

ANTONIO CARLOS NITZ

**ESTUDO MORFOMÉTRICO NA CICATRIZAÇÃO
DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS,
UTILIZANDO *Coronopus didymus*
E *Calendula officinalis***

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas.

**FLORIANÓPOLIS
2005**

ANTONIO CARLOS NITZ

**ESTUDO MORFOMÉTRICO NA CICATRIZAÇÃO
DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATOS,
UTILIZANDO *Coronopus didymus*
E *Calendula officinalis***

**Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas.**

**Coordenadora do Mestrado em Ciências Médicas da UFSC: Prof^ª. Márcia
Margaret Menezes Pizzichini – MD – MSc – PhD**

Orientador: Prof. Jorge Bins-Ely – MD – MSc – PhD

Co-Orientador: Prof. David Rivero Tames – CD – PhD

**FLORIANÓPOLIS
2005**

Nitz, Antonio Carlos

Estudo morfométrico na cicatrização de feridas cutâneas em ratos, utilizando *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*. Antonio Carlos Nitz. Florianópolis, 2005. 63 p.

Orientador: Jorge Bins-Ely

Dissertação (Mestrado) – Univerisdade Federal de Santa Catarina –
Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas

1. *Coronopus didymus*
2. *Calendula officinalis*
3. Feridas cutâneas
4. Ratos Wistar.
5. Cicatrização

Aos meus pais,
Artur e Ivonete,
que mostraram os diversos
caminhos que a vida pode tomar
e me deram a opção da escolha.

À minha esposa, Eliana,
pela paciência, incentivo,
compreensão e ajuda, o meu
amor e reconhecimento.

Às minhas filhas,
Julia e Laura, que com
seus sorrisos inocentes
alegram a minha vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao professor Doutor Jorge Bins-Ely que aceitou prontamente orientar este trabalho. Agradeço sinceramente todo esforço, dedicação e disponibilidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. David Rivero Tames, professor de Histologia da UNIVALI, pelo auxílio em todas as etapas deste trabalho.

A Beatriz Pacheco Corrêa, Enfermeira e Técnica de Laboratório de Pesquisas da UNIVALI, pela participação em todas as etapas da técnica histológica.

A Maria de Lourdes Corrêa, funcionária do biotério de recepção do curso de Odontologia da UNIVALI, pelo cuidado dos animais de experimentação e auxílio nos procedimentos operatórios.

À Prof^a. Dr^a. Maique Weber Biavatti, professora do curso de Farmácia e Bioquímica da UNIVALI, que preparou os extratos fitoterápicos e pelos subsídios nos assuntos farmacêuticos.

À Prof^a. Eliana Ruiz Jimenez, que revisou o texto em português e o resumo em inglês.

Ao Prof. Renato César Dittrich MSc. e Prof. Dr. Henry Stuker, professores de Estatística da UNIVALI, que realizaram a análise estatística do trabalho.

A todos os Professores, dedicados, comprometidos, verdadeiros mestres na acepção da palavra.

Aos colegas, companheiros de todas as horas irmanados pela ajuda mútua e convivência camarada.

ÍNDICE

RESUMO.....	VI
SUMMARY.....	VII
1- INTRODUÇÃO.....	8
2- OBJETIVO.....	16
3- MÉTODOS.....	17
4- RESULTADOS.....	27
5- DISCUSSÃO.....	37
6- CONCLUSÃO.....	41
7- REFERÊNCIAS.....	42
NORMAS ADOTADAS.....	46
APÊNDICE.....	47
ANEXOS.....	63

RESUMO

Introdução: Há milênios o homem utiliza plantas medicinais com a finalidade de acelerar o processo de cicatrização de feridas cutâneas. Apesar do uso sistemático algumas plantas medicinais ainda não receberam o devido respaldo científico através da experimentação.

Objetivo: Estudar comparativamente, através de metodologia histométrica, o potencial cicatrizante dos extratos aquosos de *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*.

Métodos: 15 ratos Wistar, machos, pesando aproximadamente 250 g foram submetidos ao resseccionamento de um fragmento cutâneo circular de aproximadamente 1 cm de diâmetro, até a exposição da fáscia muscular. Os animais foram divididos em dois grupos. O grupo controle recebeu diariamente sobre o ferimento uma gota de soro fisiológico. O grupo experimental foi redistribuído em 2 subgrupos. O Sub-grupo CD recebeu diariamente uma gota de extrato aquoso de *Coronopus didymus* e no Sub-grupo CO aplicou-se diariamente uma gota de extrato aquoso de *Calendula officinalis*. Decorridos sete dias de experimento, os animais foram submetidos à eutanásia. A área em cicatrização foi removida e processada para confecção de lâminas histológicas coradas com H. E. Para a avaliação morfométrica utilizou-se uma ocular histométrica dotada de um retículo de 100 pontos e empregou-se uma objetiva de 100x.

Resultados: A avaliação histométrica permitiu observar que o grupo controle apresentou em média 14,51 fibroblastos e 64,63 fibras colágenas por campo observado; o Sub-grupo *Coronopus didymus* apresentou em média 19,06 fibroblastos e 70,95 fibras colágenas e o Sub-grupo *Calendula officinalis* apresentou em média 17,89 fibroblastos e 68,54 fibras colágenas.

Conclusões: Os resultados obtidos neste estudo permitem concluir que o extrato aquoso de *Coronopus didymus* mostrou-se eficiente no processo cicatricial de feridas cutâneas em ratos Wistar, uma vez que promoveu um aumento, estatisticamente significativo, do número de fibroblastos e fibras colágenas.

O extrato aquoso de *Calendula officinalis*, apesar de proporcionar um maior número de fibras colágenas e fibroblastos que o grupo controle, não apresentou diferença estatisticamente significativa.

SUMMARY

Introduction: Herbal medicine has been used to accelerate wound healing process for thousand years. In spite of the systematic use of medical plants, some of them have not received an adequate scientific investigation through experimentation.

Objective: Study comparatively, through histometric methodology, the healing potential of the aqueous extracts of *Coronopus didymus* and *Calendula officinalis*.

Methods: 15 male Wistar rats, weighing about 250 g were submitted to a resection of a circular skin fragment of about 1 cm in diameter until exposing the muscular fascia. The animals were divided in two groups. Control group received a drop of physiologic serum over the wound daily. The experimental group was divided in two subgroups. Subgroup CD received a drop of aqueous extract of *Coronopus didymus* over the wound daily and Subgroup CO received a drop of aqueous extract of *Calendula officinalis* over the wound daily. Passed the experimental period of seven days, the rats were euthanized. The healing area was removed and processed for the preparation of histological slides colored with H. E. In order to process the morphological evaluation, it was used an histometric eyepiece of 100 points and a 100x objective lens.

Results: It has been observed through histometrical evaluation that group control presented an average of 14.51 fibroblasts and 64.63 collagenous fibers by field observed; Subgroup *Coronopus didymus* presented an average of 19.06 fibroblasts and 70.95 collagen fibers and Subgroup *Calendula officinalis* presented an average of 17.89 fibroblasts and 68.54 collagen fibers.

Conclusions: Based on this investigation, it is concluded that the aqueous extract of *Coronopus didymus* showed efficiency in the process of accelerating wound healing in Wistar rats, as it has promoted a statistically significant increase in the number of fibroblasts and collagen fibers.

The aqueous extract of *Calendula officinalis* also promoted an increase in the number of fibroblasts and collagen fibers when compared to the control group but it was not a statistically significant difference.

1. INTRODUÇÃO

A pele e seus anexos constituem o maior órgão do corpo humano, correspondendo a aproximadamente 16% do peso corporal e representa o limite físico do ser humano com o meio que o cerca.¹ A camada mais externa da pele é formada pelo tecido epitelial, do tipo pavimentoso estratificado queratinizado, que constitui a epiderme. Abaixo desta encontramos um tecido conjuntivo denominado derme.

O tecido epitelial apresenta uma grande coesão entre suas células, mas é sensível à solução de continuidade, que se ocorrer, é precipitada por fatores agentes, expondo o tecido conjuntivo subjacente.

Quando há solução de continuidade, o organismo reage reparando o tecido lesado através de um processo de cicatrização.

A cicatrização da pele pode ocorrer espontaneamente ou por primeira intenção ou mediante sutura e a lesão, segunda intenção. Quando a cicatrização ocorre por segunda intenção, a lesão apresenta-se extensa e infectada, com grande destruição tecidual e os bordos não se mantêm coaptados.²

Os dois mecanismos de cicatrização seguem o mesmo processo, ocorrendo apenas diferenças quantitativas e não qualitativas,³ quando vistas utilizando um parâmetro temporal.

A cicatrização é um processo complexo e multifatorial.

Imediatamente após o ferimento, a área lesada é preenchida por sangue, seguido da coagulação, desidratação e formação de uma crosta que recobre a lesão, protegendo-a. Concomitantemente desenvolve-se uma reação inflamatória aguda devido à liberação de mediadores químicos por parte do coágulo, das células epiteliais e conjuntivas da margem da lesão. Os mediadores químicos determinam a vasodilatação e a exposição, pelas células endoteliais, de moléculas de adesão que se unem com leucócitos favorecendo a diapedese.⁴

Após 6 horas, os neutrófilos invadem a área lesada. Os macrófagos surgem a partir da 12^a hora⁵ e, após 24 horas, há um predomínio de monócitos e linfócitos.⁴

O exsudato inflamatório, o sangue e o tecido necrótico sofrem ação de enzimas secretadas por neutrófilos promovendo a liquefação e posterior remoção através de vasos linfáticos. As diminutas partículas sólidas remanescentes são fagocitadas por macrófagos.² Em seguida, fibroblastos e células endoteliais ocupam a área lesada e proliferam. Dentro de 3 a 5 dias formam um tipo especializado de tecido denominado tecido de granulação.⁶

A proliferação dos fibroblastos é determinada pelos fatores de crescimento, fator de crescimento de fibroblastos (FGFa e b), fator transformador de crescimento (TGF β) e fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), sintetizados por macrófagos, linfócitos e plaquetas.⁴

Os capilares do tecido de granulação originam-se a partir do endotélio de capilares da margem da ferida. Os fatores de crescimento fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblatos (FGF) e PDGF e a citocina TNF α são responsáveis pela proliferação e formação de brotos de células endoteliais que se organizam em uma estrutura tubular formando uma continuação do capilar original. Posteriormente as próprias células epiteliais desenvolvem uma lâmina basal.⁴ Esses capilares neoformados possuem uma grande permeabilidade uma vez que as células endoteliais não desenvolvem junções intercelulares características do tecido epitelial, favorecendo o aspecto edemaceado do tecido de granulação.⁵ Vasos linfáticos também proliferam nesse estágio.⁷

Os fibroblastos, os capilares neoformados, juntamente com as células inflamatórias residuais, passam a constituir o tecido de granulação. Macroscopicamente o tecido de granulação é mole, carnoso, de um vermelho intenso, com superfície extremamente irregular, assumindo um aspecto granuloso o que determina o nome desse tecido.⁷

Os fibroblastos constituem a principal célula do tecido conjuntivo. Responsáveis pela síntese do material extracelular, os fibroblastos secretam fibras colágenas, elásticas e reticulares, bem como a substância fundamental amorfa, um gel constituído por água, sais, glicoproteínas e proteoglicanas.⁸ Portanto, os fibroblastos são células fundamentais no processo de reparação tecidual.

Além dos fibroblastos e do material intercelular, encontramos no tecido conjuntivo diversos tipos celulares, tais como: macrófagos, mastócitos, plasmócitos, adipócitos, células indiferenciadas de origem mesenquimal, bem como células sanguíneas que podem penetrar no conjuntivo a partir de vasos sanguíneos, uma vez que os tecidos conjuntivos normalmente são bem vascularizados.⁸

O colágeno constitui o arcabouço dos seres pluricelulares e é a proteína mais comumente encontrada nos animais.⁶ Existem pelo menos 20 tipos de colágenos geneticamente diferentes que apresentam em comum o aminoácido glicina repetido a cada terceira posição da sequência. Os principais aminoácidos presentes no colágeno são a glicina (33,5%), a prolina (12%) e a hidroxiprolina (10%), sendo que a hidroxiprolina é característica do colágeno.⁸

A proteína pró-colágeno, sintetizada em organelas citoplasmáticas dos fibroblastos, constitui estrutura alongada apresentando uma hélice tripla de cadeias polipeptícas, lançada no meio extracelular, onde por ação enzimática perde suas extremidades, originando o tropocolágeno.⁶ As extremidades da molécula de pró-colágeno são denominadas peptídeos de registro⁸. A forma de tropocolágeno torna-se insolúvel e suas moléculas sobrepõem-se, umas às outras, ao longo de cerca de um quarto de seu comprimento, resultando na periodicidade característica do colágeno observada ao microscópio eletrônico.⁷ As associações de tropocolágenos determinam colágenos intersticiais ou fibrilares, colágenos tipo I, II, III, e ainda colágenos não fibrilares ou amorfos, colágenos tipo IV, V e VI.⁶

Miofibroblastos migram para a lesão após dois ou três dias, unem-se e, através da sua capacidade contrátil, promovem uma retração da ferida, que pode atingir de 50 a 70% do tamanho inicial.⁹

A riqueza de capilares no tecido de granulação propicia condições adequadas para os fibroblastos sintetizarem abundante material intercelular. A tensão de oxigênio é um fator crítico para a atividade fibroblástica. A deposição do colágeno inicia-se pelas bordas da ferida onde os níveis de oxigênio são mais favoráveis e progridem para o centro da lesão, acompanhando a proliferação dos capilares.¹⁰

O primeiro colágeno depositado, de 3 a 5 dias após a lesão, possui fibras mais finas e corresponde ao colágeno do tipo III.⁶ Progressivamente, esse colágeno é substituído pelo colágeno tipo I, que é mais resistente. Em duas semanas as fibras colágenas tipo I são predominantes.⁴

No 4^o dia, a lesão apresenta quantidades máximas de proteoglicanas e glicoproteínas, estas vão diminuindo gradativamente até atingirem, no 12^o dia, a proporção normal. As proteoglicanas, dotadas de capacidade hidrófila, agregam água em torno de sua molécula determinando a formação de edemas localizados que favorecem o deslocamento celular auxiliando no processo cicatricial.¹¹

Simões e col. e Sanchez Neto e col. afirmam que os fibroblastos atingem seu maior número no 7^o dia, ocorrendo um decréscimo a partir de então.^{11,12}

O aumento da densidade de fibras colágenas e suas retrações, por sinérese, ou seja, por perda de água, promove a redução do diâmetro de um certo número de capilares. Conseqüentemente, o endotélio desses vasos prolifera para a luz causando sua obstrução (endarterite obliterante). A diminuição do fluxo sanguíneo determina uma redução dos constituintes do tecido de granulação.² Arteríolas e vênulas surgem na área lesada por diferenciação de células mesenquimais em células musculares que envolvem os capilares,

passando a constituir a parede desses novos vasos. Estas alterações fazem com que o tecido de granulação mude sua estrutura constituindo um tecido conjuntivo típico.⁹

A deposição de colágeno atinge o pico em torno do 80º dia e a resistência ao estiramento continua a crescer após vários meses. Após um ano, somente 70% da resistência original da derme é readquirida.⁴

Em constante renovação, o colágeno é degradado pela colagenase que atua sobre a molécula de tropocolágeno fragmentando-a em dois segmentos grandes, um deles corresponde a dois terços da molécula e o outro segmento ao terço restante. Proteases extracelulares não específicas e enzimas lisossômicas promovem a degradação final.³

O tecido epitelial prolifera a partir das bordas do ferimento e migra por debaixo da crosta revestindo novamente a área lesada.⁹ As células epiteliais das extremidades, que proliferam para recobrir a área lesada, apresentam citoplasma com grande quantidade de lisossomos que liberam as enzimas para o meio extracelular promovendo a fagocitose de fibrina e outras matérias facilitando a progressão celular.¹⁰

Pêlos e glândulas podem regenerar dependendo da presença de células remascentes com capacidade de proliferação.⁷ A pigmentação torna-se alterada e a sensibilidade diminui.²

Vários fatores locais e sistêmicos interferem negativamente no processo de cicatrização. Corpos estranhos e infecções mantêm ativa a reação inflamatória. A carência de vitamina C dificulta a síntese de colágeno. As irradiações interferem no processo de mitose e também constituem um fator anticicatricial,⁴ além de doenças sistêmicas como diabetes mellitus.

