



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E
SAÚDE PÚBLICA**

Gisela Daleva Costa Guadalupe

**Avaliação da Atividade Cicatrizante do Extrato de *Aloe vera*
L. em queimaduras de 3º grau experimentalmente
provocadas em ratos**

**Goiânia
2015**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

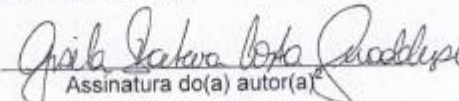
Nome completo do autor: Gisela Daleva Costa Guadalupe

Título do trabalho: Avaliação da Atividade Cicatrizante do Extrato de *Aloe vera* L. em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos.

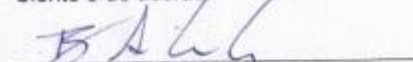
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: ___/___/___

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Gisela Daleva Costa Guadalupe

**Avaliação da Atividade Cicatrizante do Extrato de *Aloe vera*
L. em queimaduras de 3º grau experimentalmente
provocadas em ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Área de concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Ruy de Sousa Lino Junior

Co-orientadora: Prof.^a Dr^a Leonice Manrique Faustino Tresvenzol

**Goiânia
2015**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Guadalupe, Gisela Daleva Costa

Avaliação da atividade cicatrizante do extrato de Aloe vera L. em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos. [manuscrito] / Gisela Daleva Costa Guadalupe. - 2015.

64 f.

Orientador: Prof. Dr. Ruy de Souza Lino Júnior; co-orientadora Dra. Leonice Manrique Faustino Tresvenzol.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos.

Inclui fotografias, abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Queimadura. 2. Cicatrização. 3. Aloe vera L.. I. Lino Júnior, Ruy de Souza, orient. II. Título.

CDU 616



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE GISELA DALEVA COSTA GUADALUPE - Aos vinte e sete dias do mês de novembro do ano de 2015 (27/11/2015), às 8:00 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. RUY DE SOUZA LINO JÚNIOR, MÁRCIA ANDREA MARRONI e WATARO NELSON OGAWA, para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada no CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIRG – GURUPI/TO, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DO EXTRATO DE *Aloe vera* L. EM QUEIMADURAS DE 3º GRAU EXPERIMENTALMENTE PROVOCADAS EM RATOS”**, em nível de MESTRADO, área de concentração em **PATOLOGIA**, de autoria de **GISELA DALEVA COSTA GUADALUPE**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador, Prof. Dr. RUY DE SOUZA LINO JÚNIOR, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo seqüencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1304/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ruy de Souza Lino Júnior
Prof.ª Dra. Márcia Andrea Marroni
Prof. Dr. Wataro Nelson Ogawa

Aprovada / Reprovada

APROVADA
REPROVADA
APROVADA

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata Habilitada (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **PATOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 12 h 00 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Prof. Dr. Ruy de Souza Lino Júnior (IPTSP/UFG)
Prof.ª Dr. Márcia Andrea Marroni (UNIRG/TO)
Prof. Dr. Wataro Nelson Ogawa (UNIRG/TO)
Secretário da Pós-Graduação:

Assinatura
[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno (a): Gisela Daleva Costa Guadalupe

Orientador (a): Prof. Dr. Ruy de Sousa Lino Junior

Co-orientador (a): Prof^a Dra. Leonice Manrique Faustino Tresvenzol

Membros:

1. Prof. Dr. Nelson Ogawa

2. Prof.^a Dra. Márcia Andrea Marroni

Data: 27/11/2015

DEDICATÓRIA...

Primeiramente a Deus, que me inspirou, me fortaleceu e me sustentou, a meus pais, *in memoriam*, a minha irmã, Denise que me apoiou nesses 2,5 anos em cada detalhe, sempre ao meu lado, a meu irmão Daniel que com seu apoio logístico incontestado e mesmo distante geograficamente, fez-se presente sempre que precisei; a meu esposo, Juscelino, companheiro de todas as horas, e a meus filhos, Gabriel e Marianna, pela paciência e por suportarem minha ausência em muitos momentos...

AGRADECIMENTOS

Ao professor Ruy de Sousa Lino, orientador sempre presente, paciente, por sempre acreditar e por compartilhar seus muitos conhecimentos e à minha co-orientadora, professora Leonice Manrique Faustino Tresvenzol, por suas orientações, conhecimento, em todas as ocasiões.

À pró-reitoria de pesquisa e pós-graduação do Centro Universitário UNIRG, na pessoa da prof.^a Dra Karin Collier, por todo empenho e dedicação em proporcionar esse mestrado.

À coordenadora do curso de enfermagem, Nicolý Aguiar, que compreendeu meus dias de ausência em função do mestrado e à prof. Mestre Denise Soares, com quem ministrou as disciplinas no curso de enfermagem, pelo encorajamento e compreensão incontestes de minhas ausências em sala de aula.

À equipe de alunos do curso de Enfermagem que colaboraram na realização da prática experimental durante 01 ano, com compromisso e responsabilidade: Aline, Áurea, Carlane, Claudiene, Danúbia, Kamilla, Luana Gama e Luana Costa, minha gratidão para sempre.

Aos coordenadores e funcionários do Laboratório do Centro Universitário UNIRG, Ribamar, Juninho e ao coordenador do Biotério, prof. Erivelto e ao Benedito, do laboratório de patologia por toda ajuda e empenho para que a pesquisa fosse realizada,

Aos companheiros de laboratório do IPTSP, Vânia, Hidelberto, Anália e Marcelo.

À Direção de Enfermagem do HRG por permitir e compreender minhas faltas por motivo da realização desse mestrado e igualmente às minhas colegas do Banco de Leite Humano.

A todos os professores do Minter que ministraram suas aulas e que tanto conhecimento nos permitiram obter e aos colegas do mestrado.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Aspecto geral da <i>Aloe vera</i> L.	13
FIGURA 2. Detalhe do exsudado amarelo da folha de <i>Aloe vera</i> L.....	14
FIGURA 3. Detalhe do gel mucilaginoso da <i>Aloe vera</i> L.	14
FIGURA 4. Cano de PVC 10 cm ² cortado com área de lesão de 2x2cm.....	26
FIGURA 5. Curativo oclusivo com morin glicerinado e manta com elastano	27
FIGURA 6. Fotos da macroscopia das lesões por queimadura de 3 ^o grau experimentalmente provocadas em ratos aos 3, 7, 14, 21 e 30 dias.	35
FIGURA 7. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3 ^o grau experimentalmente provocadas em ratos aos 3,7 e 14 dias após a indução da lesão.	40
FIGURA 8. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3 ^o grau experimentalmente provocadas em ratos aos 21 e 30 dias após indução da lesão.	41
FIGURA 9. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3 ^o grau experimentalmente provocadas em ratos aos 3,7 e 14 dias após indução da lesão.	42
FIGURA 10. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3 ^o grau experimentalmente provocadas em ratos aos 21 e 30 dias após indução da lesão.	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Porcentagem das áreas de contração das feridas experimentais nos dias 14, 21 e 30.....	31
TABELA 2. Macroscopia dos processos patológicos gerais em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos e tratados com sulfadiazina de prata 1% (G1); solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de <i>A. vera</i> 98% (G2) e gel de <i>A. vera</i> a 98%.....	34
TABELA 3. Microscopia dos processos patológicos gerais em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos e tratados com sulfadiazina de prata 1% (G1); solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de <i>A. vera</i> 98% (G2) e gel de <i>A. vera</i> a 98%.....	37

LISTA DE QUADROS

QUADRO: Processos patológicos gerais analisados	29
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

A. Vera - *Aloe vera*

Cm - Centímetro

Cm² - Centímetro quadrado

DAI - Dias após a indução da lesão

DNA - Desoxiribonucleotídeo

IL-1 - Interleucina 1

IL-2 - Interleucina 2

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

g - grama de peso

mL - mililitro

N° - número

NO - Oxido nítrico

MN - Mononucleares

PMN - Polimorfonucleares

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

SSD - Sulfadiazina de prata

T° - dia inicial

T - dia do sacrifício

TNF α - Fator de Necrose Tumoral alfa

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

TGF- α - Fator de transformação de fibroblastos alfa

TGF- β - Fator de transformação de fibroblastos beta

VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1	QUEIMADURAS	1
1.2	CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	4
1.3	TRATAMENTO DE FERIDAS POR QUEIMADURA EM PACIENTES..	9
1.4	<i>ALOE VERA</i> L.	12
1.5	MODELO EXPERIMENTAL DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	18
2	JUSTIFICATIVA	22
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL.....	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MÉTODOS	24
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....	24
4.2	PROTOCOLO PARA INDUÇÃO DA QUEIMADURA DE 3° GRAU.....	26
4.3	CURATIVO	27
4.4	MORFOMETRIA.....	28
4.5	AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA.....	28
4.6	AVALIAÇÕES MICROSCÓPICAS	29
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÕES	48
8	REFERÊNCIAS.....	49
9	ANEXOS	62

RESUMO

O gel da *Aloe vera* é um derivado vegetal muito utilizado popularmente no tratamento de queimaduras. O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade cicatrizante do gel de *Aloe vera* L. fornecido por uma empresa de cosméticos em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos. Este estudo utilizou 45 ratos Wistar machos, adultos, que foram separados em 3 grupos, com 05 subgrupos, cada subgrupo com n= 03. O grupo 1 foi tratado com sulfadiazina de prata 1%; o grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% de conservantes do gel de *A. vera* e o grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. Os animais foram previamente anestesiados, submetidos à tricotomia e limpeza da região dorsal cervical com solução salina e lesão por queimadura de 3º grau com 4cm² utilizando-se água fervente a aproximadamente 96°C. Os animais receberam curativo oclusivo em todos os dias experimentais. As feridas foram avaliadas no 3º, 7º, 14º, 21º e 30º dias após a queimadura e os animais foram eutanasiados para as análises morfométricas, macroscópicas e microscópicas. Na avaliação dos resultados macroscópicos, cujos parâmetros foram: crosta, hiperemia, tecido de granulação e fibrose não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1, 2 e 3 quando comparados ao longo do tempo. Na morfometria, que analisou o grau de contração das feridas, igualmente não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1, 2 e 3 quando comparados nos períodos avaliados. Na avaliação dos resultados microscópicos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos seguintes parâmetros: no 3.º DAI, a hiperemia e os fibroblastos foram maiores no grupo 1 quando comparado ao grupo 2; aos 30º DAI, a angiogênese esteve em maior quantidade no grupo 2 e 3 quando comparados ao grupo 1. Os demais parâmetros: necrose, hiperemia, hemorragia, fibrina e colágeno, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os grupos ao longo do tempo. O gel de *A. vera* a 98% do presente estudo não apresentou a eficácia esperada em relação à ação anti-inflamatória e cicatrizante entre os três grupos, quando comparados nos dias experimentais.

