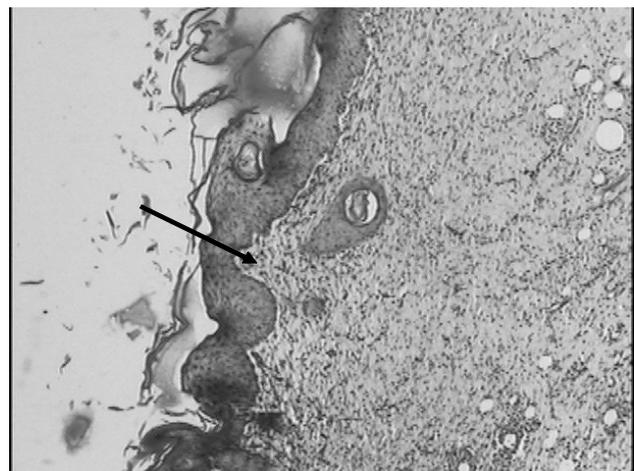


Figura 14. A seta indica uma papila dérmica em ferida infectada tratada duas vezes ao dia 13 dias após a cirurgia (Tricrômico de Masson - objetiva 10x).

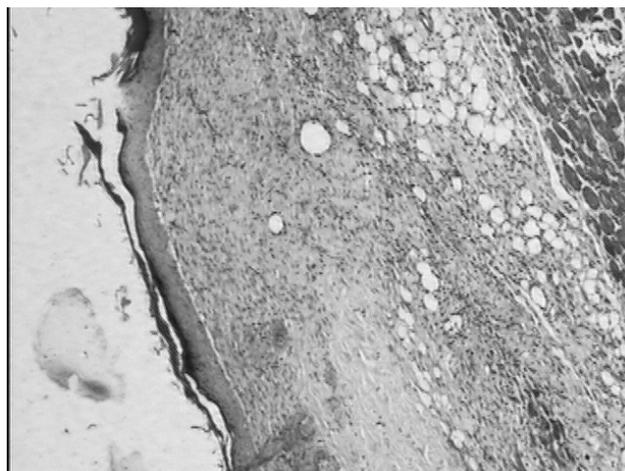


Figura 15. Grande quantidade de tecido de granulação e colágeno (Tricrômico de Masson - objetiva 4x).

pessa como resultado da atividade mitótica das células basais e, em 24 a 48 horas, células epiteliais das bordas tanto migram quanto crescem ao longo das margens da derme cortada e por debaixo da crosta superficial, fundindo-se na linha média, assim produzindo uma camada epitelial delgada e contínua (Contran et al., 1989).

Foram encontrados focos bacterianos em feridas limpas, possivelmente, pela utilização de serragem não estéril no manejo dos animais resultando em infecções secundárias.

Foi visualizada uma grande quantidade de fibrina nas feridas dos animais de todos os grupos. Kentlloyd (1992) afirma que a baixa tensão de oxigênio e o acúmulo de fibrina no centro da lesão estimulam a multiplicação e migração centrípeta dos fibroblastos pela malha de fibrina.

O tecido de granulação invade progressivamente o espaço incisional. No quinto dia, este espaço é preenchido

por tecido de granulação (Contran et al., 1989). O colágeno inicialmente é escasso e se cora fracamente (Thomson, 1983).

Ao décimo dia os animais do GI apresentaram um processo de cicatrização mais acelerado, todavia, Monheit (2004) relata que a reepitelização em feridas de primeira intenção começa no terceiro dia e continua até o 10º a 14º dias.

Ao décimo dia após a cirurgia, a substancial redução do tamanho e/ou espessura do coágulo ou até mesmo a sua completa remoção, coincide com o que afirma Lacerda Neto (2007), de que os macrófagos são removedores macrofagocíticos que sintetizam proteases, fazendo a remoção de coágulos de fibrina da ferida.

Segundo (Brasileiro Filho, 1998), a quantidade de colágeno aumenta com o tempo e por volta de duas semanas suas fibras passam a predominar na matriz extracelular, o que foi evidenciado neste experimento.

No 13º dia pós-cirúrgico observou-se retração da ferida. A função de contrair a ferida é atribuída aos miofibroblastos. Quando a ferida se fecha, o número de células dos vasos sanguíneos e de miofibroblastos diminuem. Isto se deve ao fenômeno denominado apoptose ou morte celular programada, pelo qual o tecido de granulação evolui para a cicatriz (Desmolieri et al., 1995).

Embora os animais dos grupos GII, GIV e GVI tenham apresentado ao menos um animal com migração completa de queratinócitos, presença de queratina e reepitelização completa, sugerindo um estágio mais avançado de cicatrização, não houve diferença significativa em relação aos outros grupos, os quais ainda encontravam-se na fase proliferativa, a qual, segundo Hatanaka & Curi (2007), tem duração de 12 a 14 dias. Nesta fase, ocorre angiogênese, produção de colágeno pelos fibroblastos e intensa migração celular, principalmente de queratinócitos, promovendo a reepitelização.

O grande aumento na quantidade de tecido de granulação e de colágeno ao 13º foi descrito por (Contran et al., 1989), que afirma que durante a segunda semana, começa o longo processo final de cicatrização, realizado pelo acúmulo maior de colágeno dentro da cicatriz incisional, acompanhado de regressão dos canais vasculares.

A análise macroscópica e microscópica descritiva do processo cicatricial permitiu concluir que a utilização de pomada formulada com pó obtido a partir de sementes de jaca, não acelera a cicatrização de feridas limpas e infectadas por *S. aureus*, em camundongos. Entretanto, um estudo com um maior número de repetições por grupo, a análise do progresso da cicatrização transcorrido um maior período de tempo após a cirurgia e a utilização de diferentes formulações seria de grande relevância para fornecer subsídios adicionais para a questão.