Na tentativa de auxiliar o processo de cura dos ferimentos, o homem, desde a pré-história, tem lançado mão dos mais variados agentes, tais como: água, neve, frutas, lama, mel, leite, gordura animal, óleos dos mais variados, clara de ovo, resinas, lã de carneiro, mirra, cobre, mercúrio, vinagre, vinho e as plantas medicinais.¹³ Já nos primórdios da humanidade o homem, ao procurar nas plantas uma fonte de alimento, observou que algumas delas promoviam efeitos terapêuticos e essa informação foi transmitida oralmente através das gerações.¹⁴

Este processo cicatricial é relativamente recente, quando se compara que há milênios os chineses dispõem de listagens de drogas derivadas das plantas. Civilizações antigas como babilônios, egípcios, gregos e tantas outras já empregavam plantas com finalidade terapêutica.¹⁵

Durante a Inquisição, na Idade Média, os curandeiros que dominavam o conhecimento sobre os fitoterápicos eram considerados bruxos e condenados à incineração,¹⁶ o que promoveu um retrocesso imenso no conhecimento sobre as plantas medicinais no ocidente.

Atualmente, ainda encontramos, em povos isolados, a presença de curandeiros que fazem uso de ervas medicinais.¹⁷

A partir da década de 60, o ocidente redescobriu a cultura oriental na busca de alternativas para o seu bem estar, assimilando a alimentação macrobiótica, a meditação transcendental e as plantas medicinais.¹⁵

Uma das plantas medicinais que ainda é utilizada nos dias de hoje é o mastruz, também conhecida como mastruço, mentruz e mentrusto, cujo nome científico atualmente mais aceito é *Coronopus didymus*, mas também encontramos na literatura as seguintes denominações: *Lepidium didymum*, *Senebierra didyma* e *Lepidium boraniense*.

Coronopus didymus é uma planta de clima temperado e subtropical que se reproduz com grande facilidade no sul do Brasil. Pode atingir até 40 cm de comprimento. Seus ramos, de até 5 mm de diâmetro, são verdes sendo que a face exposta ao sol pode apresentar uma pigmentação avermelhada. As folhas, de coloração verde intensa, podem atingir até 1 cm de largura. Os frutos, de sabor amargo, apresentam uma reintrância longitudinal que dão um aspecto característico e que determinam o nome da espécie, *didymus* (gêmeos).¹⁸ Jorge e col. relatam que o óleo essencial de *Coronopus didymus* apresenta odor de mostarda, determinando um odor fétido característico.¹⁹

O *Coronopus didymus*, apesar de ser muito utilizado como fitoterápico, praticamente não tem sido objeto de estudos científicos, sendo raros os trabalhos encontrados na literatura.

Em 1965 Park relatou que o leite e seus derivados, provenientes de uma fábrica de laticínios da Austrália, apresentava sabor e odor alterados em função do consumo por parte do gado da planta daninha *Coronopus didymus*. As alterações ocorreram pela conversão por isomerização do benzilisothiocinato em benzilthiocinato.²⁰

Goosen e col. demonstraram a ação do benzilisothiocinato na inativação irreversível da enzima citocromo P450, podendo desta maneira contribuir preventivamente no surgimento de câncer.²¹

Considerada uma erva daninha, existem relatos no Brasil mostrando a grande capacidade proliferativa de *Coronopus didymus* em culturas de beterraba e cebola.^{22,23}

O único trabalho encontrado nas bases Lilacs e Medline versando sobre a ação de *Coronopus didymus* no processo de cicatrização foi realizado por Prabhakar e col. que utilizaram, por via oral, 200 mg/kg de extrato aquoso e extrato etanólico de *Coronopus*

didymus para testar a eficiência antiinflamatória e cicatrizante. Na região plantar da pata direita traseira de ratos Wistar aplicaram 0,05ml de carragenina (1%) e obtiveram resultados favoráveis com extrato aquoso. Para testar a capacidade de cicatrização realizaram feridas incisionais, suturaram e posteriormente testaram a resistência à tensão verificando resultados positivos tanto no grupo de extrato aquoso quanto no grupo de extrato etanólico.²⁴ Entretanto, não encontramos na literatura experimento sobre o uso tópico de *Coronopus didymus*.

Segundo Prabhakar e col. *Coronopus didymus* possui os flavonóides chrysoeriol e chrysoeriol-6-O-acetyl-4'- β -D-glucosideo.²⁴ Mishra e col. demonstraram que chrysoeriol possui uma potente atividade antioxidante.²⁵

Os flavonóides são compostos polifenólicos de baixo peso molecular presentes em vegetais e conseqüentemente muito consumidos na dieta humana.²⁶ Através da sua capacidade de modular atividades enzimáticas interfere no funcionamento de muitos sistemas celulares determinando ações anti-inflamatórias, cicatrizantes, antihepatotóxicas, antiosteoporótica, antitumoral, antimicrobiana, antiviral, antioxidantes, entre outras.²⁷

Protetores contra doenças causadas por microorganismos nas plantas, os flavonóides desempenham ainda outras funções como: proteção dos vegetais contra a incidência de raios ultra-violeta e raios visíveis, atração de animais com finalidade de polinização, antioxidante, controle da ação de hormônios vegetais e inibição de enzimas.²⁸

Apesar de diversas formas estruturais possuem, em comum, 15 átomos de carbono em seu núcleo fundamental, constituído de dois anéis aromáticos ("A" e "B") e uma cadeia de três carbonos entre eles.²⁹

Os flavonóides encontrados nas folhas podem ser diferentes daqueles presentes nas flores, galhos, raízes e frutos. O mesmo composto pode apresentar diferentes concentrações dependendo do órgão vegetal em que se encontra.¹⁴

Autores que obtiveram resultados positivos com substâncias naturais, em processos de cicatrização, relacionam a eficiência destes ao fato de apresentarem flavonóides.^{30,31}

Outras duas substâncias presentes em diversos fitoterápicos são tanino e saponinas. O primeiro sofre complexão com proteínas determinando sua capacidade de controlar insetos, fungos e bactérias. O segundo reage com proteínas, fosfolipídeos e esteróides de membranas alterando a permeabilidade e causando a sua destruição.¹⁴

Um outro fitoterápico freqüentemente pesquisado é a *Calendula officinalis*.

A *Calendula officinalis* conhecida popularmente como calêndula, maravilha dos jardins, malmequer, entre outros é uma planta nativa da região do Mediterrâneo e apresenta mais de 35 ações medicamentosas. É anti-inflamatória, cicatrizante, analgésica, colerética,

antitumoral, sendo que a de maior atividade fitoterápica foi obtida em plantas oriundas de vinhedos da França.¹⁷ A *Calendula officinalis* é utilizada sob as mais variadas formas tais como: infusões, tintura, unguento, por via oral e através de uso homeopático.^{5,32}

A *Calendula officinalis* é uma planta anual, de 30 a 50 cm de altura, caule verde, carnudo, coberto com pêlos finos, suas folhas são verdes. As flores com diâmetro variando de 4 a 7 cm, possuem um botão central contendo de 15 a 20 pétalas com coloração variando do amarelo ao laranja. As pétalas possuem de 2 a 3 cm de comprimento e de 5 a 7 mm de largura. O nome calêndula deriva do latim *calenda*, isto é calendário, pois suas flores surgem nos primeiros dias de cada mês.³³

Gil e col. analisaram quimicamente o extrato aquoso de folhas de calêndula e encontraram as seguintes substâncias: saponinas, polissacarídeos, flavonóides, tanino e aminoácidos. Após um ano de armazenamento, o extrato não apresentou mudanças significativas na sua composição físico-química.³⁴

Cordova e col. observaram em estudos *in vitro* que a *Calendula officinalis* apresenta propriedades antioxidantes através da remoção de radicais livres e sugerem que suas propriedades terapêuticas se devem em parte a essa capacidade, proveniente dos flavonóides. Os flavonóides constituem o grupo mais importante entre os antioxidantes naturais.³⁵

Campos e col. utilizaram *Calendula officinalis* sob a forma de pomada, associaram a forma homeopática na potência 12 CH e trataram cães e gatos portadores de feridas contaminadas, obtendo resultado favorável. No mesmo experimento, em avaliações *in vitro*, observaram que a *Calendula officinalis* possui a capacidade de inibir o crescimento das seguintes bactérias: *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Hafnia alvei*, *Corynebacterium sp.*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus sp.* e *Proteus sp.*²⁸

Carvalho e col. trataram um grupo de ratos com feridas contaminadas usando creme de *Calendula officinalis* e outro grupo com uma associação de confrei, própolis e mel, sendo que o primeiro grupo apresentou uma cicatrização mais rápida.³⁶

Concentrações altas de *Calendula officinalis* em extratos promoveram efeitos genotóxicos em culturas de células de ratos, não sendo esse efeito observado quando da utilização de baixas concentrações.³⁰

De acordo com Secco, a utilização de plantas medicinais, muitas vezes, não resulta no efeito esperado em função do uso de plantas erroneamente identificadas e mesmo quando corretamente identificadas, podem não ter o respaldo científico, por não terem sido objeto de experimentação.¹⁵

Levando em consideração os aspectos colocados, julgou-se oportuna a realização de estudo experimental que pretende avaliar, morfometricamente, a possibilidade de aceleração dos eventos da cicatrização em feridas cirúrgicas cutâneas realizadas em ratos, através da utilização das plantas medicinais *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*.

2. OBJETIVO

Estudar comparativamente, através de metodologia morfométrica, o potencial cicatrizante dos extratos aquosos de *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*.

3. MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação e aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da UNIVALI e, estando de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, foi aprovado através do parecer nº 059/2004 (ver ANEXO I).

3.1 Amostra

Para a realização deste estudo foram utilizados 15 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) machos, com idade média de 2 meses, pesando aproximadamente 250 g, fornecidos pelo biotério central da UNIVALI.

O experimento foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisas situado no andar térreo do prédio do curso de Odontologia da UNIVALI, campus de Itajaí (SC).

Durante as etapas experimentais, os animais foram mantidos no Biotério de Recepção, anexo ao Laboratório de Pesquisa, em gaiolas individuais de polietileno, medindo 41 cm x 34 cm x 17 cm, com fundo preenchido por maravalha, em ambiente com controle de temperatura e ciclo noite/dia bem definido, ração própria para espécie e água “*ad libitum*”.

Os animais foram distribuídos em igual número e aleatoriamente em 2 grupos:

Grupo I – Grupo controle

Neste grupo contendo 5 animais, todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados e o tratamento da ferida resultante foi solução aquosa de cloreto de sódio a 0,9 % (soro fisiológico - SF)

Grupo II – Grupo experimental

Este grupo constituído por 10 animais, foi redistribuído em 2 subgrupos da seguinte maneira:

Sub-Grupo CD

Neste grupo contendo 5 animais, todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados e no tratamento da ferida resultante foi utilizado extrato aquoso de *Coronopus didymus*

Sub-Grupo CO

Neste grupo contendo 5 animais, todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados e no tratamento da ferida resultante foi utilizado extrato aquoso de *Calendula officinalis*

Os 2 grupos foram submetidos ao mesmo ato cirúrgico e acompanhados por um período de 7 dias e em seguida submetidos à eutanásia.

3.2 Procedimentos

Procedimento anestésico

A anestesia, em cada rato, foi realizada com Kensol[®] (cloridrato de xilazina) 10 mg/kg e Vetanarcol[®] (cloridrato de ketamina) 25 mg/kg, com aplicação intra-muscular na face externa da pata traseira esquerda de cada animal (ver ANEXO II).

Após a perda do reflexo córneo-palpebral e ausência de reação motora pela preensão do coxim adiposo de sua pata dianteira, o animal foi considerado anestesiado.

Procedimento operatório

Uma vez anestesiados, os animais foram colocados em posição de decúbito ventral horizontal sobre uma mesa cirúrgica apropriada, com dispositivo de imobilização e contenção dos membros por tensores elásticos.

Na região dorso-cervical, procedeu-se a epilação da área, por arrancamento. A área epilada encontrava-se caudalmente a uma linha traçada a 1 cm da borda inferior das orelhas e 0,5 cm da linha mediana, no lado direito para os subgrupos experimento e lado esquerdo para o grupo controle.

Após a epilação aplicou-se uma solução antisséptica com álcool a 70%.

Para demarcação na pele da área a ser removida cirurgicamente, foi utilizada uma plaqueta metálica circular provida de um orifício central com 1 cm de diâmetro. Utilizando-se uma caneta a partir do orifício interno da plaqueta metálica foi desenhado um círculo de 1 cm de diâmetro (FIGURAS 1 e 2).



Figura 1 - Plaqueta metálica com orifício central posicionada sobre a área a ser demarcada.



Figura 2 - Círculo desenhado na região dorsal do animal, a partir do orifício interno da plaqueta, com aproximadamente 1 centímetro de diâmetro.

Em seguida, com o auxílio de uma tesoura, foi seccionado um fragmento cutâneo correspondente ao círculo marcado até a exposição da fáscia muscular (FIGURA 3).

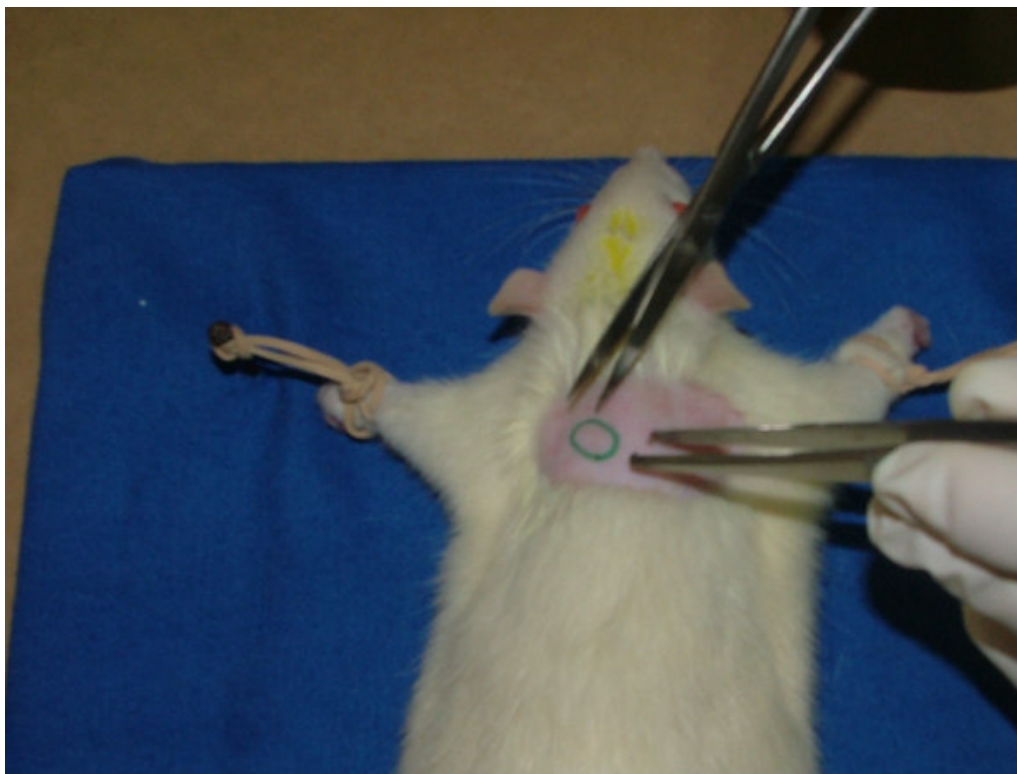


Figura 3 – Foto ilustrativa do procedimento da ressecção do tecido previamente demarcado.

Em cada grupo, para facilitar o acompanhamento individual, quatro animais foram identificados com uma marca de solução aquosa de ácido pícrico na cabeça, dorso, pata e rabo e um dos animais não recebeu marcação alguma.