PALAVRAS CHAVE: Queimadura. Cicatrização. *Aloe vera* L.

ABSTRACT

Aloe vera gel is a very popularly plant used in burns treatment. This study aimed to evaluate the healing activity of *Aloe vera* L. gel provided by a cosmetics company in 3rd degree burns caused experimentally in rats. This study used 45 male Wistar rats, adults who were divided into 3 groups with 05 subgroups, each subgroup with n = 03. Group 1, treated with 1% silver sulfadiazine; group 2, treated with aqueous solution containing 1% preservative from the *Aloe vera* gel and group 3, treated with 98% *Aloe vera* gel. The animals were anesthetized, undergo shaving and cleaning the cervical dorsal region with saline solution and burn injury 3rd degree with 4cm² using boiling water to about 96 C in contact with the animal's skin for 14 seconds. The animals received an occlusive dressing on all experimental days. The wounds were evaluated on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 30th days after the burn and the animals were euthanized for morphological, macroscopic and microscopic analysis. The evaluation of macroscopic results, whose parameters were crust, hyperemia, granulation tissue and fibrosis were no statistically significant differences between groups 1, 2 and 3 when compared over time. Morphometry, which analyzed the wounds contraction degrees were also no statistically significant differences between groups 1, 2 and 3 in the evaluated periods. The evaluation of microscopic results found some statistically significant results in 3th day: hyperemia and fibroblasts were higher in group 1 when compared to group 2; on the 30th day , angiogenesis was higher in groups 2 and 3 , when compared to group 1. Other parameters: necrosis, hyperemia, hemorrhage, fibrin and collagen, showed no statistically significant differences when comparing the groups over time. The 98% *Aloe vera* gel of the present study did not show the expected efficacy in relation to the anti-inflammatory action and healing among the three groups compared the experimental days.

KEY WORDS: Burn. Wound healing. *Aloe vera* L.

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Queimaduras

A queimadura é uma ferida ou lesão causada por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos e agem no tecido que recobre o corpo, podendo destruir de modo parcial ou total, ou seja, a pele e seus anexos, bem como suas camadas mais profundas, como os tecidos subcutâneos, músculos, tendões e até os ossos (BARBOSA, 2006). Segundo Young (2014) é considerada uma das lesões que mais provoca danos no ser humano sendo relevante causa de morbidade, levando à sequelas, cicatrizes hipertróficas e perda de função, além de causar significativo impacto psicológico no paciente.

No Brasil, a cada ano, ocorrem cerca de 1 milhão de queimaduras e dessas, 200 mil são encaminhadas aos serviços de urgência/emergência, sendo que 40 mil necessitam de hospitalização. Estão entre as principais causas de morte por causas externas no Brasil e perdem somente para causas violentas, tais como homicídios e acidentes de trânsito (LIMA et al., 2014; GONELLA et al., 2014).

Silva, Faria e Maciel (2014) entrevistaram 31 pacientes atendidos no Pronto-Socorro de Queimaduras de Goiânia em agosto de 2014 e obtiveram os seguintes resultados: dos entrevistados 58% tinha idade média de 30 anos. Quanto às lesões, 16% apresentaram lesões isoladas em membros inferiores, (61% de primeiro grau e 13% de segundo grau). Em relação ao agente causador, 36% relataram que a queimadura foi por atrito, 19% por líquidos inflamáveis e 13% por líquidos quentes.

Em relação à profundidade as queimaduras são classificadas em 1º grau, 2º grau superficial e profunda e 3º grau. A de 1º grau atinge somente a epiderme, resultando em lesão úmida, hiperemiada, com edema e dolorosa. A queimadura de 2º grau atinge tanto a epiderme quanto a derme, caracteriza-se pela formação de bolhas e se divide em superficial e profunda. A superficial é de espessura parcial, que atinge epiderme e parte superior da derme, resultando em dor intensa, eritema, flictemas e umidade. A profunda atinge a epiderme e a derme quase completa, gerando dor moderada e lesões mais pálidas. A de 3º

grau acomete todas as camadas da pele chegando ao tecido subcutâneo, podendo atingir músculos e ossos (GIMENES, et al., 2009). Também classifica-se a queimadura quanto à sua espessura: queimaduras de espessura parcial superficial são aquelas de primeiro grau e/ou de segundo grau superficial; queimaduras de espessura parcial profunda são aquelas de segundo grau profundo e queimaduras de espessura total são aquelas de terceiro grau (PICCOLO et al., 2008).

Pacientes com queimaduras são frequentemente indicados à internação hospitalar, em particular, adultos com queimadura de 2ª grau em área do corpo maior que 15% ou crianças com mais de 10%; queimaduras de 3º grau maiores que 5%, queimaduras elétricas ou aquelas que acometem vias aéreas, face, as duas mãos, os dois pés e períneo (LEÃO et al., 2011).

A infecção é a causa mais comum de morte após a lesão por queimadura e as vítimas apresentam maior risco de infecção hospitalar (ARAGÃO et al., 2012). Em pacientes com mais de 40% da área corporal queimada, 75% das mortes relacionam-se à infecção das feridas ou outras complicações infecciosas (OLIVEIRA; SERRA, 2001). Essa elevada prevalência decorre de vários fatores como: alteração estrutural na cobertura cutânea, com perda da barreira e grande carga de colonização bacteriana; imunossupressão celular e humoral; possibilidade de translocação bacteriana gastrointestinal, facilitada pela ocorrência de choque, alteração da permeabilidade e rompimento da flora bacteriana normal; lesões respiratórias, que afetam os mecanismos de defesa do trato respiratório; e o uso de cateteres, tubos e dispositivos invasivos terapêuticos e de monitoramento (RAZ-PASTEUR et al., 2013; ORBAN; TOMESCU, 2013).

Os fatores de risco que estão associados à infecção são primeiramente os do próprio paciente, como: profundidade e extensão da queimadura, idade, estado nutricional, doenças pré-existentes, temperatura e umidade da lesão, e estão também relacionados ao microrganismo causador do processo infeccioso, como: virulência, quantidade, resistência a antibióticos e origem (pele íntegra, próprio acidente) (GRAGNANI et al. 2005).

As queimaduras são acompanhadas de grandes alterações metabólicas, imunes, endócrinas e que determinarão consequências locais e/ou sistêmicas.

Assim, grandes queimaduras podem causar grande repercussão local e sistêmica e as pequenas queimaduras apenas alterações locais (CRISÓSTOMO; SERRA, GOMES, 2004).

Queimaduras graves, ou seja, de 2º grau profundo e de 3º grau são geralmente seguidas por um estado catabólico que pode ser resumido por: alterações glicêmicas (hiperglicemia inicial e depois o estado de “resistência à insulina”), alterações lipídicas e também alterações no metabolismo dos carboidratos (TREDGET; YU, 1992; YU et al., 1999; CRAIG et al., 2013).

Logo nas primeiras horas pós-lesão térmica grave (extensa e/ou profunda), ocorre a hiperglicemia, por meio do aumento da excreção de adrenalina e noradrenalina. Essas catecolaminas, aumentam a taxa metabólica por meio da estimulação simpática, o que leva ao aumento da glicogenólise, função esta destacada pela supressão da insulina e consequente aumento da ação do glucagon (ALISSON; HINTON; CHAMBERLEIN, 1968; ADIGA; ADIGA, 2013). Com o passar das semanas ocorre uma redução da resposta à insulina, ou na capacidade de absorção da glicose, provocando um estado de resistência à insulina. Em paralelo às alterações glicêmicas, as catecolaminas também provocam a lipólise (HERNDON et al., 1994).

Associa-se a esse fato, devido à diminuição na síntese de ATP pelas mitocôndrias na pós-queimadura, o aumento da apoptose das células da musculatura esquelética. Isso implica provavelmente que o músculo esquelético sofra com a diminuição da glicose nas células, levando ao aumento da lipólise para suprir suas necessidades energéticas (ADIGA e ADIGA 2013). Nesse processo participam, além das catecolaminas, outros hormônios e marcadores, tais como: glicocorticoides, glucagon e dopamina, que aumentam significativamente após a queimadura, e acabam por iniciar uma cascata de eventos metabólicos que resultam num processo inflamatório agudo sistêmico (HERDON; TOMPKINS, 2004; NORBURY; HERNDON, 2007; NORBURY et al., 2008). Interleucinas pró-inflamatórias como a IL-1 e a IL-6, o TNF α , endotoxinas, espécies reativas de oxigênio (ROS), óxido nítrico, a cascata de coagulação e o sistema complemento implicam na regulação da resposta inflamatória à lesão térmica (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Ainda em relação às consequências metabólicas das queimaduras, há também o estresse oxidativo, que ocorre em decorrência da grande produção de ROS, e, em consequência, a elevação da resposta inflamatória sistêmica e aumento da lesão celular, indução à falência dos órgãos e possibilidade de morte. O estresse oxidativo em grandes queimaduras tem papel relevante no recrutamento das células inflamatórias e na disfunção endotelial (RICHELLE et al., 2006; GONÇALVES, 2010).

O quadro inflamatório prolongado, o trauma repetitivo e possíveis infecções estão entre condições responsáveis por uma cicatrização anormal (SOBRAL, 2008). Sabe-se que na lesão térmica ocorre aumento da produção de ROS (BARBOSA, 2007; JASKILLE et al., 2007), que apesar de fundamentais para a sinalização e ativação das células de reparo e de síntese proteica, se em concentrações excessivas, acabam por produzir uma resposta inflamatória exacerbada (BALBINO; PEREIRA, CURI; 2005). Além disso, inicia-se uma sequência de fagocitose, principalmente por neutrófilos. Por esse motivo é que a demanda de produção de oxigênio e ATP pela mitocôndria aumenta nas queimaduras mais graves em até 50% dos casos (BARBOSA et al. 2007).