ABSTRACT

Evaluation of ointment based on jack-fruit (Artocarpus heterophyllus Lam) seeds for topical treatment of wounds

The wound-healing properties of jack-fruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam) are attributed to a protein found in its seeds that, when applied to skin burns, promotes the regeneration of the damaged tissue rather than replacement by fibrous connective tissue. Aiming at macroscopic and microscopic assessments of the effect of an ointment made from the powdered seeds of jack-fruit on the second intention healing of skin wounds in mice, both clean and experimentally infected with *Staphylococcus aureus*, experimental wounds were made on the lateral dorsal surface of 96 mice. The animals were placed in groups of twelve, each group being subjected to one type of treatment. One group served as a control for clean wounds, another was the control for infected wounds and the rest were treated topically with seed-based ointment in different schemes of administration. The animals were examined daily and killed five, 10 and

13 days after surgery, the scar tissue and surrounding tissues being removed for histological evaluation. The results showed that there was no statistically significant difference between treatments.

Keywords: mice; healing; wounds; jack-fruit; *Artocarpus heterophyllus* Lam; lectin.

REFERÊNCIAS

Barreira MCR. Utilizando substância presente na jaca, pesquisadores da USP em Ribeirão Preto desenvolvem pomada capaz de regenerar as células em caso de queimaduras, 2004. Disponível em URL: <http://www.usp.br> [20 out 2004].

Barreira MCR. Pesquisadora desenvolve pomada regeneradora celular a partir de proteína da jaca. Desenvolvida na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2004. Disponível em URL: <http://www.frmf.usp.br> [27 jan 2005].

Bates-Jensen BM. Management of exsudate and infection. In: Sussman C, Bates-Jensen BM, Ed. *Wound care: a collaborative practice manual for physical therapists and nurses*. Gaithersburg: Aspen Publishers; 1998. p.159-77.

Batista MCS, Martins FMM, Lira SRS, Cruz MSP, Oliveira RAA. Avaliação da atividade cicatrizante da vagem de jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart.) In: *Anais do 2º Congresso Brasileiro de Medicina e Terapias Naturais*; 1996 Ago 20-24; Brasília (DF). 1996:104.

Batista MCS, Moura-Fé NQ, Lira SR. Efeito da terapia tópica com mel de abelhas, isolado e em associação a emulsão Scott, em feridas experimentais de cães e gatos. In: *Anais do 25º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária*; 1997 Out 20-24; Gramado (RS). 1997:206.

Behmer OA, Tolosa EMC, Freitas Neto ACG. *Manual de técnicas para histologia normal e patológica*. São Paulo: Edart; 1976.

Brasileiro Filho G. *Bogliolo patologia geral*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.

Contran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins pathologic basis of disease*. 6th.ed. Philadelphia: Saunders; 1989.

Desmolieri A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995; 146 (1):56-66.

Godfrey KA. Statistics in practice. Comparing the means of several groups. *N Engl J Med* 1985; 313:1450-6.

Hatanaka E, Curi R. Ácido graxo e cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Farm* 2007; 88(2):53-8.

- Howel JP, Maquart FX. La cicatrization. *La Reserch* 1991; 22(236):1174-81.
- Kentlloyd KD. Wound healing. In: AUER, J.A. *Equine surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p.38-45.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WN, Schreckenberger DC, Winn Junior WC. *Diagnóstico microbiológico*. 5.ed. São Paulo: MEDSI; 2001.
- Lacerda Neto JC. Considerações sobre a cicatrização e tratamento de feridas cutâneas em eqüinos. Disponível em URL: <http://br.merial.com/pdf/arquivo8.pdf>. [03 ago 2007].
- Luna LG. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3rd.ed. New York: McGraw-Hills Book; 1968.
- Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. *An Bras Dermatol* jul/ago 2003; 78(4):393-408. Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=SO365-05962003000400002&Ing=pt&nrm=isso. [05 jan 2005]
- Monheit MD. Chemical Peels. *Skin Therapy Lett* 2004; 9(2):6-11.
- Nascimento MJL, Batista MCS. Avaliação macro e microscópica do processo cicatricial de feridas experimentais de camundongos tratadas topicamente com açúcar. In: *Anais do 6º Seminário de Iniciação Científica da UFPI*; 1998, Teresina (PI). 1998:113.
- Oliveira HP. Traumatismos nos animais domésticos. *Cad Téc Esc Vet* 1992; 1(7):1-57.
- Pereira AM, Arias MVB. Manejo de feridas em cães e gatos - revisão. *Clínica Veterinária*, n.38, mai/jun. 2002. Disponível em URL: <http://www.editoraguara.com.br/cv/ano7/cv38/cv38.htm#ferida> [02 jan 2005].
- Potier GMA, Falcão SC, Cruz AF. A utilização da seiva da bananeira na cicatrização de feridas por segunda intenção. In: *Anais do 12º Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*; 1992 Set 15-17; Curitiba (PR), 1992.
- Probst CW. Cicatrização das Feridas e Regeneração de Tecidos Específicos. In: Slater D. *Manual de cirurgia de pequenos animais*. 2.ed. São Paulo: Manole; 1998. v.1
- Richardson DC, Swain SF, Wilhalf D. Tratamento da ferida contaminada. In: Betts, CW, Crane SW. *Manual de terapêutica cirúrgica dos pequenos animais*. São Paulo: Manole; 1988. p.173-200.
- Sachez Neto R, Barone B, Teves DC, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamentos com solução de com solução de papaína a 2%. *Acta Cir Bras* 1993; 8(1):18-23.
- Thomson RG. *Patologia geral veterinária thomson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983.