Preparação do extrato aquoso de *Coronopus didymus*

Aproximadamente 100 gramas de *Coronopus didymus* verde, ou seja, recém colhido, foi macerado em 1 litro de álcool etílico (C_2H_5OH) durante uma semana, ao abrigo da luz. Nova maceração foi realizada nas mesmas condições da anterior e posteriormente submetido a um banho de ultra-som. A solução obtida foi filtrada e levada ao Rota Evaporador para evaporação do álcool, proporcionando um resíduo semi-sólido levado à secura, obtendo-se assim um extrato bruto. Desse extrato, 0,4542 g foi diluído em 5 ml de água destilada, obtendo-se assim o extrato aquoso de *Coronopus didymus*.

Da mesma forma que Prabhakar e col. utilizamos a planta inteira para a obtenção do extrato (FIGURA 4).²⁴



Figura 4 - *Coronopus didymus*.

Preparação do extrato aquoso de *Calendula officinalis*

O extrato bruto de *Calendula officinalis* foi obtido no laboratório de farmacognosia do curso de Farmácia da Universidade do Vale do Itajaí.

Utilizou-se 400 g de flores de *Calendula officinalis* (FIGURA 5) depositadas em duas bandejas dentro de uma estufa de ventilação Brasimet[®] profissional 50, permanecendo durante 60 minutos a 40°C. Em seguida, as flores foram fragmentadas com as mãos e adicionou-se álcool de cereais a 60% até ocorrer a umidificação completa, permanecendo o mesclado sobre as bandejas por mais duas horas.

Foram preparados quatro funis, colocando-se no fundo dos mesmos um pouco de algodão. Posteriormente, a *Calendula officinalis*, umidecida pelo álcool de cereais, foi colocada nesses funis onde permaneceu por duas horas. Decorrido esse tempo, foi adicionado álcool de cereais a 60% ao conteúdo dos funis deixando macerar por doze horas. Os funis foram tampados com filme plástico de PVC, protegendo contra impurezas.

Ao final das doze horas, a torneira dos funis foi aberta de forma que houvesse um gotejamento de aproximadamente uma gota por minuto. No filme plástico, sobre os funis, foram confeccionados pequenos furos.

Dois dias depois, as torneiras dos funis foram fechadas, foi acrescentado mais solvente deixando macerar por dois dias e novamente as torneiras foram abertas, mas dessa vez, o gotejamento foi mais rápido e durou 24 h. O extrato obtido foi introduzido em um balão de fundo redondo, que por sua vez foi colocado em um evaporador rotativo a 50° C durante uma hora, para evaporação do álcool.

Foi adicionado 0,5798 g de extrato bruto de *Calendula officinalis* a 5 ml de água destilada resultando o extrato aquoso.



Figura 5 - *Calendula officinalis*. Fonte: www.afikoor.com/espacionatural/plantas

Aplicação das Drogas

A aplicação das drogas foi realizada por gotejamento com conta gotas (FIGURA 6). Cada animal recebeu uma gota das soluções (soro fisiológico, extrato aquoso de *Coronopus didymus* e extrato aquoso de *Calendula officinalis*), conforme o grupo ao qual pertencia, em cada dia do experimento.

A primeira aplicação ocorreu imediatamente após o ato operatório e hemostasia do ferimento com gaze embebida em soro fisiológico e compressão bidigital. As feridas tratadas não foram ocluídas, permanecendo em exposição ao meio ambiente.

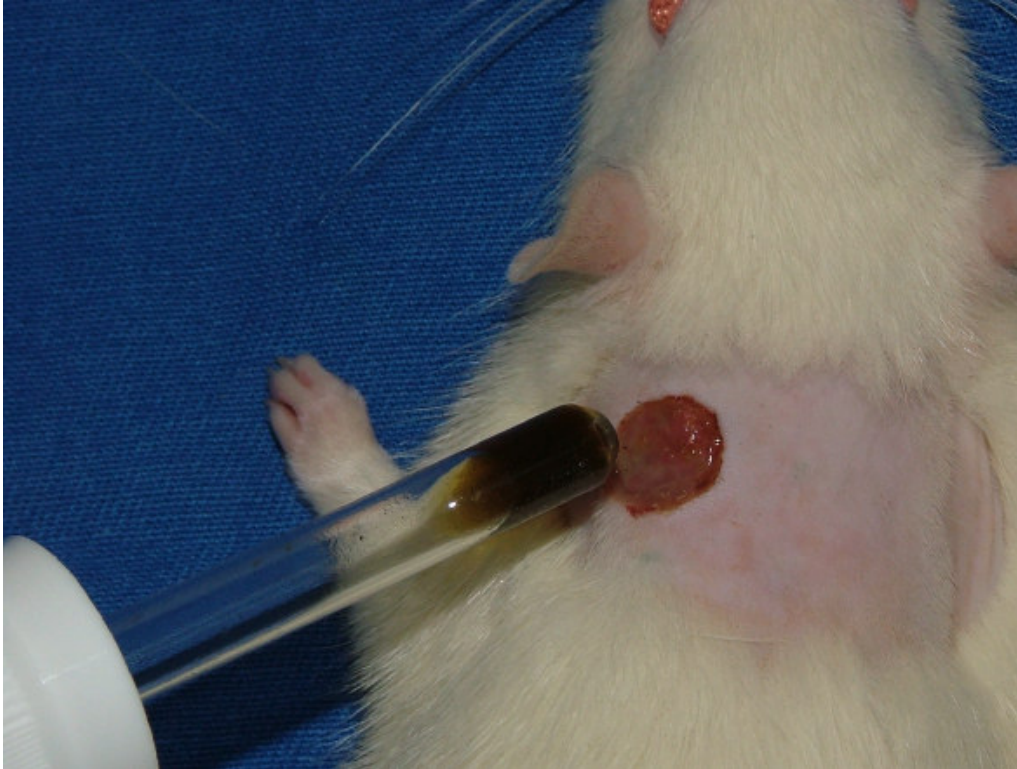


Figura 6 - Aplicação de extrato aquoso de *Coronopus didymus*, sobre o local do fragmento cutâneo removido.

Observação pós-operatória

Após a aplicação da droga anestésica e das soluções utilizadas como curativo, observou-se a recuperação dos animais, com relação a movimentação e regularização da frequência respiratória.

Procedimento de Eutanásia

Decorrido os sete dias do experimento, os animais foram sacrificados por inalação de éter sulfúrico sob campânula.

Determinação da área das feridas

Para a determinação da áreas das feridas, utilizou-se uma variação da fórmula $A = \pi \cdot R \cdot r$ preconizadas por Prata e col., onde A corresponde a área da ferida; “ π ” o pi que é um valor matemático e que foi utilizado até a quarta casa depois da vírgula, ou seja, 3,1415; R o raio maior da ferida e r o raio menor da ferida.³⁷ Neste experimento R e r corresponderam aos raios das feridas no sentido crânio-caudal e látero-lateral, respectivamente.

Através de um paquímetro eletrônico digital fabricado por Starrett®, foi medido o diâmetro das feridas logo após o procedimento cirúrgico e após a eutanásia, no sentido crânio-caudal e látero-lateral em todos os animais do experimento (FIGURAS 7 e 8). Os diâmetros obtidos foram divididos por 2 determinado-se, dessa maneira, os raios.

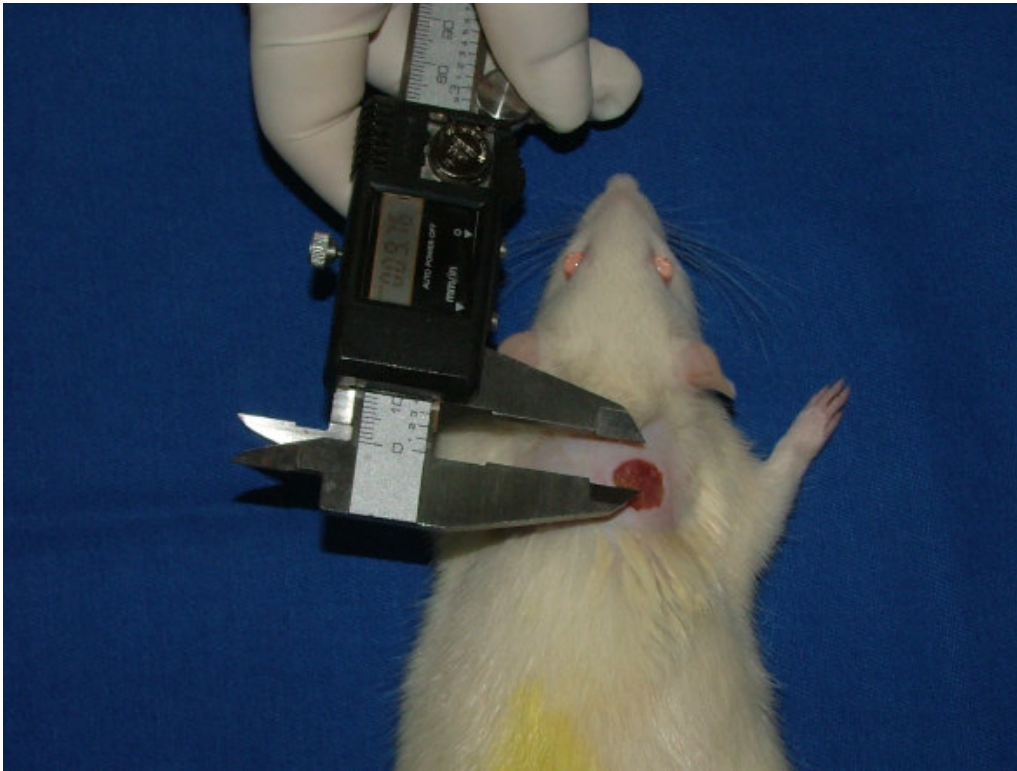


Figura 7 - Medida do diâmetro crânio-caudal da ferida.



Figura 8 - Medida do diâmetro látero-lateral da ferida.

Procedimento Histológico

A área em processo de cicatrização foi removida com uso de tesoura, tomando-se o cuidado para incluir no mínimo 0,5 cm de pele adjacente às bordas da ferida e envolver o tecido conjuntivo em profundidade até a musculatura dorsal dos animais.

Cada peça removida foi colocada em um frasco, previamente identificado, contendo solução de paraformaldeído a 4% em tampão fosfato 0,1 M. e ph 7,4, durante 12 horas.

Após desidratação em álcool de concentração crescente e diafanização com xilol, as peças foram cortadas ao meio e incluídas em parafina, de tal maneira que em cada corte histológico haviam dois fragmentos da mesma ferida. Desse material foram obtidos 10 cortes histológicos, na seqüência (1/10) semi-seriado, alternando 1 corte aproveitado e 9 cortes descartados, com 7 micrômetros de espessura. Após a fixação de cada corte histológico sobre uma lâmina de vidro, as lâminas que continham os cortes 1, 3, 5, 7 e 9 foram coradas com Hematoxilina e Eosina. As lâminas com os cortes 2, 4, 6, 8 e 10 foram guardadas para uma eventual utilização posterior.

Avaliação Histológica

Utilizou-se um microscópio óptico marca Olympus® modelo CH 30, adaptado com uma ocular histométrica Karl Zeiss Jena® modelo GF – P 10 x dotada de um retículo de 100 pontos. A objetiva empregada foi de 100x.

Em cada lâmina foram observados cinco campos, dois campos próximos à região de transição ferida/pele normal, em lados opostos, um campo central de um fragmentos e mais dois campos da região de transição ferida/pele normal, em lados opostos, do outro fragmento.

Contou-se o número de fibroblastos, fibras colágenas e vasos sanguíneos. Os elementos que não compreendiam os três itens anteriores eram classificados como outros (ver APÊNDICE I). Para auxiliar na contagem, utilizou-se um contador eletrônico de células sanguíneas marca KACIL® modelo CCS-01.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelo Prof. MSc. Renato César Dittrich e Prof. Dr. Henry Stuck, ambos professores da UNIVALI, que utilizaram a análise de variância (ANOVA) e o teste de Tukey fixando em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

4. RESULTADOS

4.1 Aspectos microscópicos

TABELA 1 – Contagem de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e outros constituintes do tecido de granulação no grupo **controle**.

Animal	Fibroblastos	Fibras colágenas	Vasos sanguíneos	Outros
1	14,56	60,12	7,28	18,04
2	12,77	60,14	3,93	23,16
3	17,05	73,72	1,80	7,43
4	16,00	64,12	1,68	18,20
5	12,16	65,08	2,36	20,40
Média	14,51	64,63	3,41	17,45

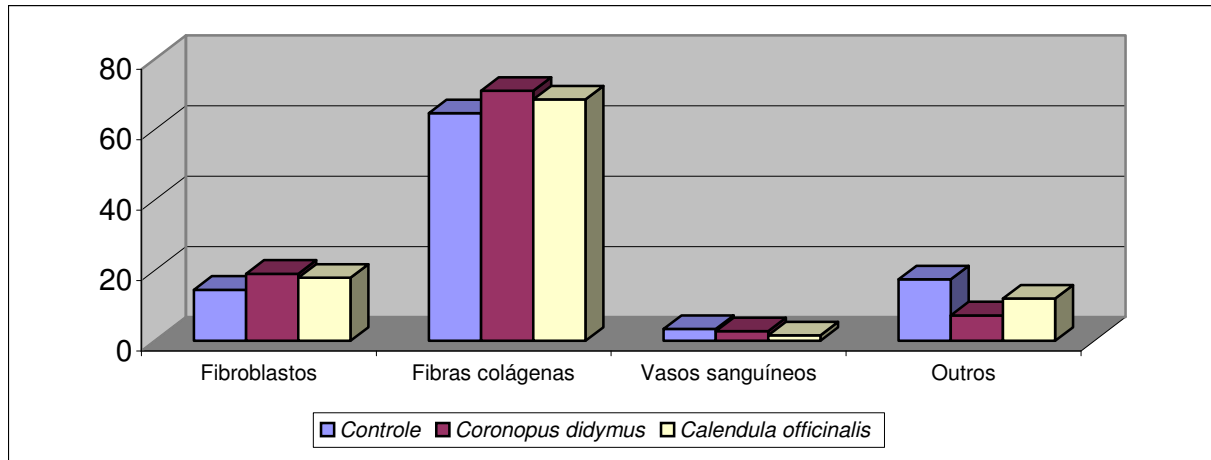
TABELA 2 – Contagem de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e outros constituintes do tecido de granulação no Sub-grupo *Coronopus didymus*.

Animal	Fibroblastos	Fibras colágenas	Vasos sanguíneos	Outros
6	17,96	69,12	7,84	5,08
7	21,80	71,40	1,52	5,28
8	18,08	70,99	0,88	10,05
9	20,72	69,52	1,44	8,32
10	16,76	73,72	2,00	7,52
Média	19,06	70,95	2,74	7,25

TABELA 3 – Contagem de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e outros constituintes do tecido de granulação no Sub-grupo *Calendula officinalis*.

Animal	Fibroblastos	Fibras colágenas	Vasos sanguíneos	Outros
11	20,88	67,88	3,00	8,24
12	16,28	65,60	2,16	15,96
13	18,52	71,84	1,41	8,23
14	17,79	70,92	0,51	10,78
15	16,00	66,44	0,72	16,84
Média	17,89	68,54	1,56	12,01

Gráfico 1 – Percentagem de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e outros constituintes do tecido de granulação no grupo controle e Sub-grupos *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*.



A contagem de fibroblastos, fibras colágenas, vasos sanguíneos e outros componentes da camada superficial do tecido de granulação do grupo controle revelou as seguintes médias: fibroblastos 14,51%, fibras colágenas 64,63%, vasos sanguíneos 3,41% e 17,45% correspondeu ao restante dos componentes do tecido de granulação. (TABELA 1) (GRÁFICO 1).