A queimadura provoca necrose celular, infecção e ativação citoquímica, e, desenvolve inicialmente, uma reação inflamatória que induz uma resposta intensa de fase aguda e que, por isso, o tratamento deve englobar o manejo adequado das lesões, terapia nutricional adequada, prevenção de infecções e uso de suplementos de ação antioxidante. Todos estes fatores devem contribuir para a melhor evolução clínica e o melhor prognóstico possível para o paciente (BARBOSA et al. 2007).

1.2 Cicatrização de feridas

A lesão tecidual, estímulo inicial para o processo de cicatrização, coloca elementos sanguíneos em contato com o colágeno e outras substâncias da matriz extracelular, provocando degranulação de plaquetas e ativação da cascata de coagulação e do complemento. Com isso, há liberação de vários mediadores vasoativos e quimiotáticos que conduzem o processo cicatricial mediante atração de células inflamatórias para a região da ferida (WITTE; BARBUL, 1997).

A reparação tecidual é um processo contínuo indispensável à vida após uma lesão do tecido e quanto mais rápido for o fechamento dela, menor será o tempo de exposição do organismo e menores as chances de contaminação ou complicações (SPERANDIO, 2009). A capacidade auto-regenerativa dos tecidos é um fenômeno universal nos organismos vivos, tanto nos unicelulares quanto nos superiores, sendo neste último, realizado de duas maneiras: pela regeneração com a recomposição da atividade funcional do tecido regenerado, ou pela cicatrização com restabelecimento da homeostasia do tecido com perda da sua atividade funcional pela formação de cicatriz fibrótica (cicatrização) (BALBINO et al. 2005).

De acordo com Mandelbaum et al. (2003) em uma ferida de espessura parcial (derme incompleta), a reparação ocorre pela epitelização dos anexos epiteliais ou epitélio derivado da pele adjacente não acometida, uma cicatrização praticamente imperceptível e numa ferida de espessura total (derme completa ou estendida ao tecido subcutâneo), é necessária a formação de novo tecido, o tecido de granulação. A epitelização acontece nas margens da ferida e a cicatrização é perceptível.

Raghow (1994) refere que o processo de cicatrização de feridas cutâneas é uma cascata de sobreposição de eventos complexa e orquestrada, que exige a realização coordenada de uma variedade de atividades celulares que incluem a fagocitose, a quimiotaxia, a mitogênese e a síntese de componentes da matriz extracelular.

O Processo cicatricial é comum a todas as feridas, seja qual for o agente causador e é caracteristicamente sistêmico e dinâmico, estando relacionado diretamente às condições gerais do organismo (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006). Os mecanismos da cicatrização em sequência ordenada de eventos foram descritos por Carrel (1910) e divididos posteriormente em cinco elementos principais: inflamação, proliferação celular, formação do tecido de granulação, contração e remodelação da ferida. Clark (2005) reclassificou esse processo em três fases divididas, didaticamente, em: fase inflamatória, fase de proliferação ou de granulação e fase de remodelação ou de maturação.

Na fase inflamatória, neutrófilos, polimorfonucleares, citocinas como IL1, IL-6 e os demais marcadores têm papel importante na liberação de enzimas e

produtos de oxigênio, o que facilita a limpeza dos detritos teciduais e bactérias (GUIRRO E GUIRRO, 2002).

A fase inflamatória inicia-se imediatamente após a lesão, com a liberação de substâncias vasoconstritoras, principalmente tromboxano A₂, pelas células. O endotélio lesado e as plaquetas estimulam a cascata da coagulação. Desta forma, a resposta inflamatória inicia-se com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo a quimiotaxia, ou seja, a migração de neutrófilos para a ferida (BROUGHON; JANIS; ATTINGER, 2006). Os neutrófilos são as primeiras células a chegarem à ferida, com maior concentração 24 horas após a lesão, aderem-se à parede do endotélio mediante ligação com as selectinas (receptores de membrana) e produzem radicais livres que auxiliam na destruição bacteriana e são gradativamente substituídos por macrófagos.

O macrófago é a célula inflamatória mais importante, pelo fato de direcionar a formação do tecido de granulação por meio de liberação dos fatores de crescimento, marcando de modo incisivo o início da fase proliferativa, a segunda etapa do processo de cicatrização (PICCOLO et al., 2004; MANDELBAUN et al., 2003). A diminuição da inflamação e do risco de infecção reduz as chances de óbito por sepse no paciente queimado (MACEDO et al., 2005).

A segunda fase, proliferativa, é caracterizada pela reepitelização e pela proliferação celular, juntamente com a angiogênese e aumento do fluxo sanguíneo local, favorecendo a integração dos retalhos cutâneos e a contração da ferida, com a conseqüente redução da área da mesma. É constituída por quatro etapas fundamentais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. O início é aproximadamente no 4º dia após a lesão e se estende aproximadamente até o término da segunda semana (ARAÚJO et al., 2007).

A epitelização, ocorre precocemente se a membrana basal estiver intacta, as células epiteliais migram em direção superior, e as camadas normais da epiderme são restauradas em três dias. Se a membrana basal for lesada, as células epiteliais das bordas da ferida começam a proliferar na tentativa de restabelecer a barreira protetora (LAWRENCE, 1994). A angiogênese é

estimulada por fatores pró-angiogênicos que proporcionarão a migração de células endoteliais e formação de capilares, essencial para a cicatrização adequada, como: fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator epidérmico; o fator transformador alfa; o fator fibroblástico e o fator transformador beta (FOLKMAN; SHING, 1992; POLVERINI, 1995; WITTE; BARBUL, 1997; NAGY et al., 2008).

Por volta do décimo dia, o leito da ferida está totalmente preenchido pelo tecido de granulação (GUIDUGLI NETO, 1987), com uma rede capilar constituída e uma rede linfática em franca regeneração, devido a sua reconstrução ter início posterior ao da angiogênese. O tecido de granulação vai sendo enriquecido com mais fibras de colágeno e começa a adquirir a aparência de massa fibrótica característica da cicatriz (CLARK, 1985).

Na deposição do colágeno, os fibroblastos dos tecidos vizinhos migram para a ferida, porém precisam ser ativados para sair de seu estado de quiescência. O fator de crescimento mais importante na proliferação e ativação dos fibroblastos é o fator de crescimento derivado de plaquetas, (PDGF) que induz a proliferação celular, a quimiotaxia e a síntese matricial (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006).

A terceira fase, a do remodelamento, refere-se à reorganização da nova matriz e é um processo importante da cicatrização. Fibroblastos e leucócitos secretam colagenases que promovem a lise da matriz antiga. A cicatrização tem sucesso quando há equilíbrio entre a síntese da nova matriz e a lise da matriz antiga, havendo sucesso quando a deposição é maior. Mesmo após um ano a ferida apresentará colágeno menos organizado do que o da pele sã, e a força tênsil jamais retornará a 100%, atingindo em torno de 80% após três meses (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006). Segundo Tartarunas et al. (1998) observa-se a organização das fibras colágenas, que vão se tornando progressivamente mais alinhadas e resistentes, aumentando a força da cicatriz.

Nessa fase o fator de transformação de fibroblastos β , (TGF- β), atua na proliferação de fibroblastos, que se diferenciam em miofibroblastos; na degradação do colágeno tipo III, que é o primeiro colágeno a ser produzido na fase proliferativa (de característica delgada e de orientação paralela à pele). Na fase de remodelamento ocorre a síntese do colágeno tipo I, mais espesso,

organizado ao longo das linhas de tensão, que auxiliará na contração da ferida (WITTE; BARBUL, 1997).

O processo de remodelamento da cicatriz envolve etapas sucessivas de produção, digestão e orientação das fibrilas de colágeno. A deposição de colágeno é feita a princípio de maneira aleatória tendo como orientação a organização da fibronectina e dependente da natureza e direção das tensões aplicadas ao tecido. Essas fibras são subsequentemente digeridas pela colagenase, resintetizadas, rearranjadas de acordo com a organização das fibras do tecido conjuntivo adjacente e lateralmente por ligações covalentes. Essas ligações são formadas entre moléculas de tropocolágeno no âmbito da fibrila e entre as próprias fibrilas. Repetições sucessivas da lise, ressíntese, redirecionamento e religação formam fibras maiores de colágeno e resultam numa configuração mais regular da cicatriz. Isso aumenta a sua resistência devido à organização das fibras acompanharem as forças mecânicas a que o tecido está sujeito durante a atividade normal (CLARK, 1985).

Fatores ambientais e fisiológicos exercem grande impacto na evolução da cicatrização e podem influenciar na qualidade da cicatriz, no tempo de cicatrização e na presença ou não de complicações (BIONDI-SIMÕES et al., 2006). Há ainda outros fatores que precisam ser considerados nesse processo, como: idade, estado nutricional do paciente, doenças pré-existentes, medicamentos utilizados, outras infecções concomitantes, uso de medicamentos sistêmicos, alterações cardiocirculatórias e de coagulação, dentre outras (MANDELBAUM et al. 2003)

Falhas importantes do reparo geralmente acontecem nos estágios iniciais do processo, levando à diminuição dos elementos celulares e a alterações na síntese de colágeno. Vários fatores tanto locais quanto sistêmicos podem interferir e /ou retardá-lo e, por isso, a busca por métodos terapêuticos que minimizem estas falhas são tão estudadas (CARVALHO et al., 2003).

O cuidado com as feridas deve ser um exercício que deve ter como meta aplicar medidas que facilitem e otimizem o processo de cicatrização. Mediante esse fato, vários agentes tópicos e coberturas tem sido desenvolvidos e recomendados no tratamento de queimaduras, todos com o intuito de otimizar a ação anti-inflamatória e promover uma reparação tecidual mais eficiente e

precoce, prevenindo infecções e outras complicações e trazendo um melhor bem estar ao paciente queimado durante todo o processo (FERREIRA et al. 2003).