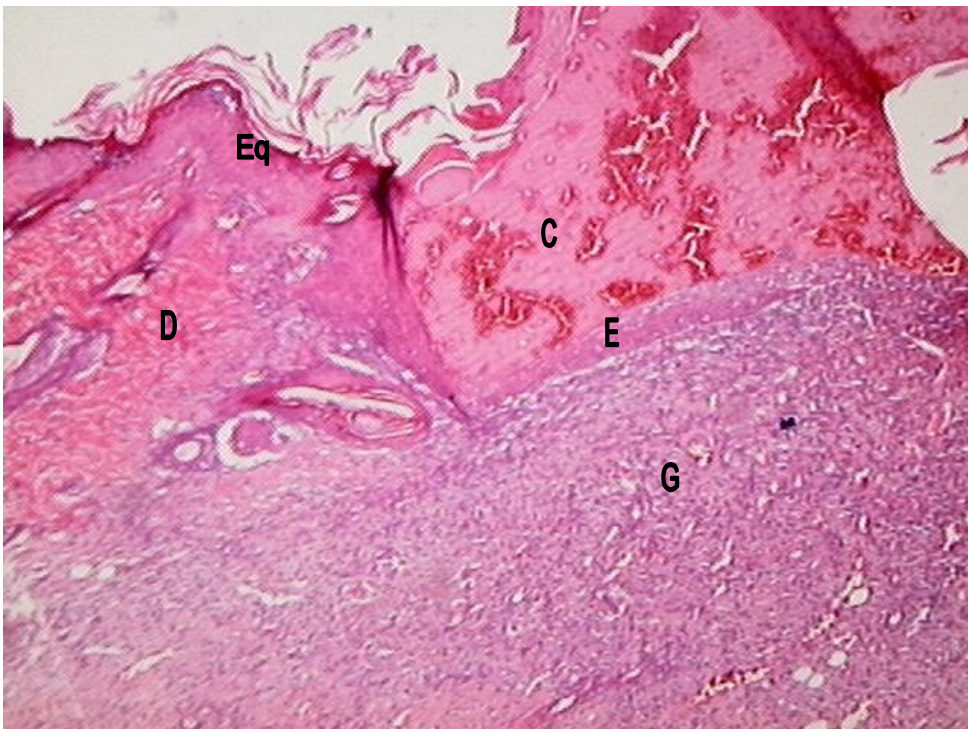


Figura 9 - Fotomicrografia do grupo **controle**. Observação da crosta fibrino-leucocitária (C), epitélio neoformado (E), tecido de granulação (G), a pele normal com epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (Eq) e a derme (D). H. E. Objetiva de 4x.

Na análise microscópica das lâminas do grupo controle correspondente ao 7^o dia pós-operatório, observou-se uma crosta fibrino-leucocitária sobre a área lesada. O tecido de granulação apresentava-se distribuído em duas regiões distintas, uma mais superficial e outra mais profunda. Na camada superficial houve uma maior diferenciação, com maior número de fibras colágenas e fibroblastos, sendo que ambos tenderam a uma disposição paralela à superfície da ferida. Na região profunda, mais hialina, com menor quantidade de fibras e fibroblastos, ocorreu uma maior concentração de células inflamatórias (FIGURAS 9 e 10).

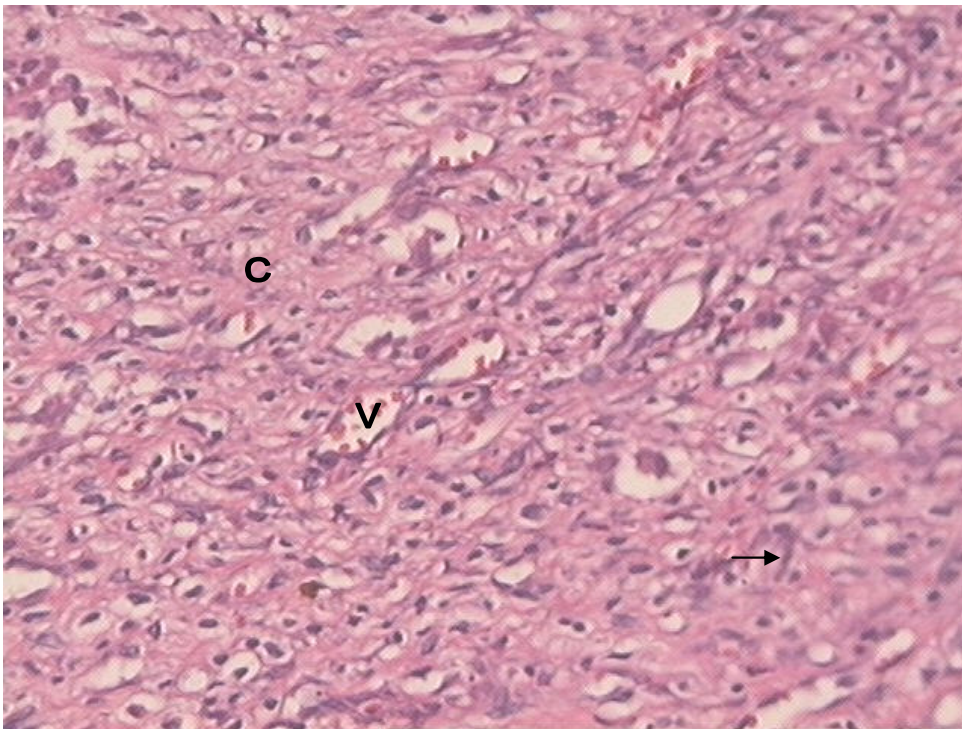


Figura 10 - Fotomicrografia do tecido de granulação do grupo **controle**. Observar fibra colágena (C), fibroblasto (—→) e vasos sanguíneos (V). H.E. Objetiva de 20x.

No Sub-grupo *Coronopus didymus*, também observou-se a crosta fibrino-leucocitária superficial. O tecido de granulação apresentou-se da mesma forma que no grupo controle, com região superficial e profunda (FIGURAS 11 e 12), entretanto com uma média maior de fibroblastos (19,06%) e fibras colágenas (70,95%). A média de vasos sanguíneos foi de 2,74% e os outros componentes do tecido de granulação resultaram em 7,25% (TABELA 2) (GRÁFICO 1).

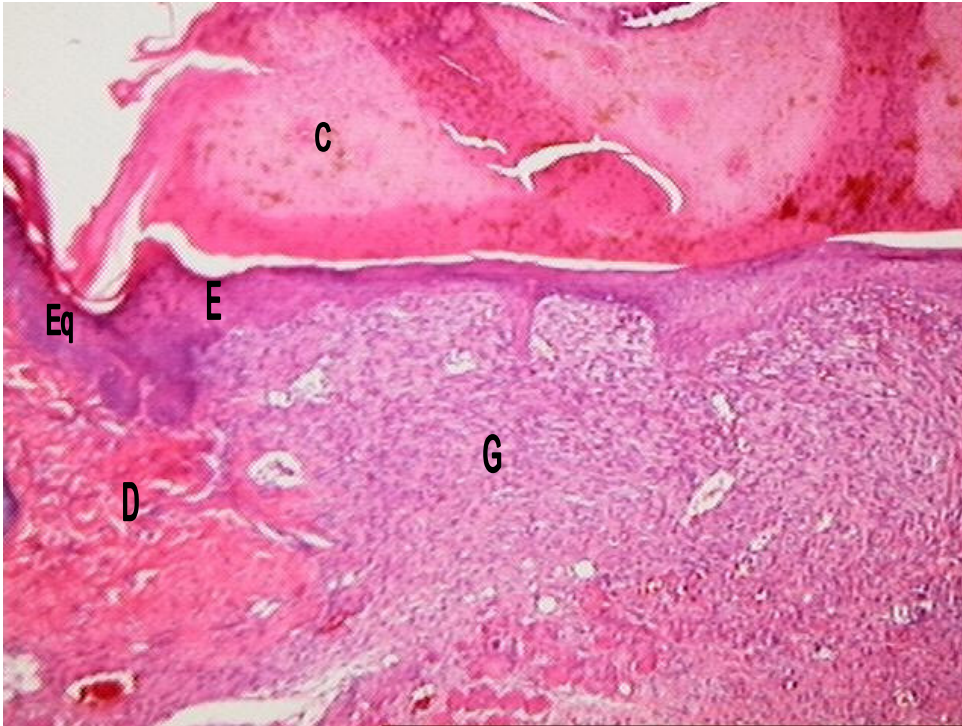


Figura 11 - Fotomicrografia do Sub-grupo *Coronopus didymus*. Observação da crosta fibrino-leucocitária (C), epitélio neoformado (E), tecido de granulação (G), a pele normal com epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (Eq) e a derme (D). H.E. Objetiva de 4x.

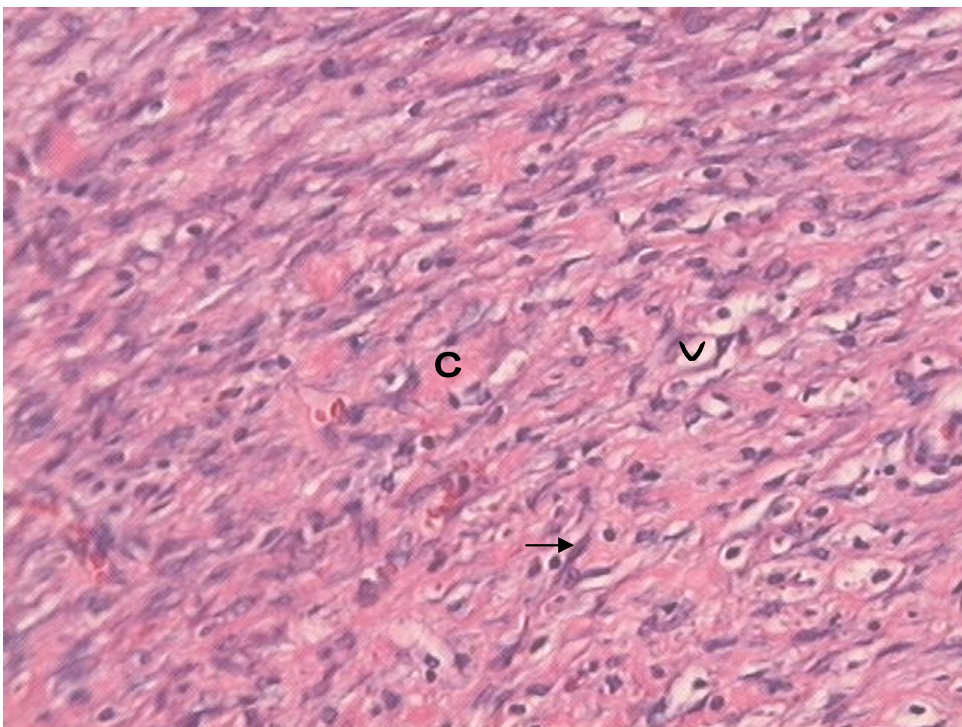


Figura 12 - Fotomicrografia do tecido de granulação do Sub-grupo *Coronopus didymus*. Observação da fibra colágena (C), fibroblastos (→) e vaso sanguíneo (V). H. E. Objetiva de 20x.

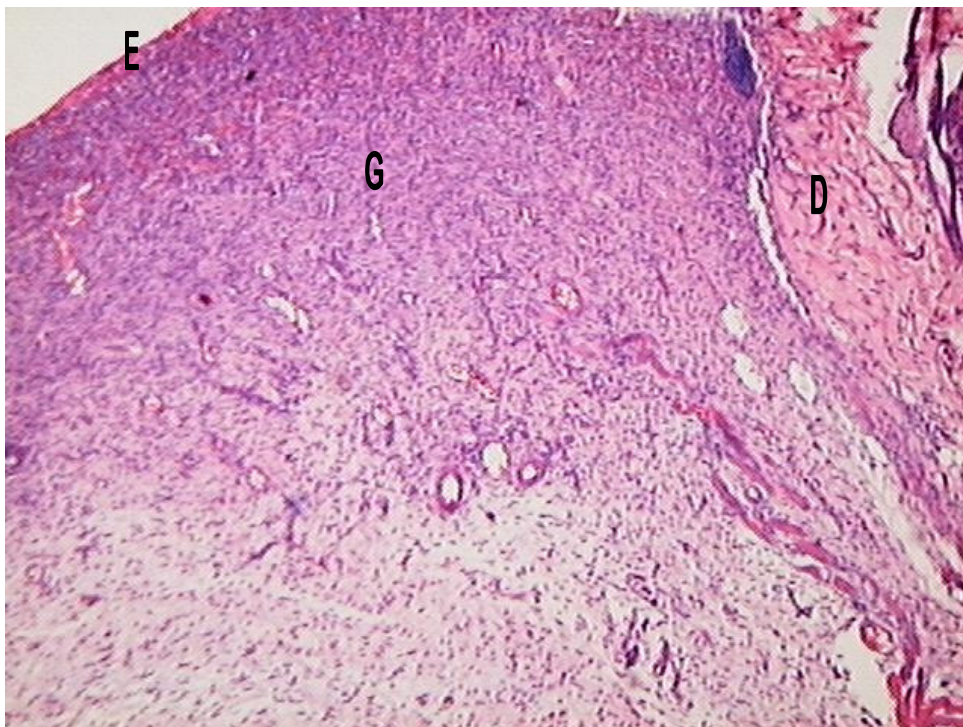


Figura 13 - Fotomicrografia do Sub-grupo *Calendula officinalis*. Observação do epitélio neoformado (E), tecido de granulação (G) e a derme da pele normal (D). H. E. Objetiva de 4x.

O Sub-grupo *Calendula officinalis* apresentou as características gerais observadas no grupo controle e no Sub-grupo *Coronopus didymus* (FIGURA 13). Com relação à contagem dos elementos do tecido de granulação encontrou-se os seguintes resultados: 17,89% de fibroblastos, 68,54% de fibras colágenas, 1,56% de vasos sanguíneos e 12,01% correspondeu aos restante dos componentes do tecido de granulação (TABELA 3) (GRÁFICO 1).

4.2 Aspectos Macroscópicos

A análise macroscópica consistiu na observação da percentagem de contração das feridas levando em consideração a área das mesmas imediatamente após o procedimento cirúrgico e no 7^o dia do experimento, quando os animais foram submetidos à eutanásia (FIGURAS 14, 15, 16, 17, 18, 19).

No grupo controle, a contração da ferida foi de 72,34%, no Sub-grupo *Coronopus didymus* 66,92 % e no Sub-grupo *Calendula officinalis* de 64,68% (TABELAS 4, 5 e 6).

Apesar da diferença das médias numéricas entre o grupo controle, o Sub-grupo *Coronopus didymus* e o Sub-grupo *Calendula officinalis*, estatisticamente não houve diferença em função da variabilidade intrínseca dos animais dentro de cada grupo e subgrupo.

TABELA 4 – Diâmetros das feridas (mm^2) no pós-operatório imediato, 7^o dia e percentagem de contração no Grupo **controle**.

Animal	Pós-operatório (mm^2)	7^o dia (mm^2)	Contração (%)
1	742,0	225,4	69,62
2	949,5	245,3	74,16
3	927,1	257,7	72,20
4	793,9	260,1	67,24
5	1082,5	232,9	78,48
Média	889,0	244,3	72,34

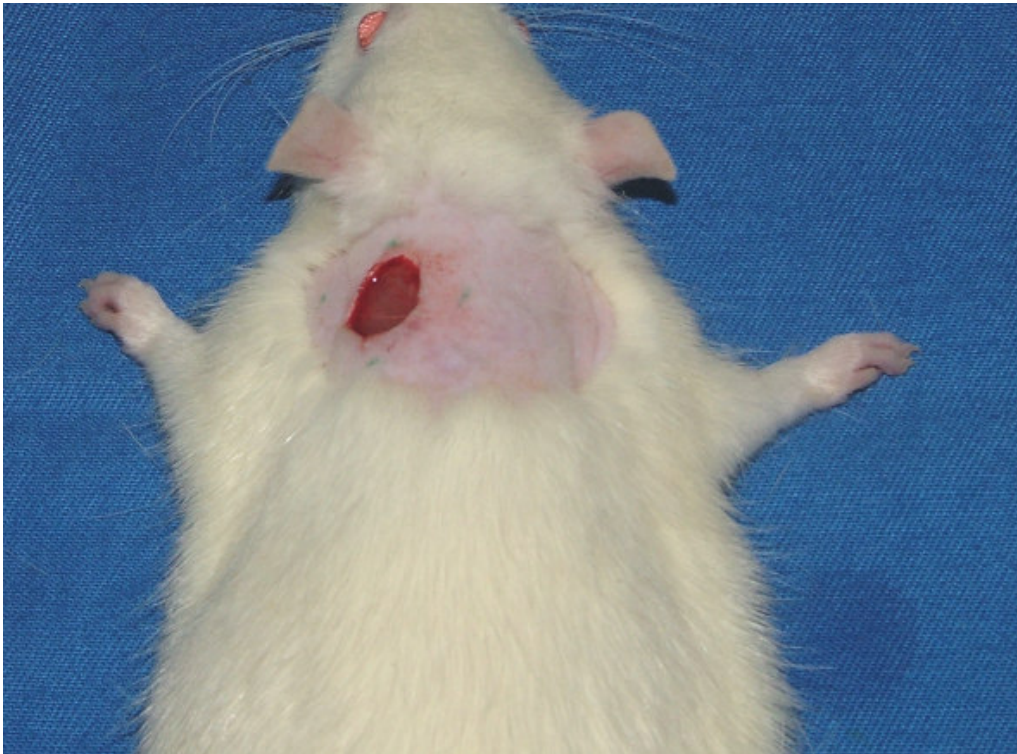


Figura 14 – Aspecto da lesão em um animal do Grupo **controle** no pós-operatório imediato.