1.3 Tratamento de Feridas por Queimadura em Pacientes

Os protocolos para tratamento de feridas provocadas por queimaduras podem variar de uma instituição para outra e aspectos que indicam a gravidade da ferida como: localização, extensão, profundidade, presença ou não de infecção, agente causador do trauma, existência de co-morbidades, estado nutricional dos pacientes e faixa etária, afetarão o processo de cicatrização e influenciarão na escolha do tratamento da ferida. Desta forma, faz-se necessário conhecer a eficiência de cada produto frente à diversidade de situações. Da escolha criteriosa e da correta utilização dos mesmos dependerá o sucesso do tratamento (FERREIRA et al., 2003).

O cuidado da ferida implica manutenção da perfusão tissular e preservação dos tecidos viáveis (M'cAIN, 1998) e inclui a manutenção da ferida limpa e úmida, prevenção de infecções e proteção contra traumas, promoção da cicatrização, manutenção da mobilidade e funcionamento da parte afetada (HELVIG, 2002).

As queimaduras são consideradas lesões contaminadas por apresentarem, frequentemente, sujidades do local de ocorrência da lesão, presença de colonização imediata por microrganismos e rápida proliferação em decorrência da destruição e lesão do tecido (HUDACK; GALLO, 1997).

Há consenso na literatura sobre o uso da sulfadiazina de prata a 1% no tratamento de queimaduras, pois a mesma exerce efeito de desbridamento sobre os tecidos com necrose e também combate a infecção local. A sulfadiazina associada com o nitrato de prata é efetiva contra bactérias Gram-negativas, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp e *Pseudomonas aeruginosa*, assim como contra bactérias Gram-positivas como o *Staphylococcus aureus* e a levedura, como a *Candida albicans* (WARD; SAFLE, 1995).

Alguns estudos compararam a utilização da sulfadiazina de prata 1% com outras substâncias como: o mel (SUBRAHMAYAM, 1996), o curativo colóide

(WYATT; MCGOWAN,1990), e a sulfadiazina incorporada a outros produtos, como um substituto temporário de pele composto de polietileno glicol, hidróxi de metacrilato e sufóxido de dimetil (DEITH, 1989). Essas substâncias foram incorporadas a uma base de nylon e lycra que resultou na formação de uma lâmina elástica e flexível que se molda ao corpo. Durante a utilização desse produto observou-se redução do índice de infecção (DEITH, 1989).

Ferreira et al. (2003) relatam ainda que a sulfadiazina de prata a 1% tem alguns efeitos colaterais que devem ser considerados, tais como: episódios de discreta leucopenia depois de poucos dias de uso, e de alergias em menos de 5% dos pacientes, sem, no entanto, necessidade de interrupção de uso.

Atualmente, ela é comercializada na forma de creme ou suspensão aquosa a 1%, sendo um dos primeiros tratamentos mais utilizados nos centros de queimados em todo o mundo. Porém, apresenta desvantagens, como a de possuir uma curta ação e, portanto, necessitar de reaplicação diária (KHUNDKAR, MALIC; BURGE, 2010; MOSER; PEREIMA; PEREIRA, 2013)

Khundkar, Malic e Burge (2010); Klasen (2000) e Rigo et al. (2012) relatam que por muitos anos as queimaduras vêm sendo tratadas com diferentes produtos à base de prata: inicialmente com a solução de nitrato de prata 0,5%, seguindo os cremes com sulfadiazina de prata, e, atualmente, os curativos com gaze, rayon ou membranas de celulose, entre outros, impregnados com prata nas formas ionizada, micronizada ou nanocristalina, que representam a evolução dessa modalidade terapêutica (WANG; KRAVCHUK; KIMBLE, 2010; HERMANS, 2007). Dessa forma, ao longo do tempo, essas diversas formas de preparações contendo prata vêm sendo utilizadas para o tratamento de queimaduras. Vale ressaltar que os antibióticos utilizados durante a segunda guerra mundial para tratamento de infecções e queimaduras, logo caíram em desuso devido à alta resistência bacteriana. Sendo assim, a prata passou a ser o tratamento de escolha para cicatrização de feridas e tratamento de queimaduras em todo o mundo (WANG; KRAVCHUK; KIMBLE, 2010; HERMANS, 2007).

Outras preparações com prata vêm ganhando espaço no tratamento de queimaduras, nos últimos cinco anos, visando principalmente uma atividade bactericida mais duradoura no leito da ferida e menor toxicidade para as células

lesadas na queimadura, mas com capacidade de recuperação. Estes tipos de tratamento se devem a diversos fatores, dentre eles: resistência aumentada de bactérias por antibióticos e desenvolvimento de tecnologia polimérica, resultando em um grande número de curativos contendo prata, disponíveis no mercado (KHUNDKAR; MALIC; BURGE; 2010). Os curativos são tipicamente compostos de uma cadeia polimérica impregnada com sal ou metal de prata e apresentam grande espectro antimicrobiano contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (CASTELLANO et al., 2007; RIGO et al., 2012; ARAMWIT et al., 2010).

Ao escolher um curativo contendo prata, devem-se levar em consideração as características do curativo e a liberação de prata pelo curativo (ATIYEH et al., 2007). Um curativo antimicrobiano ideal deve: manter um ambiente úmido para aumentar a cicatrização; ter amplo espectro antimicrobiano, com baixo potencial de resistência; ter baixa toxicidade, ação rápida, não provocar irritação ou sensibilização, não promover aderências e ser efetivo mesmo na presença de importante exsudato (JONES et al., 2004; FIELD; KERSTEIN, 1994). Outros critérios para a seleção do agente tópico ou cobertura a ser utilizada são: baixa toxicidade e efeitos colaterais, tipo de ferida e o custo benefício (SMOOT et al., 1991).

Dos curativos impregnados com prata presentes no mercado, pode-se citar o Acticoat®, curativo de prata nanocristalina; o Mepilex Ag®, que além do íon de prata apresenta uma fina camada de silicone adesiva, não aderente, que tende a manter o ferimento hidratado; o Aquacel Ag® que também é um curativo tópico retentor de umidade e que pode liberar prata por até 14 dias e o Actisorb®, todos indicados para queimaduras de segundo grau (MOSER; PEREIMA; PEREIMA, 2013).

Há ainda outras coberturas que são utilizadas, como por exemplo os substitutos temporários de pele, que são materiais eficazes no tratamento de queimaduras superficiais recentes e também na cobertura da pele enquanto aguarda-se o enxerto definitivo, que podem ser trocados a intervalos regulares ou mantidos até a cicatrização ou enxerto, caso a aderência seja boa ou não haja infecção (GOMES; SERRA; PELLON, 1995).

A indicação e a aplicação de produtos químicos, biológicos ou mesmo de plantas medicinais em queimaduras deve ser realizada com base na

avaliação criteriosa da ferida, das condições clínicas do paciente, bem como, na análise sistemática das evidências da literatura (FERREIRA et al., 2003).

A busca constante de produtos com a finalidade acima descrita também tem se aplicado em pesquisas com plantas medicinais, o que tem ocorrido ao longo dos tempos e desde as formas mais simples de tratamento local até as formas mais sofisticadas de produção industrial (HAMILTON, 2004; GIRALDI; HANAZAKI, 2010 apud LORENZI; MATOS, 2008). A interação entre seres humanos e plantas medicinais tem sido fortemente evidenciada uma vez que os recursos vegetais são dos mais diversos, por isso a relevância de estudar os possíveis benefícios que eles podem oferecer na cicatrização de feridas e na reparação tecidual (GIRALDI, M., HANAZAKI, N., 2010 apud BALICK; COX, 1997). Se por um lado, há um significativo avanço de técnicas modernas na cicatrização de feridas, há, por outro lado, estudos que têm avaliado a cicatrização de feridas por meio de derivados de plantas medicinais. Isto tem trazido, durante as últimas décadas, uma ampla discussão sobre quais terapias devem ser utilizadas em pacientes com feridas por queimaduras (SEYYED et al., 2015; EPSTEIN et al., 2012; BROLMANN et al., 2012).

1.4 *Aloe vera* L.

Com relação ao uso de plantas medicinais no tratamento de feridas por queimadura, sabe-se que o uso das mesmas não se constitui em novidade, pois desde a antiguidade as plantas medicinais eram utilizadas para a cura de inúmeras doenças (BIAZZI, 2003) e a medicina tem progredido em vários sentidos, inclusive em estudos científicos relacionados à utilização de produtos derivados de plantas medicinais com propriedade cicatrizantes, como a *Aloe vera* L.

A *Aloe vera*, conhecida no Brasil como “babosa” é usada medicinalmente há muito tempo. O primeiro registro de utilização terapêutica na *Aloe vera* no continente americano data de 1697, porém sua inclusão na farmacopeia norte-americana ocorreu apenas em 1820, como purgativo e cicatrizante (HEDENTAL, 2000).

A *Aloe vera* L. (sinonímia *Aloe barbadensis* Miller) tem origem africana e pertence à família das Xanthorrhoeaceae (MOBOT, 2015) tendo o gênero *Aloe*

mais de 300 espécies espalhadas pelo mundo. O nome “babosa” vem da sua consistência viscosa, a “baba”, da mucilagem de suas folhas, sendo que essa mucilagem, ou gel, contém princípios ativos ricos em compostos orgânicos, enzimas, vitaminas, sais minerais e aminoácidos essenciais para o ser humano (BACH; LOPES, 2007; RAMOS E PIMENTEL, 2011).

A *Aloe vera* é uma planta herbácea, perene, medindo até 100 cm de altura. Do tronco curto saem folhas grossas, carnosas e suculentas, em forma de lanças, com espinhos de cor mais clara nos bordos e dois a três espinhos no ápice. As folhas apresentam cor verde ou verde acinzentada (ocasionalmente manchadas), medem 30 a 60 cm de comprimento por 7 a 8 cm de largura, são côncavas na face adaxial e convexas na face abaxial e estão dispostas em forma de roseta na base (Figura 1). As flores de tonalidade amarelo-alaranjadas estão dispostas em espiga piramidal ao longo de um pedúnculo com 25 a 35 cm de altura. O fruto é uma capsula triangular delgada, como sementes no interior (ALONSO, 1998; CAIRO, 1991; ESHUM; HE, 2004).

Figura 1. Aspecto geral da *Aloe vera* L.