Figura 15 – Aspecto da contração da ferida em um animal do Grupo **controle** no 7^o dia pós-operatório.

TABELA 5 – Diâmetros das feridas (mm²) no pós-operatório imediato, 7^o dia e percentagem de contração. Sub-grupo *Coronopus didymus*.

Animal	Pós-operatório (mm²)	7^o dia (mm²)	Contração (%)
6	956,9	177,9	81,41
7	943,7	453,5	51,94
8	767,3	364,7	52,47
9	984,2	141,5	85,62
10	908,2	334,5	63,17
Média	912,1	294,4	66,92

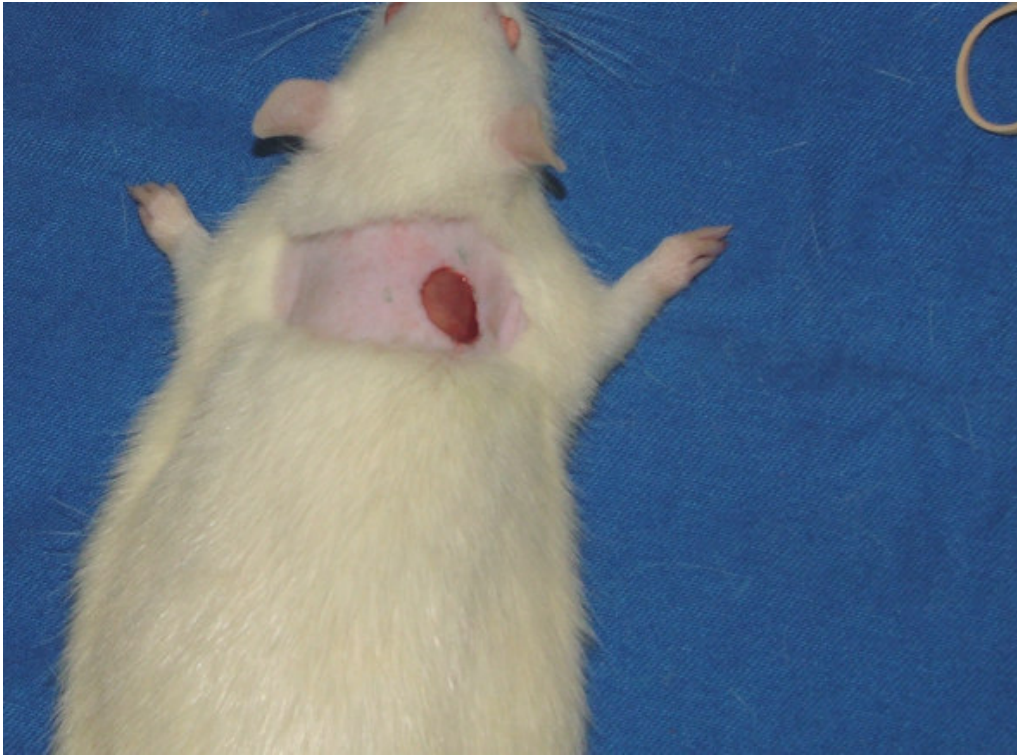


Figura 16 – Aspecto da lesão em um animal do Sub-grupo *Coronopus didymus* no pós-operatório imediato.

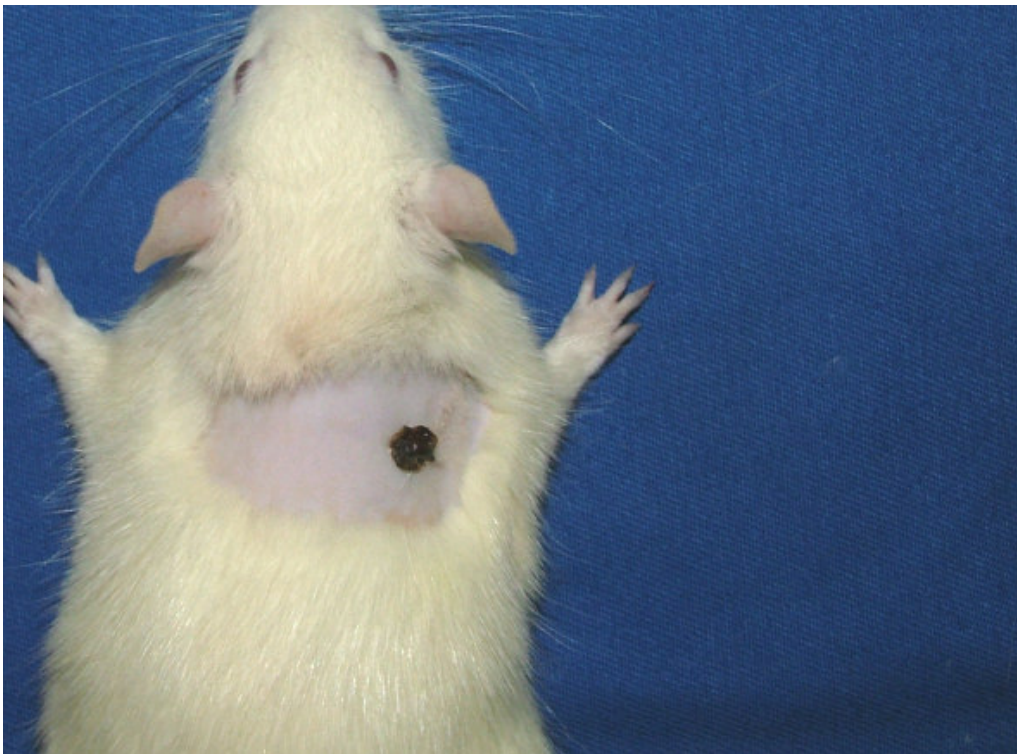


Figura 17 - Aspecto da contração da ferida em um animal do Sub-grupo *Coronopus didymus* no 7^o dia pós-operatório.

TABELA 6 – Diâmetros das feridas (mm^2) no pós-operatório imediato, 7^o dia e percentagem de contração no Sub-grupo *Calendula officinalis*.

Animal	Pós-operatório (mm^2)	7^o dia (mm^2)	Contração (%)
11	1033,2	569,5	44,88
12	809,1	278,6	65,57
13	932,3	261,8	71,92
14	1011,3	308,5	69,49
15	761,6	216,7	71,55
Média	909,5	327,0	64,68

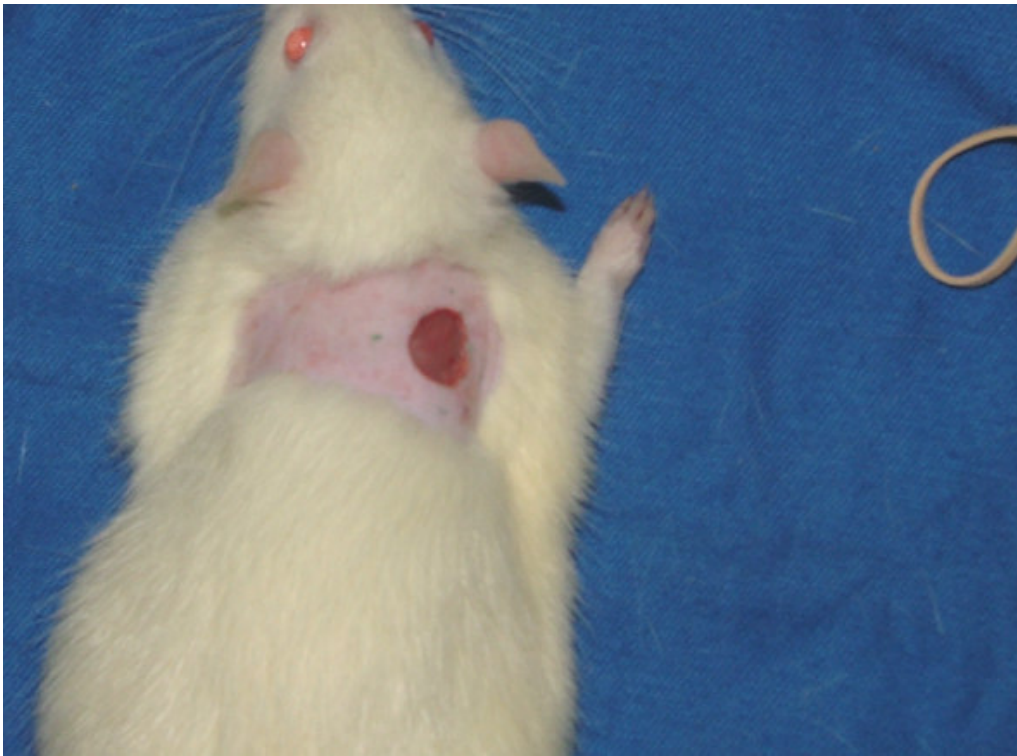


Figura 18 - Aspecto da lesão em um animal do Sub-grupo *Calendula officinalis* no pós-operatório imediato.

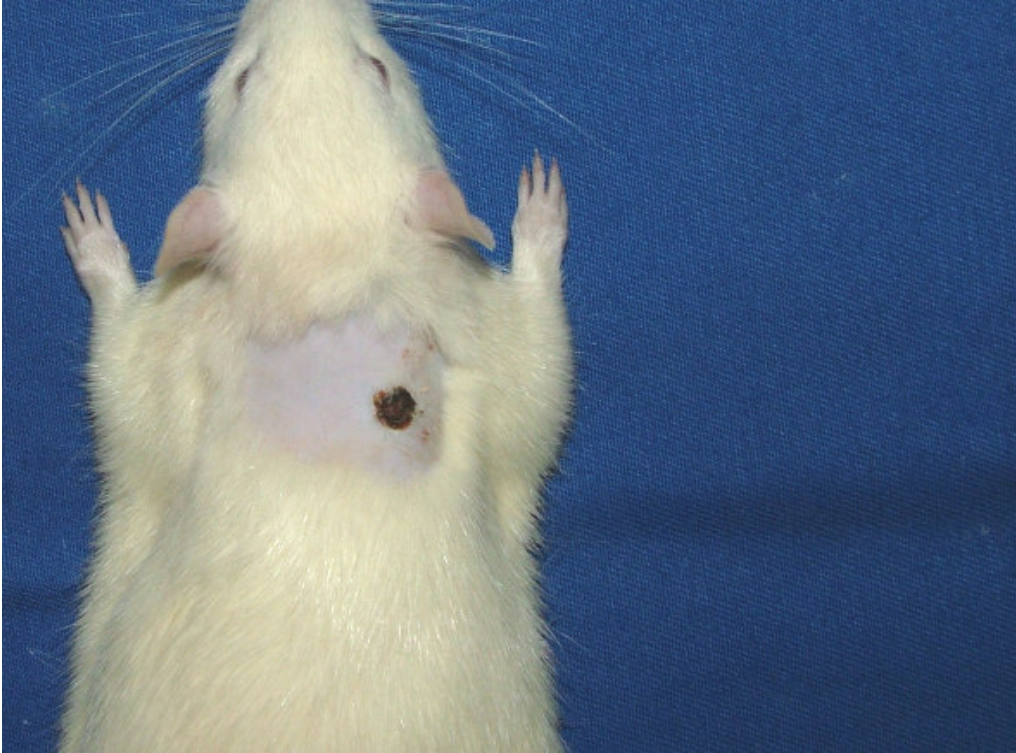
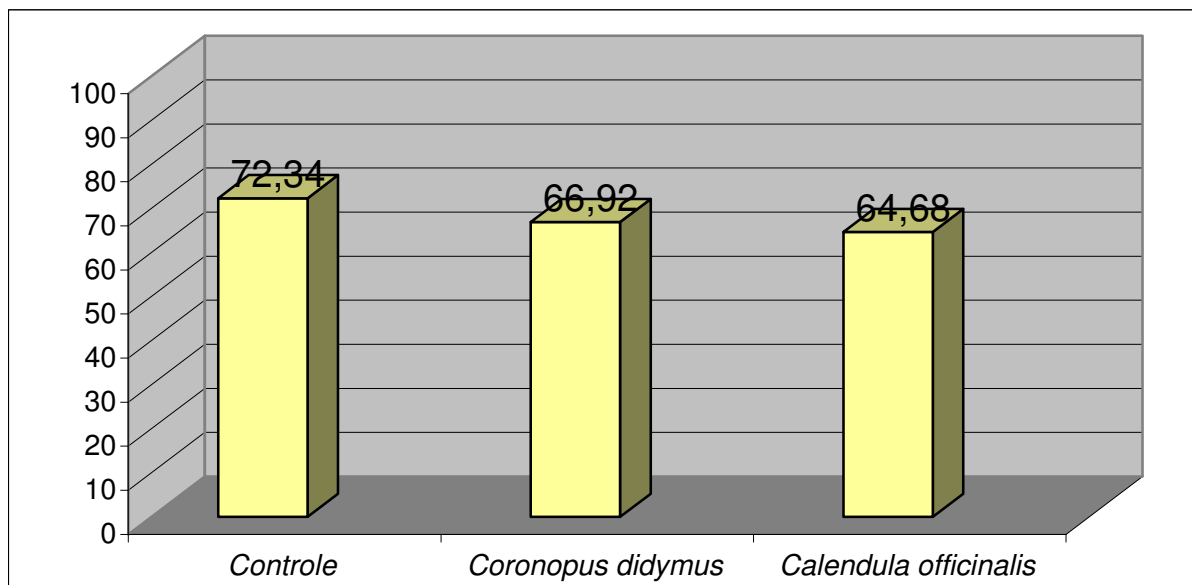


Figura 19 - Aspecto da contração da ferida em um animal do Sub-grupo *Calendula officinalis* no 7^o dia pós-operatório.

Gráfico 2 – Percentagem de contração das feridas no grupo controle e Sub-grupos, *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*



5. DISCUSSÃO

Algumas plantas medicinais intensamente utilizadas de uma maneira empírica ao longo dos milênios passaram a receber, atualmente, uma atenção científica.

Coronopus didymus, popularmente conhecido como mastruz, é largamente utilizado como agente cicatrizante para feridas cutâneas e também nos casos de úlcera gástrica quando ingerido com leite.

Apesar do uso rotineiro do mastruz, poucos trabalhos científicos são encontrados na literatura e assim pareceu justificável um experimento com essa planta medicinal. Escolheu-se ainda a *Calendula officinalis*, uma vez que tem sido alvo de muitos estudos e é facilmente encontrada em nosso meio.^{5,17,28,34-36}

Os trabalhos encontrados na literatura científica que estudam as plantas medicinais relacionadas ao processo de cicatrização utilizam, na sua grande maioria, ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) e ferimentos na região dorso-costal de seu tegumento. O mesmo modelo foi utilizado neste experimento.

O rato Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) é de fácil obtenção, acomodação, manuseio e resistente às infecções operatórias.³⁸

A região dorso costal é indicada para este tipo de experimento, pois evita o trauma local pelo próprio animal,³⁹ permanecendo aberta para que possa ocorrer uma cicatrização por segunda intenção, em relação as incisões (cicatrização por primeira intenção), proporcionando uma maior quantidade de tecido de granulação, fundamental neste experimento que pretendeu fazer uma contagem dos elementos do tecido de granulação.