Fonte: Leonice M.F. Tresvenzol

A parte da planta utilizada para fins medicamentosos e alimentícios é a folha. Sugere-se que a planta não seja regada por cinco dias antes de sua colheita, para que se concentre seus princípios ativos (NASCIMENTO, 2006).

A epiderme das folhas produz um exsudato amarelo (Figura 2) contendo principalmente derivados antraquinônicos como a aloína, elodina, barbaloína, isobarbaloína, antranol, ácido aloético, ácido crisofânico, aloe-emodina, emodina, resitenol, que após a secagem produz um sólido de cor âmbar

denominado de aloé ou acibar, que é utilizado como laxante. A região central da folha da babosa possui uma substância mucilaginosa composta principalmente por polissacarídeos, que é denominada gel de *Aloe vera* (Figura 3) e muito utilizada na indústria de cosméticos, devido às ações umectante e emoliente. (PELIKAN, 1997; SACCU; BROGONI; PROCIDA, 2001).

Figura 2. Detalhe do exsudado amarelo da folha de *Aloe vera* L.



Fonte: Leonice M.F. Tresvenzol

Figura 3. Detalhe do gel mucilaginoso da *Aloe vera* L.



Fonte: Leonice M.F. Tresvenzol

1.4.1 Constituintes e Princípios ativos da *Aloe vera* L.

A polpa *in natura* da *A. vera* contém cerca de 98,5% de água, enquanto a mucilagem ou gel pode apresentar até 99,5% de água. As paredes das células são compostas por ácido galacturônico, enquanto as organelas são ricas em galactose. Dos muitos polissacarídeos que existem na babosa destacam-se: a manose, que fornece energia à planta; e substâncias pécticas, como a ramnose, arabinose e galactose, presentes na arabinogalactana, assim como o ácido galacturônico. Alguns autores atribuem suas ações biológicas pelo fato de haver

mais de 75 polissacarídeos em seu gel, porém, outros atribuem sua atividade à acemanana (ATHERTON, 1998).

Estudos fitoquímicos têm mostrado que a *Aloe vera* tem uma série de compostos de interesse farmacológico, destacando-se:

- enzimas (lipases, amilase, bradiquinases e proteases);
- mono e polissacarídeos (celulose, glicose, manose, L-ramnose, aldopentose, glucomananas);
- vitaminas A, beta-caroteno, complexo B, C e D, ácido fólico;
- antraquinonas (aloína, elodina, barbalóina, isobarbalóina, antranol, ácido aloético, ácido crisofânico, aloe-emodina, emodina, resistanol);
- saponinas;
- compostos inorgânicos: cálcio, sódio, zinco, magnésio, cloro, cromo, potássio, ferro, dentre outros;
- aminoácidos: histidina, arginina, hidroxiprolina, ácido glutâmico, prolina, glicina, alanina, tirosina;
- bem como: colesterol, triglicérides, esteroides, lignina, ácido úrico, ácido araquidônico, ácido salicílico.

A estes compostos têm sido atribuídas várias atividades biológicas, como: anti-inflamatória, pelos esteroides e ácido salicílico; antioxidante, pelas vitaminas; antisséptica, pelas saponinas e antraquinonas; antitumoral, pelos mucopolissacarídeos e imunorreguladora e detoxificante, pelas glucomananas e ainda alguns minerais, como cálcio, zinco, magnésio (CHOI; CHUNG, 2003; VOGLER; ERNST, 1999; ATHERTON, 1998).

1.4.2 Indicações terapêuticas da *Aloe vera* L.

Popularmente, atribui-se às folhas da babosa muitas propriedades medicinais em particular no tratamento de: artrite, asma, síndrome da fadiga crônica, distúrbios gástricos e intestinais (síndrome do cólon irritável, colite ulcerativa), lúpus eritematoso sistêmico, doenças de pele (psoríase, acne, queimaduras, pé de atleta, úlceras (internas e externas) (VOGLER; ERNST, 1999).

Com o gel mucilaginoso se prepara um supositório para o tratamento de hemorroidas e para uso local nos casos de contusões, entorses e nas fores de origem reumática (PALHARIN et al., 2008).

Saad et al. (2009) relataram que a *A. vera* apresenta várias propriedades biológicas, tais como: laxativa, cicatrizante (lesões térmicas, radiativas, psoríase, eczemas e furúnculos), imunoestimulante, anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antidiabética, antineoplásica e antioxidante.

A atividade cicatrizante da babosa é atribuída aos polissacarídeos que estimulam a atividade dos macrófagos e dos fibroblastos (REYNOLDS; DWECK, 1999). Ao estimular a cicatrização, a *A. vera* estimula a produção de anticorpos e a varredura dos radicais livres produzidos pelos neutrófilos. As propriedades anti-inflamatórias da *A. vera*, diferente dos esteroides, ao mesmo tempo em que bloqueiam a inflamação estimulam o crescimento dos fibroblastos e a aceleração da cicatrização (DAVIS, 1997).

Foram relatadas várias formas de consumo da babosa, uma delas é o suco de *A. vera*, que é preparado por remoção da casca verde, de forma manual ou mecânica seguido de enxágue para retirar resíduos do exsudato amarelo. O material gelatinoso remanescente (parte interna da folha), é exprimido ou prensado. Esse suco é utilizado como antioxidante, para prevenir o envelhecimento, que ocorre principalmente em decorrência dos efeitos nocivos das ROS em macromoléculas importantes, como por exemplo, no material genético, sendo determinante em algumas condições patológicas como o câncer. Em virtude disso, muitos estudos que envolvem sua ação farmacológica e toxicológica vêm sendo realizados *in vitro* e *in vivo* (WINTERS et al., 1981; ÁVILA et al., 1997; SIDAARTA; COOK, 2010).

Estudos comparando a atividade antimicrobiana do extrato aquoso e alcoólico de *A. vera* concluíram que o extrato alcoólico apresenta maior atividade antifúngica e antibacteriana do que o extrato aquoso, frente às bactérias *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus epidermidis* (CHOI et al., 2001; IRSHAD; BUTT; YOUNUS, 2011).

A indicação de uso do gel da *A. vera* como tratamento na cicatrização de feridas por queimadura tem sido uma constante em vários países (MARSHAL,

1990; REYNOLDS; DWECK, 1999). Vários estudos têm sugerido que um ou mais constituintes da *A. vera*, promovem a cicatrização de feridas em vários modelos animais, principalmente modelos experimentais em ratos (CHOI et al., 2001; TIZARD et al., 1994; CHITHRA et al., 1998).

O gel da *A. vera* parece reduzir a inflamação via produção de prostaglandinas, através da inibição da ação do ácido araquidônico, mas não parece ser efetivo contra processo inflamatório provocado por alérgenos. A não existência de edema correlaciona-se à redução de migração de neutrófilos. Em estudos com ratos infectados com *Helicobacter pylori*, a babosa reduziu a adesão leucocitária e a concentração de TNF- α . Há também atividade imunomodulatória, em que os polissacarídeos ativam macrófagos geradores de óxido nítrico, secretam citocinas, como por exemplo, TNF- α , interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon gama (INF- γ). O acemanana auxilia na imunidade aumentando e estimulando os linfócitos. A atividade imunológica também é exercida pelas glicoproteínas, como a lectina (HAMANN, 2008). Os efeitos anti-inflamatórios da *A. vera* contribuem no processo inflamatório induzido por queimaduras. Ela também reduz a adesão leucocitária e as citocinas pró-inflamatórias (DUANSAK; SOMBOOWONG; PATUMRAJ, 2003). A infecção é a maior complicação de uma queimadura na pele, mas ela é inibida pela aplicação tópica de drogas antimicrobianas. A sulfadiazina é efetiva nessa questão, porém a aloe também possui efeitos antimicrobianos (AGARRY; OLALLEYE; BELLO-MICHAEL, 2005).

O uso da *A. vera* mostrou eficácia mesmo em pacientes com diabetes, devido à junção de importantes ingredientes, ácido ascórbico (vitamina C), aminoácidos, vitamina E e zinco. O ácido ascórbico aumenta a síntese de colágeno, a vitamina E tem ação antioxidante, o zinco melhora a resistência à tração e os aminoácidos contribuem na produção do colágeno (DAVIS et al., 1989).

O efeito anti-tumoral e antiproliferativo se devem às moléculas “like aloenina”, também denominadas aloe-emodina cuja ação oncostática tem-se mostrado particularmente evidente contra câncer de linhagem de células neuroendócrinas (CAPASSO et al. 1998). Por outro lado, as propriedades imunoestimuladoras da *A. vera* são, principalmente, dependentes da acemanana

e glucomanana, cuja ação estimuladora sobre a imunidade anticancerígena é mediada, pelo menos em parte, pela inibição da IL-10, resultando no aumento da produção de IL-2, a qual desempenha um papel fundamental na geração de imunidade anticâncer (DAVIS, 1991).

Vários estudos utilizando modelo experimental de cicatrização de feridas têm sugerido, nas últimas décadas, que um ou mais constituintes da *A. Vera* apresentam atividade anti-inflamatória e promovem a cicatrização de feridas (MAENTHAISONG et al. 2007).

1.5 Modelo Experimental de Cicatrização de Feridas

O uso de modelos animais para a descoberta de fármacos e derivados vegetais tem aumentado a uma taxa exponencial nos últimos anos, e tem incluído modelos de experimentação empregados para imitar as condições da pele humana e de muitas doenças de pele (PINAR et al., 2013).

No modelo de cicatrização de feridas cutâneas a cicatrização é um processo biológico multifacetado e complexo que envolve vários tipos de tecidos influenciados pelo local e também por fatores sistêmicos (MARTIN, 1997; SINGER; CLARK, 1999). Um modelo experimental bem-sucedido deve isolar cada fase para melhor compreender as características mecânicas de reparação de feridas e o desenvolvimento de terapêuticas biológicas para uso clínico (GOTTRUP; AGREN; KARLSMARK, 2000). Nesse modelo, várias modalidades experimentais foram desenvolvidas para examinar diferentes aspectos da resposta da reparação da pele. Um modelo “*in vivo*” utilizando animais tem a vantagem de simular a reparação da ferida que mais se assemelhe aos casos clínicos. Como exemplo, pode-se citar a influência do sistema vascular e imunológico do hospedeiro e do meio ambiente externo, tanto em modelos animais como em seres humanos, comparando-os (XU et al., 2012).