Para evitar fatores de interferência no processo de cura das feridas, escolheu-se animais adultos, jovens e machos, aparentemente hígidos, cuja maturidade imunológica não pode ser questionada pelo pesquisador. Adultos, para minimizar a ação do hormônio do crescimento; jovens, para que tivessem uma boa resposta tecidual e machos, evitando-se assim, as alterações hormonais características do ciclo estral.^{40,41}

Os animais permaneceram em gaiolas individuais de polietileno, a fim de que não houvesse alteração no desenvolvimento normal da cicatrização pela ação traumática de outro rato.

No período entre o 3^o ao 5^o dia após o ferimento, a área de cicatrização apresenta um tecido de granulação constituído por fibroblastos, fibras colágenas, capilares neoformados, células inflamatórias, áreas edemaceadas, vasos linfáticos, além das células comuns do tecido

conjuntivo como: macrófagos, mastócitos, plasmócitos, adipócitos e células indiferenciadas. Esse tecido apresenta, ainda, as seguintes características macroscópicas: mole, carnoso, de uma cor vermelho intenso e com superfície irregular.^{6,7}

Os estudos experimentais envolvendo processos de cicatrização normalmente utilizam grupos de animais que são sacrificados em períodos pós-operatórios distintos: Sanchez Neto e col.¹², Simões e col.¹¹, Miranda⁴² e Pereira Filho e col.³⁸ 3, 7, 14 e 21 dias. Brito e col.⁴³, Santos e col.⁴¹, Garcia e col.⁴⁴ e Carvalho e col.⁴⁵ 3, 7, 14 dias. Brito e col.⁴⁶ 7, 14 e 21 dias. Silva e col.⁴⁷ 3 e 7 dias. Carneiro e col.⁴⁸ 4 e 7 dias. Medeiros e col.⁴⁹ 7 e 21 dias. Marchini e col.⁵⁰, Facury Neto³⁹ 7 e 14 dias. Peruchi e col.³¹ 3, 5, 10 e 14 dias. Carvalho e col.³⁶ 4, 10, 11 e 25 dias. Entretanto, a análise desses trabalhos permite concluir que frequentemente o comportamento dos grupos não sofrem alterações significativas com o desenrolar do experimento, isto é, o grupo que apresenta uma melhor cicatrização no 7^o dia, normalmente, continuará dessa forma, em relação ao(s) outro(s) grupo(s) nos períodos de observação posteriores. Isso sugere que talvez não seja imprescindível diversos períodos de observação, quando se quer obter resultados da cicatrização precoce.

Simões e col. e Sanchez Neto e col. concluíram que o 7^o dia pós operatório corresponde ao período de maior número de fibroblastos no tecido de granulação.^{11,12} A partir deste dia há um decréscimo no número. Quanto às fibras colágenas há um aumento com a progressão do processo de cicatrização. Visto que o fibroblasto é a célula fundamental no processo de reparação do conjuntivo, uma vez que é responsável pela síntese do material intercelular do tecido de granulação, optou-se pelo sacrifício dos animais no 7^o dia.^{6,7}

Diversos experimentos demonstram uma relação direta entre a eficiência da cicatrização e o número de fibroblastos e fibras colágenas, principal componente estrutural do tecido de granulação.^{36,42,46}

A análise microscópica permitiu observar, em todos os grupos, um tecido de granulação com uma camada inferior mais hialina, e a porção superior mais diferenciada, com maior número de fibroblastos e fibras colágenas. Nessa camada superior o Sub-grupo *Coronopus didymus* apresentou um maior número de fibroblastos (19,06) e fibras colágenas (70,95). Houve diferença estatística em relação ao grupo controle que apresentou 14,51 fibroblastos e 64,63 fibras colágenas. Já o Sub-grupo *Calendula officinalis* que apresentou 17,89 fibroblastos e 68,54 fibras colágenas. Apesar de haver uma diferença numérica, estatisticamente, pelo teste de Tukey, a diferença não foi observada. Portanto, cabe a inferência de que o uso tópico do extrato aquoso de *Coronopus didymus* pode ser de maior efetividade no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar quando

comparado com o grupo controle. O mesmo não foi observado com relação ao grupo *Calendula officinalis*.

O número de vasos sanguíneos apresentou diferenças numéricas entre os dois grupos, com os seguintes valores: 3,41 para o grupo controle, 2,74 para o Sub-grupo *Coronopus didymus* e 1,56 para o Sub-grupo *Calendula officinalis*. Estes valores não demonstraram diferença estatisticamente significativa.

As feridas de segunda intenção possuem capacidade de contração devido a ação das células miofibroblastos que dotadas de grande quantidade de filamentos de actina, são responsáveis por esse fenômeno.⁹ A contração da ferida é considerada um indicativo do potencial de cicatrização, ou seja, quanto melhor a cicatrização maior é a percentagem da contração.^{37,41-43,51} Os resultados obtidos neste experimento indicaram uma contração de 64,68% para o Sub-grupo *Calendula officinalis*, 66,92% para o Sub-grupo *Coronopus didymus* e 72,34% no grupo controle. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em função da variabilidade intrínseca dos animais dentro de cada grupo, indicando que a amostra foi insuficiente para este tipo de análise.

A eficiência dos fitoterápicos no processo de cicatrização está relacionada, principalmente, aos flavonóides,^{14,30,31} Sugere-se, ainda, que taninos e saponinas também participam dessa capacidade.¹⁴ Os resultados cicatrizantes obtidos com *Coronopus didymus* provavelmente devem ser creditadas a essas substâncias.

Os achados deste experimento vão de encontro às conclusões de Prabhakar e col. que obtiveram resultados favoráveis no processo de reparo com o uso via oral de *Coronopus didymus* em solução aquosa e etanólica na dosagem de 200mg/kg. Entretanto, existem duas diferenças básicas entre esses dois trabalhos. No primeiro, a planta medicinal foi utilizada topicamente e o resultado foi constatado mediante a contagem de fibroblastos e fibras colágenas. No experimento de Prabhakar e col., a via de aplicação foi oral e os resultados foram obtidos de forma indireta através da resistência à tensão.²⁴

Carvalho e col.³⁶ utilizaram creme de *Calendula officinalis* em feridas contaminadas em ratos, Campos e col.²⁸ associaram pomada ao uso homeopático de *Calendula officinalis* em feridas contaminadas de cães e gatos e Jorge Neto e col.⁵² utilizaram gel de *Calendula officinalis* isoladamente e associaram gel de *Calendula officinalis* e *Stryphnodendron barbadetiman*, em úlceras varicosas e queimaduras de pele humana. Em todos os casos obtiveram resultados favoráveis. Campos e col. observaram, ainda, a eficiência da *Calendula officinalis* sobre as seguintes bactérias: *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Hafnia alvei*, *Corynebacterium sp.*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus sp.* e *Proteus sp.*²⁸ No presente

experimento, que não recebeu contaminação adicional, bem como complementação homeopática, a eficiência do fitoterápico não foi evidenciada de uma maneira estatisticamente significativa. Talvez possamos justificar os nossos achados em função dessa planta medicinal ter uma ação antimicrobiana mais acentuada que cicatrizante sobre o tecido de granulação. A aplicação sob forma de pomada, creme e gel pode ser mais efetiva que sob a forma de extrato aquoso. A associação oral e uso tópico pode potencializar o seu efeito curativo. A frequência de aplicação do fitoterápico também não está estandarizada na literatura. A aplicação com períodos mais curtos poderia determinar resultados diferentes. Os flavonóides, taninos e saponinas da *Calendula officinalis* talvez não sejam tão eficazes quanto os do *Coronopus didymus*, ou pode existir diferença de concentração dessas substâncias em ambas plantas medicinais.

6. CONCLUSÃO

O extrato aquoso de *Coronopus didymus* mostra-se eficiente no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar, uma vez que promove um aumento, estatisticamente significativo, do número de fibroblastos e fibras colágenas.

O extrato aquoso de *Calendula officinalis*, apesar de proporcionar um maior número de fibras colágenas e fibroblastos que o grupo controle, não apresenta diferença estatisticamente significativa.

REFERÊNCIAS

1. Gartner PG, Hiatt JL. Tratado de histologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 426.
2. Becker PFL. Patologia geral. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 127-33.
3. Martinez-Hernandez A. Reparação, Regeneração e Fibrose. In: Rubin E, Farber J. Patologia. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 75-97.
4. Brasileiro Filho G. Bigliolo Patologia geral. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 75-80.
5. Balducci-Roslindo E, Silvério KG, Malagoli DM. Processo de reparo em feridas de extração dentária em camundongos tratados com o complexo *Symphitum officinale* e *Calendula officinalis*. Rev Odontol Univ São Paulo 1999;13(2):181-7.
6. Cotran RS, Kumar V, Robbins, ST. Patologia estrutural e funcional. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 87-99.
7. Chandrasoma P, Taylor CR. Patologia básica. São Paulo: Ed. Prentice-Hall do Brasil Ltda; 1993. p. 70-9.
8. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 488.
9. Montenegro MR, Franco M. Patologia processos gerais. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 146-50.
10. Trowbridge HO, Emling RC. Inflamação; uma revisão do processo. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: Quintessence Books; 1998. p. 137-52.
11. Simões MJ, Cabral ACV, Boyaciyen K, Kulay Júnior L, Sasso WS. Aspectos ultra-estruturais dos fibroblastos e dos macrófagos durante o processo de reparação da pele de ratos. Rev Paul Med 1986;104(3):132-5.
12. Sanchez Neto R, Barone B, Tevês DC, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. Acta Cir Bras 1993;8(1):18-23.
13. Andrade MNB, Seward R, Mello JRC. Curativos. Rev Med Minas Gerais 1992;2(4):228-36.
14. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (Org). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5th ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC; 2003. p. 833.

15. Secco RS. Produtos naturais: alternativa segura? São Paulo: Ciências Cult 1990;42(10/12):807-10.
16. Szasz TS. A fabricação da loucura. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1984. p. 113-25.
17. Parente LML, Paula JR, Costa EA, Silveira NA. *Calendula officinalis*: características, propriedades químicas e terapêuticas. Arq. Ciências Saúde UNIPAR 2002;6(2):p.165-9.
18. Kissmann KG, Groth D. Plantas infestantes e nocivas. 2nd ed. São Bernardo do Campo: Basf; 1999. tomo II. p. 521-3.
19. Jorge LIF, Ferro VO, Koschtschak MRV. Diagnose comparativa das espécies *Chenopodium ambrosioides* L. (erva-de-santa-maria) e *Coronopus didymus* (L) Sm (mastruço). Principais características morfo-histológicas e químicas. Rev Bras Farmacognosia 1986;1(2):p.143-53.
20. Park, RJ. Benzyl thiocyanate taint in the milk of dairy cattle ingesting *Coronopus didymus*. Nature 1965;207(997):p.640.
21. Goosen TC, Mills DE, Hollenberg PF. Effects of Benzyl isothiocyanate on rat and human cytochromes P 450: Identification of Metabolites formed by P450 2b1. J Pharmacol Exp Ther 2001;296(1):p.198-206.
22. Deuber R, Novo MCSS, Trani PE, Araújo RT, Santini A. Manejo de plantas daninhas em beterraba com metamitron e sua persistência em argissolo. Bragantia Campinas 2004;63(2):p. 283-9.
23. Soares DJ, Pitelli RA, Braz LT, Gravena R, Toledo REB. Períodos de interferência das plantas daninhas na cultura de cebola (*Allium cepa*) transplantada. Planta Daninha 2003;21(3):p.387-96.
24. Prabhakar KR, Srinivasan KK, Rao PGM. Chemical investigation, anti-inflammatory and wound healing properties of *Coronopus didymus*. Pharm Biol 2002;40(7):p.490-3.
25. Mishra B, Priyadarsini KI, Kumar MS, Unnikrishnan, Mohan, H. Effect of O-glycosilation on the antioxidant activity and free radical reactions of a plant flavonoid, chrysoeriol. Bioorg & Med Chem 2003;11(13):p. 2267-85.
26. Kanashiro A, Polizello AC, Lopes JLC, Valim YML. Produção de radicais de oxigênio por neutrófilos ativados por diferentes estímulos: função de flavonóides. Soc Bras Qui. Disponível em: www.s bq.org.br/ranteriores/23/resumos/1150-1. Acesso em: 13 jan. 2005.
27. Aguiar CL. Flavonóides e suas atividades biológicas. Disponível em: www.unopar.br/artigos. Acesso em: 13 jan. 2005.
28. Campos MCPS, Coelho MCOC, Silva LBG, Monteiro VLC, Lima ET, Aceto ML. Tratamento de feridas infectadas utilizando *Calendula officinalis*. Hom Bras 2000;6(1):p. 22-8.

29. Flavonóides. Disponível: www.acd.ufrj.br/~tbocl/flavo/classificacao.php. Acesso em: 13 jan. 2005.
30. Pérez-Carreón JI, Cruz-Jimenez G, Licea-Vega JA, Popoca EA, Fazenda SF, Villa-Trevino S. Genotoxic and anti-genotoxic properties of *Calendula officinalis* extracts in rat liver cell cultures treated with Diethylnitrosamine. *Toxicology in Vitro* 2002;16(3):p. 253-8.
31. Peruchi CMS, Silva EB, Andrade RA, Franco SL, Ramalho L. Efecto del propóleos en la cicatrización de lesiones subcutáneas inducidas en el dorso de ratones: estudio histológico. *Rev Fac Odontol Univ Chile* 2001;19(2):p.23-34.
32. Figueiredo HF, *Calendula officinalis* – A cura de verrugas. *Hom Bras* 1997;3(3):p.421-2.
33. Bisset NG, Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. 2nd ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 2001. p. 118-20.
34. Gil BA, Castillo RM, Roque CG, Fernández DF. Extracto acuoso de *Calendula Officinalis*. Estudio preliminar de sus propiedades. *Rev Cubana Plant Med* 2000;5(1):p. 30-1.
35. Cordova CAS, Siqueira IR, Netto CA, Yunes RA, Volpato AM, Cechinel Filho V, et al. Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver Microsomes and action as free radical scavenger. *Redox Report* 2002;7(2):p. 95-102.
36. Carvalho PSP, Tavagliavini DG, Tavagliavini RL. Cicatrização cutânea após aplicação tópica de creme de calêndula e da associação de confrei, própolis e mel em feridas infectadas: estudo clínico e histórico em ratos. São Paulo: *Rev Cienc Biomed* 1991; p.12:39-50.
37. Prata MB, Haddad CH, Goldenberg S, Simões MJ, Moura LAR, Trabulsi LR. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea. Estudo experimental em rato. *Acta Cir Bras* 1998;2(3):p. 43-8.
38. Pereira Filho GV, Goldenberg S, Novo NF, Simões MJ. Estudo histológico e morfométrico da reparação de feridas cutâneas, provocadas em ratos, submetidas à radiação beta do estrôncio-90. *Arq Med ABC* 1998;21(1/2):p. 4-16.
39. Facury Neto MA. Uso sistêmico da arnica (*Solidago microglossa* DC) em cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2001.
40. Biondo-Simões MLP, Pante ML, Macedo VL, Garcia RF, Boell P, Moraes THC. O hormônio de crescimento e a concentração de colágeno na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Acta Cir Bras* 2000;15 Supl 3:p. 78-82.
41. Santos LOM, Simões MLPB, Machado APB, Matioski Filho GR, Endo PC, Gruen GR, et al. Efeito da somatotropina sobre a cicatrização de feridas cutâneas, em ratos. *Acta Cir Bras* 2002;17(4):p. 220-4.