Diferentes animais são utilizados em vários modelos. O macaco rhesus tem absorção percutânea para algumas substâncias semelhante à humana, como a hidrocortisona, testosterona e ácido benzoico (WESTER; MAIBACH, 1975). O porco possui histologia e propriedades bioquímicas, espessura e estruturas foliculares, estrutura de colágeno, anatomia vascular e arranjo na derme semelhantes à humana (GODIN; TOUITOU, 2007; SULLIVAN et al.,

2001). No entanto, existem diferenças: a pele de porco não contém glândulas sudoríparas écrinas (glândulas da epiderme que distribuídas por todo corpo produzem suor e o eliminam diretamente na pele), e ao contrário dos humanos, as glândulas apócrinas (glândulas sudoríparas que se concentram nas regiões das axilas, genitais e mamilos) são distribuídas através da superfície da pele (SULLIVAN et al., 2001).

Ratos são comumente utilizados como modelos de doenças da pele, porém, existem diferenças inerentes na estrutura da pele entre ratos e humanos. O rato tem a pele significativamente mais delgada, e o mecanismo de reparo do DNA parece ser menos relevante na pele desse animal (GARCIA et al., 2010).

Não obstante haja diferenças as quais devem ser consideradas no momento da escolha, vários modelos experimentais de cicatrização de feridas buscam alternativas mais eficientes para a reparação tecidual e, embora este seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais por meio de uma terapia tópica adequada que viabilize o processo fisiológico (DEALEY, 2001).

Anatomicamente e fisiologicamente a pele de porco é mais semelhante à pele humana e foi constatado que o modelo suíno é uma excelente ferramenta para a avaliação de agentes terapêuticos destinados à utilização em feridas humanas Cuttle et al. (2008) avaliaram a eficácia da *A. vera*, óleo da árvore de chá e saliva humana em porcos jovens, utilizando como modelo experimental de feridas por queimadura.

Em contraste, o modelo de ferida em orelha de ratos demonstra epitelização completa e formação de tecido de granulação, sem contração. Já no modelo de ferida em orelha de coelho tem sido utilizado o modelo de ferida isquêmica para investigar a ocorrência de “hipergranulação” (GOTTRUP; AGREN; KARLSMARK, 2000).

O modelo de ferida excisional de espessura total resulta em danos a muitas estruturas, camadas de células e linhagens e nesse modelo, diferentes processos podem ser avaliados, como: epitelização, contração, reconstituição da derme, inflamação, quimiotaxia, angiogênese, produção da matriz e organização estética e funcional do tecido. A eficácia da cura de diferentes tipos

de curativos, substitutos dérmicos e agentes terapêuticos locais e externos podem ser investigados por este modelo (SHAW; MARTIN, 2009).

Feridas infectadas em ratos Wistar foi a metodologia utilizada para avaliar os efeitos da aplicação tópica de mel da abelha silvestre *Melipona subnitida* utilizando como modelo experimental a exérese de 1cm² de pele total do dorso, sendo contado o tempo de cicatrização e avaliação histopatológica (ALVES et al., 2008). Outro estudo utilizou ratas Wistar para avaliar a influência da *A. vera* e do própolis na contração de feridas em dorso de ratos, por meio da incisão com bisturi e tesoura íris, retirando tecido subcutâneo e gordura, avaliando o grau de contração das feridas por meio de medições com paquímetro digital (SEGUNDO et al., 2007).

Outro modelo é o de infecção de ferida traumática externa. Nele, o ferimento traumático externo tem sido estudado com infecções experimentais em feridas cirúrgicas, queimaduras, abrasões da pele, lacerações, feridas excisionais, e fraturas expostas. Os estudos variam: nas espécies animais utilizadas, nas estirpes de microrganismos, no número de microrganismos aplicados, no tamanho das feridas, e, nas infecções por queimadura varia também o tempo das substâncias quentes utilizadas em contato com a pele (DAI et al., 2011). Coelho et al., (2010) utilizaram o modelo de ligadura de veia femural com posterior ferida cirúrgica com “punch” em face medial do membro posterior até a exposição da fáscia muscular e avaliaram o efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê roxo (*Tabebuia avellanae*) e extrato de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens Martius*).

Um estudo utilizando o modelo experimental de lesão por queimadura, teve como metodologia a queimadura por eletrocautério, com dano tecidual de 0.3 cm numa extensão de 2 cm para avaliar se a administração exógena de leptina recombinante induzia angiogênese em queimaduras cutâneas provocadas em ratos (LIAPAKIS et al. 2008). Barbosa et al. (2006) avaliaram os efeitos metabólicos da glutamina em ratos submetidos à queimadura por água fervente (escaldadura). Foram estudados ratos Wistar, submetidos a queimaduras da pele dorsal após a exposição à água fervente durante 10 segundos (30% da superfície corporal).

Outra técnica é o emprego de bactérias luminescentes e câmeras de imagem de pouca luz para monitorar de forma não invasiva o progresso da infecção em tempo real nos animais (DEMIDOVA et al., 2005). Esta técnica reduz drasticamente o número de animais necessários em cada grupo experimental para se obter significância estatística quando se testam medicamentos ou preparações antimicrobianas.

2 JUSTIFICATIVA

O tratamento de queimaduras tem sido um desafio a ser vencido, não só pela gravidade que lhe é característica, quando mais profunda e extensa, mas também por todas as implicações que possui, que vão desde as alterações sistêmicas metabólicas complexas, a necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos e enxertos, a prevenção de infecções locais e sistêmicas e as dificuldades na regeneração e na reparação tecidual (FERREIRA, 2003; CRISÓSTOMO; SERRA; GOMES, 2004). Terapias alternativas derivadas de plantas medicinais existem em praticamente todas as culturas, principalmente em países em desenvolvimento da Ásia, África e Américas.

Alguns trabalhos mostraram que o gel de *A. vera* é eficaz no tratamento de lesões provocadas por queimaduras, mais do que a sulfadiazina de prata (SSD). O efeito antimicrobiano da sulfadiazina parece ser o único efeito que justifica sua continuidade no tratamento de queimaduras. Leucopenia, toxicidade renal e hepática, podem ocorrer em pacientes com grandes queimaduras tratados com sulfadiazina (SEGUNDO et al., 2007; KHORASSANI et al., 2009).

A hipótese é que o gel de *Aloe vera* a 98% tem atividade anti-inflamatória e cicatrizante mais eficaz quando comparada à sulfadiazina de prata.

Assim, devido ao amplo espectro de aplicações na área de saúde humana, dos produtos à base de *Aloe vera*, faz-se relevante estudar mais detalhadamente a eficácia de um gel de *Aloe vera* a 98%, disponível no comércio, como uma nova alternativa de tratamento em queimaduras de terceiro grau.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a atividade cicatrizante do extrato de *Aloe vera* L. sob forma de gel em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever e comparar as características macroscópicas das feridas tratadas com sulfadiazina de prata a 1%; solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *Aloe vera* a 98% e gel de *Aloe vera* a 98%.
- Descrever e comparar as características microscópicas das feridas tratadas com sulfadiazina de prata a 1%; solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *Aloe vera* a 98% e gel de *Aloe vera* a 98%.
- Descrever e comparar as características morfométricas das feridas tratadas com sulfadiazina de prata a 1%; solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *Aloe vera* a 98% e gel de *Aloe vera* a 98%.

4 MÉTODOS

4.1 Caracterização dos animais de experimentação e das amostras testadas

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de animais do Centro Universitário UNIRG, protocolo número 013/2013.

O experimento foi realizado no Centro Universitário UNIRG (Universidade Regional de Gurupi), na cidade de Gurupi, Tocantins. Foram utilizados 75 ratos Wistar, machos, de 290 a 380 gramas de peso, fornecidos pelo Biotério do Centro Universitário UNIRG.

O delineamento foi realizado mediante três grupos experimentais, subdivididos em cinco subgrupos de três animais em cada, assim distribuídos:

Grupo 1 – Grupo Controle – sulfadiazina de prata a 1%: Subgrupo 3 dias (n= 03); Subgrupo 7 dias (n= 03); Subgrupo 14 dias (n= 03); Subgrupo 21 dias (n= 03); Subgrupo 30 dias (n= 03).

Amostra: a sulfadiazina de prata micronizada a 1% utilizada nesse estudo foi adquirida da empresa Galena Química e Farmacêutica Ltda e o laudo de análise do fornecedor foi Anexado (Anexo 2).

Anexo 2 – Laudo de Análise da sulfadiazina de prata a 1%.

Grupo 2 – Grupo controle - solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *Aloe vera* a 98%: Subgrupo 3 dias (n= 03); Subgrupo 7 dias (n= 03); Subgrupo 14 dias (n= 03); Subgrupo 21 dias (n= 03); Subgrupo 30 dias (n= 03).

Amostra: solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *Aloe vera* a 98%, fornecido pela empresa LIVEALOE-BIO CERRADO.

Grupo 3 - Gel de *A. vera* a 98%: Subgrupo 3 dias (n= 03); Subgrupo 7 dias (n= 03); Subgrupo 14 dias (n= 03); Subgrupo 21 dias (n= 03); Subgrupo 30 dias (n= 03).

Amostra: gel de *A. vera* foi fornecido pela empresa LIVEALOE-BIO CERRADO. A *Aloe vera* utilizada pela empresa LIVEALOE-BIO CERRADO é

cultivada no município de Itapuranga/Goiás e uma exsicata da planta está depositada no Herbário da Universidade Federal de Goiás, com o N° 47990.

Segundo a empresa para a preparação do gel, as folhas foram coletadas e deixadas à temperatura ambiente por 02 horas para escorrer o exsudato amarelo, rico em antraquinonas. Posteriormente, as folhas foram lavadas em água corrente, descascadas e o gel mucilaginoso triturado. A esse gel foi adicionado 1% (p/v) de conservantes: sorbato de potássio (0,3%), benzoato de sódio (0,3%) e ácido cítrico (0,4%) solubilizados em água destilada e com pH ajustado com AMP 95 (5,5-6,5) de modo a não exceder a 2% do volume total do gel. A mistura foi processada em um mixer industrial a temperatura ambiente e posteriormente filtrada.

As características organolépticas e físico-químicas do gel da babosa, utilizado nesta pesquisa, foram realizadas pela Profa. Dra. Leonice Manrique Faustino Tresvenzol no Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais (LPPN) da Faculdade de Farmácia/UFG, seguindo metodologias descritas na FARMACOPEIA BRASILEIRA, (2010); (WAGNER; BLADT, 2001).

Características organolépticas: líquido mucilaginoso com coloração bege claro e odor característico. **Características físico-químicas:** pH: 4,5; densidade: 1.006 g/mL; teor de carboidratos: 0,30%; teor de voláteis: 97,7%.

Perfil em Cromatografia de Camada Delgada (CCD) traços de aloemodina e ausência de barbaloina.

Os animais foram alojados em gaiolas apropriadas para ratos 40x40cm no Biotério do Centro Universitário UNIRG. A luminosidade, temperatura, intensidade de ruído e a umidade relativa do ar foram as do ambiente geral. Foram colocados de 2 animais por gaiola, recebendo água *ad libidum* e ração comercial para a espécie à vontade. As trocas das camas foram realizadas duas vezes por semana, com reposição de água, alimento e da maravalha em dias alternados.

Os animais foram anestesiados e após à lesão foram acompanhados para avaliação da dor e/ou sofrimento, recebendo medicamento analgésico: Ibuprofeno 100mg (30 mL /Kg), nos sete primeiros dias após a indução da lesão.

Nos dias programados 3, 7, 14, 21 e 30 dias após a indução da lesão, foi realizada a eutanásia dos 03 animais de cada grupo; as áreas lesadas foram

fotografadas e fragmentos de pele da região lesada foram retirados para avaliação dos parâmetros macroscópicos, morfométricos e microscópicos.

A eutanásia dos animais foi realizada por injeção letal (100% da dose anestésica) de solução anestésica intraperitoneal de ketamina 10% e xilazina 2%, 1mL/grama de peso nos dias finais de acompanhamento das lesões.

Após a eutanásia, os animais foram acondicionados em sacos plásticos e preservados em freezer -20°C, sendo posteriormente descartados no local designado para esse fim pelo Biotério do Centro Universitário UNIRG.

4.2 Protocolo para indução da queimadura de 3° grau.

Após a aclimatação os animais foram previamente pesados e anestesiados utilizando ketamina 10% e xilazina 2% por via intraperitoneal, na dose de 0,01mL/g de peso. Após a anestesia, foi realizada a tricotomia e limpeza com solução salina 0,9% da região dorsal cervical do animal para que se procedesse a lesão (MORAES et al., 2012).

Para a realização da lesão térmica de 2x2 cm (4cm²) foi utilizada água fervente a aproximadamente 96° C em contato com a região cervical do dorso do animal por 14 segundos para obtenção de queimadura de 3.º grau. O equipamento utilizado para provocar a lesão é constituído por um cilindro de PVC de 100 mm de diâmetro e 30 cm de comprimento dividido ao meio com um corte longitudinal, tendo suas extremidades vedadas com tampa de PVC apropriada para o material. A área de lesão foi determinada em um corte (janela) no cilindro de PVC de 2x2 cm com as bordas recobertas por esparadrapo. O animal foi colocado no cilindro de PVC em decúbito dorsal, expondo a região dorso cervical à abertura do PCV de 4cm² que foi imersa na água a 96° por 14 segundos (MEDONÇA, 2010; MORAES, 2012).

Figura 4. Cano de PVC 10 cm² cortado com área de lesão de 2x2cm



Fonte: a autora

4.3 Curativo

Os curativos foram oclusivos com gazes estéreis de malha de tecido morim extrafina, embebidos com glicerina, autoclavados para evitar o crescimento bacteriano. Cada animal recebia após a aplicação da substância referente ao grupo que pertencia, a cobertura do morim glicerinado autoclavado como curativo secundário com o intuito de manter a umidade local e depois o animal era recoberto com uma veste confeccionada também em tecido Morim que garantiu a permanência do curativo durante todo o tratamento (Figura 5) Estes curativos foram trocados em dias alternados (MORAES et al., 2012).

Após 3 dias da lesão, os animais foram previamente anestesiados com ketamina 10% e xilazina 2% intraperitoneal, solução 0,01ml/g de peso, para remoção da crosta e necrose, por desbridamento. A técnica de incisão foi feita com auxílio de lâmina de bisturi de forma tangencial à lesão e com o auxílio de uma cureta.

Figura 5. Curativo oclusivo com morin glicerinado e manta com elastano



4.4 Morfometria

Para se avaliar o grau de contração das feridas, estas foram fotografadas no dia da indução, o dia 0 e também aos 14, 21 e 30 dias após a indução da lesão. Nos dias 03 e 07 as feridas não foram fotografadas por não apresentarem ainda grau de contração, pois ao 3º dia as mesmas encontravam-se na fase inflamatória e ao 7º dia encontravam-se em pós-desbridamento. Todas as fotos foram realizadas com uma câmera digital (Sony, com resolução de 2304x1728 pixels) posicionada de modo a manter uma distância de 20 cm até o dorso do animal posicionado em decúbito ventral.

As imagens obtidas foram submetidas ao software *Image J* versão 1.3.1 (NHI, Estados Unidos) que permitiu a análise da área de contração das feridas ao longo dos dias experimentais.

O grau de contração (GC) da área da ferida foi calculado por meio da fórmula adaptada de Oliveira (2000):

$$GC = \frac{\text{Área } T^{\circ} - \text{Área } T \text{ (dia da eutanásia)}}{\text{Área } T^{\circ}} \times 100$$

Onde T° = dia da indução da lesão, T dia da eutanásia = dias 3, 7, 14, 21 e 30 dias após indução da lesão.

4.5 Avaliação Macroscópica

As manifestações macroscópicas das lesões foram fotografadas e registradas em protocolos observando os seguintes parâmetros: presença de crosta, hiperemia, tecido de granulação e fibrose.

Essas alterações foram classificadas de forma semi-quantitativa, seguindo os seguintes critérios: ausente (sem nenhum comprometimento), atribuído escore = 0; discreta (comprometimento de até 25% da área), escore = 1; moderada (comprometimento de 26 a 50%), escore = 2 e acentuada (comprometimento acima de 50%), escore = 3 (LINO JUNIOR et al., 2002).

4.6 Avaliações Microscópicas

O tecido lesionado foi retirado por meio de biópsia, processado para inclusão em parafina e os fragmentos preparados cortados com 5 µm de espessura e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE).

Quanto aos processos patológicos gerais analisados nos cortes, os parâmetros avaliados na derme foram: fibrina, hemorragia, infiltrado polimorfonuclear, infiltrado mononuclear, hiperemia, angiogênese, necrose dos anexos epidérmicos, fibroblastos e colágeno. Os parâmetros avaliados na borda das lesões foram: epitelização, colágeno, infiltrado polimorfonuclear e mononuclear, fibroblastos e angiogênese.

Quadro: Processos patológicos gerais analisados

Derme	Fibrina, hemorragia, edema, infiltrado polimorfonuclear, infiltrado mononuclear, hiperemia, angiogênese, necrose dos anexos epidérmicos, fibroblastos e colágeno.
Bordas das lesões	Epitelização, colágeno, infiltrado mononuclear, infiltrado polimorfonuclear, fibroblastos e angiogênese.

Fonte: MENDONÇA, 2010; MORAES, 2012.

Essas alterações foram classificadas de forma semi-quantitativa, seguindo os seguintes critérios (relativos ao campo visual microscópico avaliado): ausente (nenhum comprometimento), escore = 0; discreta (comprometimento de até 25% da área), escore = 1; moderada (comprometimento de 26 a 50%), escore = 2 e acentuada (comprometimento acima de 50%), escore = 3 e analisados microscopicamente para caracterização da resposta inflamatória local em diferentes períodos após a indução (LINO JUNIOR et al., 2002).

4.7 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa Sigma Stat. 3.5. Todas as variáveis foram testadas quanto à distribuição normal e variância homogênea. Como a distribuição não foi normal e a variância não foi

homogênea, foram utilizados testes não paramétricos (Kruskal-Wallis). As diferenças observadas foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Avaliação Macroscópica e Morfométrica

A tabela 1 demonstra a porcentagem das áreas de contração das feridas nos dias 14, 21 e 30.

Tabela 1. Porcentagem das áreas de contração das feridas experimentais nos dias 14, 21 e 30.

	G1		G2		G3		P
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
14 DAI	79,6	8,2	86,6	2,2	85,7	2,1	0,264
21 DAI	82,7	12,8	76,0	22,7	86,5	5,9	0,714
30 DAI	98,7	1,2	100	0	100	0	0,088

Legenda: DAI = dias após a indução da lesão; G1: grupo controle positivo tratado com sulfadiazina de prata a 1%; G2: grupo controle negativo tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* a 98%; G3: grupo tratado com gel de *A. vera* a 98 %; teste estatístico: *Kruskal-Wallis*.

Ao se comparar o grau de contração das feridas não foi encontrada diferença significativa entre os grupos 1, 2 e 3 quando comparados ao 14.^o, 21.^o e 30^o dia pós-lesão.

Na análise macroscópica dos animais dos três grupos ao 3^o dia foram observadas: crosta entre discreta e moderada, hiperemia discreta, presente no halo de todas feridas (Figura 6 A3, B3 e C3).

Na avaliação dos animais ao 7^o dia observou-se formação de crosta com características diferentes entre os grupos. Nos animais do grupo 1, a crosta estava de cor mais clara e menos espessa, enquanto que nos do grupo 2 estava mais ressecada, espessa e escura. A hiperemia nas lesões animais de todos os grupos foi discreta; o tecido de granulação variou entre moderado e acentuado em todos os grupos e a fibrose foi observada de maneira discreta em todos os grupos (Figura 6 A7, B7 e C7).

Na avaliação ao 14.^o dia a crosta esteve ausente, a hiperemia foi predominantemente discreta; o tecido de granulação discreto e a fibrose acentuada (Figura 6 A14, B14 e C14).