42. Miranda LTGS. Uso da tintura de arnica em feridas cutâneas abertas em ratos [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2001.
43. Brito NMB, Silva PRF, Silva GCF, Casella SFM, Sampaio ARS, Carvalho RA. Avaliação macroscópica de feridas cutâneas abertas, em ratos, tratadas com óleo de andiroba. Rev Para Med 2001;15(2):p.17-22.
44. Garcia VG, Okamoto T, Kina JR. Reparação das feridas cutâneas submetidas ao tratamento com raio laser: estudo histológico em ratos. Rev Odontol UNESP 1996;25(1):p. 37-48.
45. Carvalho PTC, Mazzer N, Siqueira JFR, Ferreira JVL, Silva IS. Análise de fibras colágenas através de morfometria computadorizada em feridas cutâneas de ratos submetidos a irradiação do laser HeNe. Fisioter Bras 2003;4(4):p. 253-8.
46. Brito NMB, Simões MJ, Gomes PO, Pessoa AF, Melo MCF. Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos. Rev Para Med 1999;13(1):p. 12-7.
47. Silva HVC. Ação da *Stryphnodendron barbatiman* sobre a cicatrização: estudo experimental em ratos. HB CIENT 1999;3(1):p. 77-9.
48. Carneiro PCA, Gutman TCF, Castro OF, Rodrigues PC, Pinheiro JM, Oliveira DP. Aspectos histológicos da reparação tecidual por efeito do metotrexato em feridas cutâneas abertas: estudo experimental em ratos. Rev Bras Cancerol 1996;42(1):p. 49-59.
49. Medeiros AC, Lima FP, Formiga MNC, Brito ALS, Alves SG, Dantas Filho AM. Efeitos do fator de crescimento de fibroblastos na cicatrização da pele de ratos. An Fac Med Univ Fed Pernamb 2001;46(2):p. 78-81.
50. Marchini FB, Martins DMF, Teves DC, Simões MJ. Efeito do óleo de rosa mosqueta na cicatrização de feridas abertas. Rev Paul Med 1988;106(6):p. 356.
51. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in Childbirth with caesarean section. Il Farmaco 2001;56(5-7):p. 451-3.
52. Jorge Neto J, Fracasso JF, Neves MCLC, Santos LE, Banuth VL. Tratamento de úlcera varicosa e lesões de pele com *Calendula officinalis* L. e/ou com *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius. Rev Cienc Farm 1997;17: p. 181-6.

NORMAS ADOTADAS

1. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – Os princípios éticos da experimentação animal.
2. D’Acampora, AJ. Investigação experimental – do planejamento à redação final. Florianópolis: Papa Livros; 2001.
3. International Code of Botanical Nomenclature (St Louis Code). Disponível em: www.bgbm.fu-berlin.de/iapt/nomenclature/code/SaintLouis/0000St.Luistitle.htm. Acesso: em 12 set. 2005.
4. International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature – *Nomina anatomica veterinaria*. 3 ed. New York: Ithaca; 1983.
5. Mezdri TJ, Tomáz VA, Amaral VLL. Animais de laboratório: cuidados da iniciação experimental. Florianópolis: Editora da UFSC; 2004.

APÊNDICE

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Coronopus didymus*

ANIMAL: 6

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	22	54	14	10
2	16	72	7	5
3	14	57	16	13
4	19	66	7	8
5	17	58	17	8
média	17,6	61,4	12,2	8,8

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	25	60	12	3
2	21	66	7	6
3	17	59	17	7
4	16	66	11	7
5	17	70	6	7
média	19,2	64,2	10,6	6

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	18	75	0	7
2	20	67	9	4
3	21	74	0	5
4	20	79	0	1
5	21	71	2	6
média	20	73,2	2,2	4,6

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	21	73	3	3
2	12	69	17	2
3	17	72	4	7
4	22	69	6	3
5	12	80	3	5
média	16,8	72,6	6,6	4

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	19	72	7	2
2	19	77	0	4
3	13	71	13	3
4	20	74	5	1
5	10	77	13	0
média	16,2	74,2	7,6	2

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Coronopus didymus* ANIMAL: 7

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	23	67	1	9
2	24	71	0	5
3	22	67	1	10
4	26	65	3	6
5	24	70	1	5
média	23,8	68	1,2	7

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	18	77	0	5
2	25	70	2	3
3	17	72	1	10
4	20	74	5	1
5	28	70	1	1
média	21,6	72,6	1,8	4

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	17	77	2	4
2	31	63	1	5
3	21	75	0	4
4	18	76	0	6
5	19	80	1	0
média	21,2	74,2	0,8	3,8

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	41	53	0	6
2	22	72	4	2
3	23	67	2	8
4	19	71	2	8
5	19	70	4	7
média	24,8	66,6	2,4	6,2

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	26	68	1	5
2	14	78	4	4
3	14	79	0	7
4	18	77	2	3
5	16	76	0	8
média	17,6	75,6	1,4	5,4

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Coronopus didymus*

ANIMAL: 8

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	13	80	2	5
2	17	73	3	7
3	18	78	3	1
4	26	65	3	6
5	16	74	1	9
média	18	74	2,4	5,6

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	77	0	9
2	18	64	2	16
3	16	72	0	12
4	22	63	1	14
5	25	70	0	5
média	19	69,2	0,6	11,2

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	18	65	0	17
2	22	67	0	11
3	17	79	0	4
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	19	70,34	0	10,66

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	21	65	0	14
2	17	67	0	16
3	18	67	0	15
4	13	72	0	15
5	21	67	0	12
média	18	67,6	0	14,4

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	12	82	0	6
2	16	73	0	11
3	23	66	0	11
4	17	73	4	6
5	14	75	3	8
média	16,4	73,8	1,4	8,4

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Coronopus didymus*

ANIMAL: 9

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	72	2	6
2	27	67	2	4
3	27	72	1	0
4	31	68	1	0
5	19	80	1	0
média	24,8	71,8	1,4	2

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	26	70	4	0
2	28	63	2	7
3	25	68	0	7
4	16	82	0	2
5	19	75	2	4
média	22,8	71,6	1,6	4

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	19	74	2	5
2	20	65	0	15
3	21	66	2	11
4	29	51	5	15
5	20	69	1	10
média	21,8	65	2	11,2

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	25	62	0	13
2	18	69	0	13
3	20	70	0	10
4	17	76	1	6
5	16	75	0	9
média	19,2	70,4	0,2	10,2

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	68	1	16
2	15	64	6	15
3	20	70	0	10
4	11	72	0	17
5	14	70	3	13
média	15	68,8	2	14,2

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Coronopus didymus*

ANIMAL: 10

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	22	73	3	2
2	25	75	0	0
3	21	79	0	0
4	33	61	3	3
5	17	78	0	5
média	23,6	73,2	1,2	2

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	12	69	9	10
2	11	79	6	4
3	9	82	1	8
4	18	71	2	9
5	10	73	1	16
média	12	74,8	3,8	9,4

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	27	67	0	6
2	17	71	0	12
3	16	74	1	9
4	21	68	0	11
5	17	71	3	9
média	19,6	70,2	0,8	9,4

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	73	0	13
2	21	71	1	7
3	13	68	10	9
4	19	80	0	1
5	14	68	4	14
média	16,2	72	3	8,8

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	80	0	5
2	11	75	0	14
3	9	78	1	12
4	12	80	0	8
5	15	79	5	1
média	12,4	78,4	1,2	8

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Calendula officinalis*

ANIMAL: 11

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	71	9	4
2	26	66	0	8
3	22	68	6	4
4	20	59	9	12
5	28	50	5	17
média	22,4	62,8	5,8	9

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	66	7	7
2	21	62	6	11
3	23	66	4	7
4	15	74	6	5
5	22	69	1	8
média	20,2	67,4	4,8	7,6

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	18	75	0	7
2	18	71	1	10
3	24	62	1	13
4	26	64	1	9
5	20	68	2	10
média	21,2	68	1	9,8

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	28	65	3	4
2	25	68	2	5
3	26	63	0	11
4	20	73	0	7
5	19	67	5	9
média	23,6	67,2	2	7,2

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	10	80	1	9
2	18	72	4	6
3	16	78	0	6
4	21	71	1	7
5	20	69	1	10
média	17	74	1,4	7,6

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Calendula officinalis*

ANIMAL: 12

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	65	1	20
2	15	62	0	23
3	16	57	0	27
4	17	64	1	18
5	23	52	7	18
média	17	60	1,8	21,2

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	21	59	0	20
2	20	63	0	17
3	14	59	6	21
4	13	70	1	16
5	15	67	2	16
média	16,6	63,6	1,8	18

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	11	70	1	18
2	8	79	0	13
3	11	77	3	9
4	18	61	7	14
5	18	65	8	9
média	13,2	70,4	3,8	12,6

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	13	71	0	16
2	21	48	11	20
3	23	69	0	8
4	20	68	2	10
5	22	62	1	15
média	19,8	63,6	2,8	13,8

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	68	1	16
2	5	78	1	16
3	19	65	0	16
4	16	71	0	13
5	19	70	1	10
média	14,8	70,4	0,6	14,2

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Calendula officinalis*

ANIMAL: 13

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	75	1	8
2	26	73	0	1
3	18	74	0	8
4	14	77	3	6
5	11	75	1	13
média	17	74,8	1	7,2

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	13	75	0	12
2	19	70	4	7
3	15	71	1	13
4	14	79	0	7
5	16	72	0	12
média	15,4	73,4	1	10,2

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	77	1	7
2	23	74	0	3
3	22	68	2	8
4	30	64	1	5
5	21	72	3	4
média	22,2	71	1,4	5,4

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	76	1	9
2	31	60	0	9
3	23	70	2	5
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	22,67	68,67	1	7,66

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	71	0	9
2	17	75	2	6
3	9	68	6	17
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	15,34	71,34	2,66	10,66

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Calendula officinalis* ANIMAL: 14

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	74	0	12
2	19	68	0	13
3	22	68	0	10
4	9	81	0	10
5	14	66	1	19
média	15,6	71,4	0,2	12,8

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	60	0	20
2	14	74	1	11
3	16	72	0	12
4	28	64	1	7
5	17	66	0	17
média	19	67,2	0,4	13,4

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	70	0	14
2	29	69	0	2
3	19	72	0	9
4	9	73	0	18
5	15	79	0	6
média	17,6	72,6	0	9,8

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	28	67	0	5
2	11	74	0	15
3	17	75	0	8
4	17	71	4	8
5	19	75	4	2
média	18,4	72,4	1,6	7,6

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	70	0	10
2	15	72	1	12
3	20	71	0	9
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	18,34	71	0,33	10,33

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: *Calendula officinalis* ANIMAL: 15

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	67	2	16
2	20	57	0	23
3	11	78	2	9
4	22	53	0	25
5	8	79	0	13
média	15,2	66,8	0,8	17,2

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	11	71	0	18
2	11	76	0	13
3	15	62	0	23
4	15	71	2	12
5	15	70	0	15
média	13,4	70	0,4	16,2

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	67	0	18
2	23	53	0	24
3	24	59	0	17
4	16	68	1	15
5	16	62	0	22
média	18,8	61,8	0,2	19,2

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	69	2	13
2	14	66	0	20
3	18	70	0	12
4	16	66	1	17
5	26	59	2	13
média	18	66	1	15

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	21	72	0	7
2	15	68	4	13
3	12	63	1	24
4	14	68	1	17
5	11	67	0	22
média	14,6	67,6	1,2	16,6

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: SORO

ANIMAL: 1

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	57	6	21
2	19	54	11	16
3	16	64	0	20
4	13	55	13	19
5	20	54	7	19
média	16,8	56,8	7,4	19

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	18	58	5	19
2	9	61	14	16
3	16	54	4	26
4	18	60	5	17
5	12	75	1	12
média	14,6	61,6	5,8	18

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	11	68	7	14
2	19	57	11	13
3	16	71	0	13
4	22	54	4	20
5	15	66	1	18
média	16,6	63,2	4,6	15,6

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	8	66	10	16
2	18	66	0	16
3	10	63	5	22
4	12	65	11	12
5	11	61	13	15
média	11,8	64,2	7,8	16,2

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	12	44	19	25
2	12	56	16	16
3	15	47	11	27
4	10	66	6	18
5	16	61	2	21
média	13	54,8	10,8	21,4

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: SORO

ANIMAL: 2

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	57	5	24
2	16	56	10	18
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	15	56,5	7,5	21

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	8	67	7	18
2	13	71	3	13
3	15	64	2	19
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	12	67,34	4	16,66

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	57	1	26
2	14	58	5	23
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	15	57,5	3	24,5

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	56	1	23
2	12	58	7	23
3	8	64	0	28
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	13,33	59,34	2,66	24,67

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	5	60	4	31
2	12	60	1	27
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
média	8,5	60	2,5	29

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: SORO

ANIMAL: 3

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	19	68	0	13
2	19	65	7	9
3	20	71	5	4
4	13	74	0	13
5	14	72	2	12
média	17	70	2,8	10,2

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	19	81	0	0
2	18	69	4	9
3	16	79	1	4
4	19	72	3	6
5	20	64	6	10
média	18,4	73	2,8	5,8

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	75	5	5
2	15	77	0	8
3	18	75	0	7
4	16	76	0	8
5	19	80	1	0
média	16,6	76,6	1,2	5,6

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	80	0	0
2	20	71	3	6
3	18	77	0	5
4	14	76	1	9
5	13	76	2	9
média	17	76	1,2	5,8

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	74	1	10
2	18	73	2	7
3	13	79	0	8
4	19	66	1	14
5	-	-	-	-
média	16,25	73	1	9,75

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: SORO

ANIMAL: 4

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	60	6	20
2	15	70	0	15
3	18	54	3	25
4	18	56	3	23
5	18	62	0	20
média	16,6	60,4	2,4	20,6

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	23	55	0	22
2	16	59	2	23
3	14	61	1	24
4	18	68	0	14
5	14	71	1	14
média	17	62,8	0,8	19,4

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	19	57	2	22
2	22	56	3	19
3	20	53	0	27
4	26	60	0	14
5	14	68	3	15
média	20,2	58,8	1,6	19,4

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	20	57	4	19
2	8	80	0	12
3	14	69	0	17
4	10	74	0	16
5	20	61	3	16
média	14,4	68,2	1,4	16

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	10	69	8	13
2	16	65	2	17
3	13	65	0	22
4	7	78	0	15
5	13	75	1	11
média	11,8	70,4	2,2	15,6

RESULTADOS HISTOMÉTRICOS

GRUPO: SORO

ANIMAL: 5

Corte Histológico: 1

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	14	63	0	23
2	9	72	2	17
3	13	66	1	20
4	9	71	4	16
5	14	67	0	19
média	11,8	67,8	1,4	19

Corte Histológico: 2

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	18	63	3	16
2	12	75	0	13
3	17	44	4	35
4	2	69	9	20
5	10	72	0	18
média	11,8	64,6	3,2	20,4

Corte Histológico: 3

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	13	64	3	20
2	16	68	3	13
3	11	61	6	22
4	10	55	2	33
5	10	65	4	21
média	12	62,6	3,6	21,8

Corte Histológico: 4

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	16	60	1	23
2	17	66	0	17
3	11	68	9	12
4	6	73	0	21
5	10	66	0	24
média	12	66,6	2	19,4

Corte Histológico: 5

campo	Fibrobl	Colágeno	Vaso	Outros
1	15	55	5	25
2	17	67	0	16
3	14	60	1	25
4	11	60	2	27
5	9	77	0	14
média	13,2	63,8	1,6	21,4

ANEXOS



UNIVALI

UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO,
EXTENSÃO E CULTURA

certificado

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação do potencial cicatrizante de *Coronopus didymus* em feridas cutâneas de ratos", do pesquisador **Antônio Carlos Nitz**, com a orientação do Professor Jorge Blins Ely, está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/ MS, de 10/10/96, tendo sido aprovado através do parecer nº 059/2004 pela Comissão de Ética em Pesquisa da UNIVALI.

Itajaí (SC), 22 de abril de 2004.

Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho
Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-Graduação, Extensão e Cultura

Prof. Roberto Rogério Mollerli
Coordenador da CEP/UNIVALI

Quando se usa a via intramuscular, deve-se preparar um excesso da dose calculada, para ser administrado em caso de necessidade.

Advertência: deve-se levar em conta, o amplo/ivivo da susceptibilidade individual à anestesia, que varia com a espécie, raça, idade, estado geral, etc. As doses indicadas, **geralmente** cobrem estas variações.

Para reduzir a incidência de reações de restabelecimento, os animais não devem ser excitados por estímulos verbais ou de toque, na hora de despertar; isto porém não deve excluir o controle dos sinais vitais.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Eclâmpsia das cadeias, cirurgia intraocular, hipertensão endocraniana.

PREPARAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA:

A administração de VETANARCOL como medicação única, não requer jejum. Porém, como não se pode descartar a possibilidade de também ter de administrar outros anestésicos, ou morfotaxantes, é preferível que o animal não seja alimentado de 6 a 8 horas antes da anestesia.

PRÉ-MEDICAÇÃO:

A pré-medicação potencializa os efeitos do VETANARCOL e elimina as reações secundárias, produzindo nas intervenções longas, um efeito miorrelaxante adequado. Pode ser conduzida uns 15 a 20 minutos antes, ou aplicada simultaneamente com o VETANARCOL.

TABELA ORIENTADORA DE PRÉ-MEDICAÇÕES

Drogas para pré-medicação	Caninos	Falinos
DIÁZEPAM	0,5	0,3
ACETILPROMAZINA	5,0 a 6,0	3,0 a 4,0
PROPRIOPILOMAZINA	0,5 a 1,0	0,5 a 1,0
CLOPRIPROMAZINA	5,0 a 6,0	3,0 a 4,0
XILAZINA	0,5 a 3,0	0,5 a 2,0
DROPERIDOL	1,0	1,0

COMPATIBILIDADES:

VETANARCOL é compatível com vários outros anestésicos gerais ou locais como sejam: Gerais= éter, halotano, pentotol, tricloroetileno, metoxiflurano, óxido nítrico, ciclopropano. Locais= éter, cloralf, mepivacaína, bupivacaína.

Ao usar a via intramuscular de VETANARCOL, seguida de anestesia gasosa (líquidos voláteis), reduzir ao mínimo a quantidade de gases, última requerida para obter e manter o plano cirúrgico, eliminando as possibilidades de convulsão.

Nota: não se deve misturar VETANARCOL com barbitúricos na mesma seringa, pois são produtos quimicamente incompatíveis.

EFEITOS COLATERAIS:

O aumento da pressão sanguínea e frequência cardíaca podem ser considerados como reações favoráveis (Ex: estados de choque). Como reações adversas foram notadas: vocalização, movimentos espásticos e dispnéia.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola de 10 ml e 50 ml.

Venda sob prescrição obrigatória e aplicação sob orientação do Médico-Veterinário.

CONSERVAÇÃO:

Conservar em local seco e fresco, ao abrigo da luz solar e fora do alcance de crianças.

Responsável Técnico: Dr. André de A. Prazeres Gonçalves. CRMV SP 10.821



Representante no Brasil Importador e Distribuidor: **König do Brasil Ltda.**
Estrada dos Romeiros, km 38,5 Galpão G-5 N° 184
Condômino Mourão Grande - Santana de Parnaíba - SP - Brasil
CEP 06500-000 - Tel/Fax: 4154-4885 - CNPJ: 606989406/0001-48

Proprietário e Fabricante: **Laboratórios König S.A.**
Av. B. Rivadavia 719 - (B1868AOA) Avellaneda - Argentina
Responsável Técnico: Dra. Andrea de Cousandiar, MN 7114
PRODUTO IMPORTADO

O.C. N° 9378

vetanarcol
anestésico injetável

uso veterinário

VETANARCOL é um anestésico geral, injetável, não barbitúrico, de ação rápida, para uso intramuscular ou venoso, sob sedação.

Quimicamente é o cloridrato de 2-(6-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona ou Cloridrato de Ketamina.

FARMACOCINÉTICA:

VETANARCOL produz um estado de anestesia não-convencional, que se denomina **dissociativa**, já que interrompe de forma seletiva os mecanismos de associação do cérebro (cortex e sistema límbico) e caracteriza-se por catalepsia, sedação e analgesia acentuada. A dissociação se evidencia em 15 a 20 segundos e permanece em 30 segundos. Uma analgesia intensa se estabelece rapidamente.

Apesar de outros analgésicos, os reflexos produtores tais como o tussígeno e o de deglutição, permanecem intactos. O grau de relaxamento muscular é moderado.

O grau de tônus muscular depende da dosagem. Em doses baixas, o tônus muscular aumenta lentamente junto com a temperatura corporal, a tal ponto que às vezes é conveniente regular a temperatura com calor suplementar.

Os gatos anestesiados apresentam um aumento da frequência cardíaca, com leve aumento da pressão média sistólica e sem variação da resistência periférica total. Os reflexos corneal e podal, mantêm-se durante a anestesia com VETANARCOL e não devem ser levados em conta, para determinar o grau de anestesia.

Como o Cloridrato de Ketamina é o único anestésico geral com propriedades ligeiramente hipersensíveis, é considerado ideal para ser associado a qualquer tipo de medicação pré-anestésica ou para ser usado em combinação com outros fármacos que produzam os efeitos indesejáveis da Ketamina (manutenção do tônus muscular, tremores), produzem por sua vez, perigosas quedas da pressão sanguínea, que são anuladas por este anestésico.

METABOLISMO:

A ketamina é rapidamente distribuída por todo o organismo, logo após a administração parenteral; a maior parte metaboliza-se no fígado sendo eliminada por via renal, com metabólitos não conjugados. Sua permanência média no organismo, é de aproximadamente 2 horas.

FÓRMULA: Cada ml contém:

Cloridrato de Ketamina 50 mg
Excipiente apóso esteril q.s.p. 1 ml

INDICAÇÕES:

Anestésico geral, agente de contenção para animais domésticos, selvagens ou perigosos.

DOSAGENS E MODO DE USAR:

TABELA DE DOSAGENS

Espécie animal	Via de administração e doses (mg/kg)	
	Endovenosa	Intramuscular
GAZES	2 a 5	5 a 20
GATOS	2 a 5	5 a 20
CANÍDEOS	2 a 5	2 a 5
OVINOS E CAPRINOS	3 a 5	10 a 20
SUÍNOS	5	6 a 20
PRIMATAS	1 a 5	5 a 15
BOVINOS	3 a 5	5 a 25
COELHOS	1 a 5	20 a 25

A via endovenosa produz uma anestesia de duração mais curta (15 a 20 minutos), do que a via intramuscular (20 a 40 minutos).

Para a via endovenosa, aconselha-se preparar a seringa com a dose total, calculada de acordo com o peso corporal e tempo estimado da intervenção, e administrar lentamente (60 segundos) a cerca da metade da dose e esperar alguns segundos para verificar o efeito. Se o plano cirúrgico não for alcançado, administrar de 0,1 a 0,5 ml, até obter o efeito desejado. No decorrer da intervenção, repetir este procedimento, à medida que se fizer necessário.

Uma administração rápida pode provocar depressão respiratória e aumento da pressão sanguínea.

Equíneos:

- Com lidrato de cloreto, utiliza-se em intervenções sérias, permanecendo os animais sedados. Sugere-se as doses de 4 mL de KENSOL (80 mg) e 80 mg de hidrato de cloreto para cada 100 kg de peso, por via endovenosa.

- Com clordrato de ketamina: representa uma excelente associação, obtendo-se anestesia geral, e sono profundo. Pode-se aprofundar e ou prolongar a anestesia. Sugere-se como dose de orientação: 4 mL de KENSOL (80 mg) e 400 mg de hidrato de cloreto para cada 100 kg de peso vivo, por via intramuscular.

- Com barbitúricos: obtém-se anestesia geral, com os animais edormecidos com 5 mL de KENSOL (100 mg) e 600-800 mg de barbitúrico (tobarbital, tiobarbital) ambos calculados para cada 100 kg de peso vivo, por via endovenosa. Deve-se injetar lentamente, avaliando o efeito.

- Com allicaina ou novocaina: para pequenas intervenções.

Cães e Felinos:

- Com clordrato de ketamina: é uma das associações mais eficazes, produzindo um estado de anestesia somática e vascular completo, com sono profundo e efeito miorelaxante. KENSOL pode ser ministrado 20 minutos antes, ou simultaneamente com o clordrato de ketamina. Ambas as doses devem ser menores do que as indicadas para o uso independente, podendo variar-se as proporções, de acordo com o efeito predominante que se deseja alcançar. O prolongamento desse efeito, pode ser obtido, suplementando a dose média, à medida do necessário, tanto por via intramuscular como endovenosa.

Nota: com esta associação, em caninos, o reflexo palpebral é positivo, havendo mióse e lacrimação. Por este motivo, não se deve tomar estes efeitos como indicadores da profundidade da anestesia, nem tampouco a apresentação de hiper-tônus, ou de leves movimentos involuntários, no início da anestesia.

Para ambos os gêneros, recomenda-se jejum prévio de 6 a 18 horas e pré-medicação com sulfato de atropina, permitindo seu uso em animais sob estado de choque.

Os efeitos estimulantes cardiodressores do clordrato de ketamina, equilibram os efeitos depressores da xilazina, permitindo seu uso em animais sob estado de choque.

- Com allicaina e novocaina: esta associação é particularmente indicada para anestesia local nos casos de pequenas cirurgias.

- Com barbitúricos (narcose): recomenda-se aplicar 0,5 mL (10 mg) de KENSOL por cada kg de peso vivo, 20 minutos antes da anestesia, com o mesmo caminho de administração.

A dose dos barbitúricos pode variar-se de acordo com o efeito desejado.

Esta associação requer vigilância cuidadosa. Os barbitúricos devem ser administrados muito lentamente, com avaliação gradativa de seu efeito.

CONTRA-INDICAÇÕES: Em equinos e bovinos, não associar com tranquilizantes.

Em cães e felinos, evitar acidentalmente a injeção intradentária. Não administrar no último mês de gestação.

Em caninos e felinos não usar o produto quando houver obstrução de esfíncter, hérnias ou contrições esofágicas e similares, devido a efeitos eméticos secundários. Não usar tranquilizantes promanzáticos em pré-medicação, ou medicação associada.

PRECAUÇÕES: Bovinos e Equinos: devem ser mantidos se passíveis, em decúbito torácico e com a cabeça em nível mais baixo do que o corpo, quando houver risco de impenção, aspiração de saliva, ou de alterações respiratórias, pelos pulmões.

Deixar os animais em jejum, antes de intervenções prolongadas, onde se usam doses altas do produto.

Nos casos de persalubria do sono, evitar a excessiva exposição aos raios solares e abrigar os animais com toldos.

Nos casos de doses excessivas, aplicar analgésicos centrais, com oxigenação e/ou respiração artificial.

Em equinos, evitar injeções repetidas na mesma área, por via intramuscular ou subcutânea, podendo isto provocar necrose tissular local.

Em caninos e felinos, se houver necessidade de interromper ou diminuir a duração e intensidade da anestesia, usar analgésicos do tipo coramina.

Em paradas respiratórias eventuais, geralmente basta uma compressão torácica, com ambas as mãos, para reanudar a respiração.

Nas cirurgias muito dolorosas, particularmente na cabeça, (extrações dentárias, corte das orelhas, etc) é sempre conveniente o uso combinado de KENSOL, com outros anestésicos.

Para permitir uma indução mais rápida dos efeitos de KENSOL, deve-se evitar ruídos ou movimentos ao redor do animal, até que se chegue ao estado requerido.

ADVERTÊNCIA: O produto não deve ser administrado nos animais desmamados ao consumo humano, a partir de 20 dias antes do abate.

O leite dos animais tratados, deve ser desmamado até 7 dias após a última aplicação.

Venda sob prescrição obrigatória e aplicação sob orientação do Médico-Veterinário.

Conservação: Conservar em local seco e fresco, ao abrigo da luz solar e fora do alcance de crianças. Não usar, se aparecer alguma turvação após uso habitual.

Apresentação: Frasco ampolas com 10 mL.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob Nº 4.047 em 22/07/92.



Propriedade e Fabricante: Laboratorios König S.A.
Av. B. Rivadavia 710 - BR169/000 - A. de C. Curitiba, MN 7114
Representante no Brasil Importador e Distribuidor: König do Brasil Ltda. Estrada dos Bombeiros, km 18,5 - Guaiabá, GM, M. 114,
Condomínio Morro Grande - Santana de Parnaíba - SP - Brasil - CEP 05500-000 - Telef. 4154-4565 - CNPJ: 06863496/0001-48
Responsável Técnico: Dr. André de A. Prazeres Gonçalves, CRMV SP: 10.821 - PRODUTO IMPORTADO

kensol®

(solução estéril de clordrato de xilazina a 2%) sedativo - miorelaxante - analgésico - anestésico

uso veterinário

KENSOL é uma solução estéril de clordrato de xilazina a 2% para injeção intramuscular ou endovenosa, com efeito sedativo, miorelaxante, analgésico e anestésico na maioria das espécies domésticas (pequenos e grandes animais). É particularmente útil, em associação com outros anestésicos ou pré-medicações, em intervenções cirúrgicas em geral.

Indicações e modo de usar:

- Ação sedativa e estado de sonolência.
- Ação miorelaxante.
- Ação analgésica e anestésica (muito segura e atenuada nos bovinos).

A intensidade e persistência dos efeitos, varia com a dose, via de administração, espécie animal, características individuais. Assim, equinos e bovinos adultos, necessitam de doses maiores, em animais maiores do que as prescrites para animais adultos e idosos, para alcançar os mesmos efeitos.

FÓRMULA: Cada ml contém:
Clordrato de xilazina.....20 mg
Veículo aqueco estéril q.s.p.....1 mL

INDICAÇÕES: KENSOL é indicado como sedativo, miorelaxante, analgésico e anestésico injetável para bovinos, equinos, cães e felinos, para uso clínico-cirúrgico. Nas intervenções cirúrgicas maiores ou muito dolorosas, geralmente o produto é associado a outros anestésicos e ou pré-medicação.

DOSAGENS E MODO DE USAR:

Para uso isolado ou com Pré-Medicação

ESPECIE ANIMAL	VIA DE APLICAÇÃO	DOSE MÁX/MG	INÍCIO DO EFEITO	DURAÇÃO DO EFEITO	EFEITOS PRODUZIDOS	OBSERVAÇÕES
Bovina	EV	5 mg/100	30 seg.	2h.	Sedação, analgesia	Útil para sujeição, transporte.
	IM	5 mg/100	25 a 30 seg.	2h.	pequenas cirurgias	
	EV	10 mg/100	30 seg.	2 a 4h.	Sedação, analgesia	Prolonga, contração uterina.
	IM	10 mg/100	25 a 30 seg.	2 a 4h.	miorelaxante.	
Equina	EV	20 mg/100	30 seg.	4 a 6h.	Sedação, analgesia e efeito miorelaxante	Cesarianas.
	IM	20 mg/100	25 a 30 seg.	4 a 6h.	acentuados	
Equina	EV	0,6-1,0 kg	1 a 2 seg.	30 a 40 min.	Depois leve sedação e relaxamento muscular	Sujeição, Transporte.
	IM	0,6-1,0 kg	20 min.	20 a 40 min.	Depois leve sedação e relaxamento muscular	Pequenas cirurgias.
Carnina	EV	1,0 kg	3 a 5 min.	15 a 30 min.	Sedação, efeito miorelaxante, leve analgésico.	Requer jejum de 6-18 horas e pré-medicação com atropina ou similar.
	IM/SC	1,0-3,0 mg/kg	15 a 40 min.	15 a 30 min.	Pequenas cirurgias	
Felina	EV	1,0 kg	3 a 5 min.	15 a 30 min.	Idem aos cães.	Idem aos cães.
	IM/SC	1,0-3,0 kg	10 a 15 min.	15 a 30 min.	cães.	

*EV = endovenosa. IM = intramuscular. SC = subcutânea.

Para uso associado a outros anestésicos:

As associações com outros anestésicos ou pré-anestésicos, são indicadas para intervenções cirúrgicas mais sérias, já que diminuem os efeitos colaterais indesejáveis dos compostos aplicados, não somente pelas doses menores de cada um, como também pelo equitativo dos efeitos específicos. Como exemplo, o efeito hipotensor da xilazina é equilibrado pelo efeito hipertensor da ketamina, produzindo um efeito miorelaxante produzido pela xilazina.

Bovinos:

- Com clordrato de ketamina: a duração da anestesia é variável de acordo com a via de administração e se administrado junto com a xilazina, ou isoladamente.

- Com clordrato de ketamina: a duração da anestesia é variável de acordo com a via de administração e se administrado junto com a xilazina, ou isoladamente.

As doses recomendadas são:

- 0,5 mL de KENSOL (10 mg) e 500 mg de clordrato de ketamina, para cada 100 kg de peso vivo. Administração intramuscular, ou separada, aplicando o último produto 10 minutos depois, por via intramuscular ou endovenosa.

É importante destacar que KENSOL é particularmente ativo em bovinos, podendo ser usado sem outra associação, mesmo em intervenções cirúrgicas sérias.