Nas lesões analisadas ao 21.^o dia, verificou-se que crosta estava ausente; a hiperemia estava ausente; o tecido de granulação variou entre

ausente, discreta e moderada e a fibrose, acentuada nos três grupos (Figura 6 A21, B21 e C21).

No 30º dia, as lesões estavam praticamente fechadas, o tecido de granulação estava ausente e a fibrose foi observada de maneira acentuada nos três grupos (Figura 6 A30, B30 e C30).

5.2. Avaliação Microscópica

Na análise microscópica ao 3º dia, a necrose estava acentuada nos três grupos; o infiltrado PNM variou entre discreto e moderado; o infiltrado MN, predominantemente discreto; a hiperemia esteve acentuada no grupo 1 e discreta a moderada nos grupos 2 e 3, com diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 e 2; a angiogênese esteve ausente nos três grupos; a hemorragia variou entre discreta, no grupo 1, ausente e discreta no grupo 2 e ausente, discreta e moderada no grupo 3; os fibroblastos variaram de maneira estatisticamente significativa entre o grupo 1, onde predominou em quantidade moderada e o grupo 2, com 100% ausente, estando discretos no grupo 3; fibrina e colágeno, ausentes nos três grupos (Tabela 3; Figura 7. 3DAI: G1-A, G2-B e G3-C e Figura 9. 3DAI: G1-A, G2-B e G3-C).

Ao 7.º dia, a necrose encontrava-se predominantemente moderada nos três grupos; o infiltrado PNM variou entre discreto, moderado e acentuado; o infiltrado MN acentuado nos três grupos; a hiperemia esteve entre discreta e moderada; a angiogênese entre moderada e acentuada; a hemorragia entre discreta, no grupo 1, discreta e acentuada no grupo 2 e discreta e moderada no grupo 3; fibroblastos moderados nos três grupos; fibrina entre discreta e moderada; colágeno ausente nos três grupos (Tabela 3; Figura 7. 7DAI: G1-D, G2-E, G3-F e Figura 9. 7DAI: G1-D, G2-E, G3-F).

Ao 14º dia, necrose e infiltrado PMN ausentes; infiltrado MN moderado nos três grupos; hiperemia, hemorragia e fibrina ausentes; angiogênese e fibroblastos de moderados a acentuados e colágeno acentuado nos três grupos (Tabela 3; Figura 7. 14DAI: G1-G, G2-H, G3-I e Figura 9. 14DAI: G1-G, G2-H, G3-I).

Ao 21º dia, necrose e infiltrado PMN ausentes; infiltrado MN variou entre ausente, discreto, moderado e acentuado; hiperemia, hemorragia, fibrina ausentes; angiogênese variou entre discreta e moderada; fibroblastos entre

moderado e acentuados; e colágeno acentuado nos três grupos (Tabela 3; Figura 8. 21DAI: G1-J, G2-K, G3-L e Figura 10. 21DAI: G1-J, G2-K, G3-L).

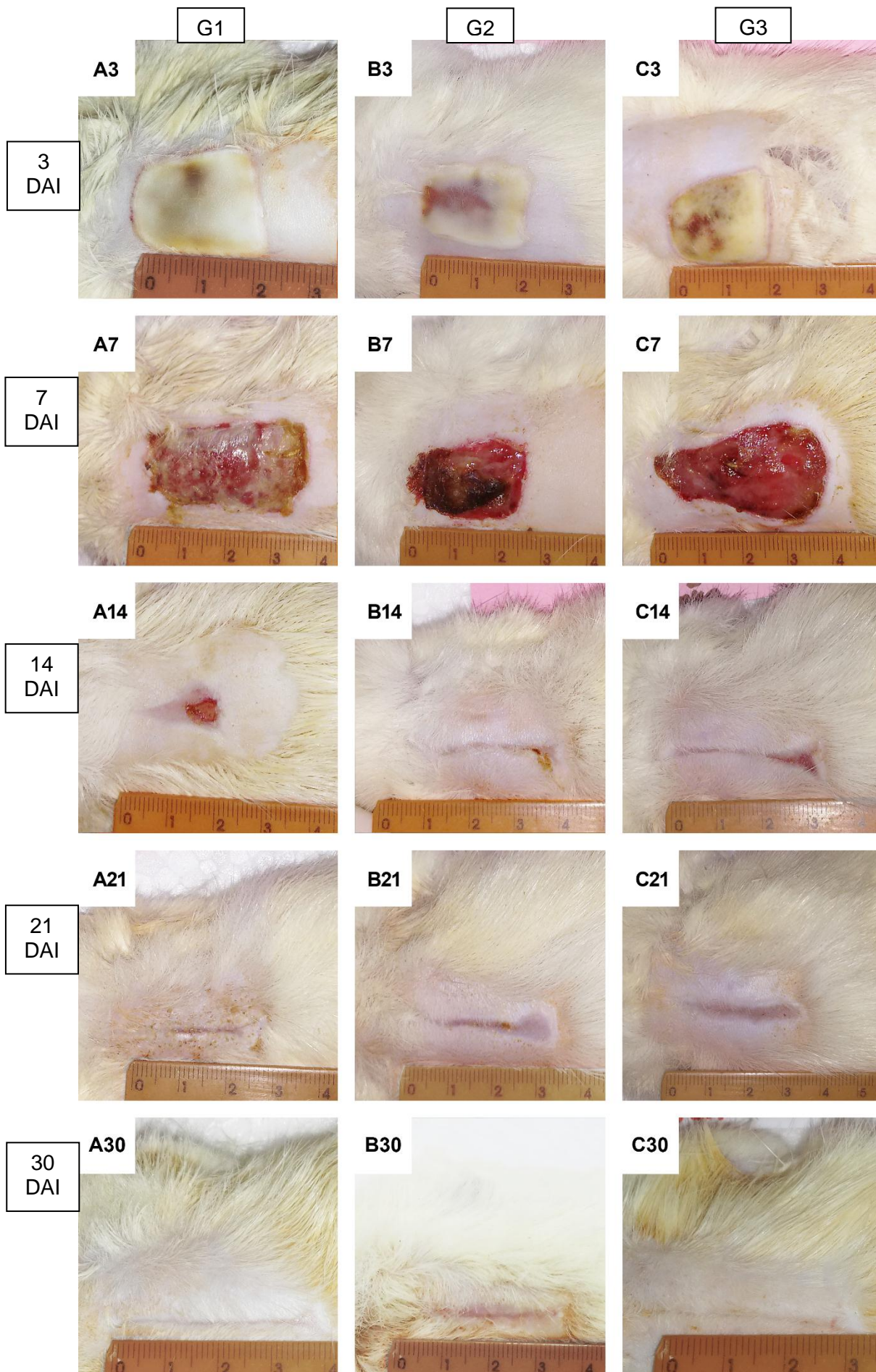
No 30º dia, necrose e infiltrado PMN ausentes; infiltrado MN foi predominantemente moderado; a hiperemia foi ausente nos grupos 1 e 3 e discreta no grupo 2; na angiogênese houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 e 2, estando ausente no grupo 1 e discreta a moderada no grupo 2 e entre o grupo 1 e 3, ausente no grupo 1 e discreta no grupo 3; hemorragia e fibrina ausentes nos três grupos; os fibroblastos foram predominantemente discretos nos três grupos e o colágeno estava acentuado nos três grupos (Tabela 3; Figura 8. 30DAI: G1-M, G2-N, G3-O e Figura 10. 30DAI: G1-M, G2-N, G3-O).

Tabela 2. Macroscopia dos processos patológicos gerais em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos e tratados com sulfadiazina de prata 1% (G1); solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de A. vera 98% (G2) e gel de A. vera

Processos patológicos	DAI	G1 (n = 3)				G2 (n = 3)				G3 (n = 3)				P
		% (n)				% (n)				% (n)				
		A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	
Crosta	3	33,34 (1)	33,34 (1)	33,34 (1)		33,34 (1)	33,34 (1)	33,34 (1)		33,34 (1)		33,34 (1)	33,34 (1)	0,829
	7			33,34 (1)	66,6 (2)		66,6 (2)	33,34 (1)			66,6 (2)	33,34 (1)		0,139
	14	66,6 (2)		33,34 (1)		66,6 (2)	33,34 (1)			66,6 (2)	33,34 (1)			0,993
	21	66,6 (2)	33,34 (1)			33,34 (1)	66,6 (2)			100 (3)				0,439
	30	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
Hiperemia	3		100 (3)				100 (3)				100(3)			1,000
	7		66,6 (2)	33,34 (1)			100 (3)				100 (3)			0,829
	14	66,6 (2)		33,34 (1)			100 (3)			33,34 (1)	66,6 (2)			0,829
	21	66,6 (2)	33,34 (1)				66,6 (2)	33,34 (1)		100 (3)				0,829
	30	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
Tec. Granulação	3	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	7			66,6 (2)	33,34 (1)			33,34 (1)	66,6 (2)			33,34(1)	66,6 (2)	0,829
	14	66,6 (2)		33,34 (1)		33,34 (1)	66,6 (2)				66,6 (2)	33,34 (1)		0,543
	21	33,34 (1)	33,34 (1)	33,34 (1)		66,6 (2)		33,34 (1)			33,34 (1)	66,6 (2)		0,511
	30	33,34 (1)	66,6 (2)			100 (3)				100 (3)				0,361
Fibrose	3	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	7		100 (3)				100 (3)				100 (3)			1,000
	14			33,34 (1)	66,6 (2)			33,34 (1)	66,6 (2)				100 (3)	0,829
	21			33,34 (1)	66,6 (2)				100 (3)				100 (3)	0,829
	30				100 (3)				100 (3)				100 (3)	1,000

Para a análise estatística, as alterações foram consideradas da seguinte forma: A-ausente, D-discreto; M-moderado; Ac-acentuado; e submetido ao teste de Kruskal Wallis.

Figura 6. Fotos da macroscopia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos aos 3, 7, 14, 21 e 30 dias.



Legenda: Fotos da macroscopia nas lesões por queimadura de 3^o grau experimentalmente provocadas em ratos. A: Grupo 1, tratado com sulfadiazina de prata 1%; B: Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e C: Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. O número acompanhado à legenda representa o dia experimental: A3, B3 e C3: animais do 3^o dia experimental, A7, B7 e C7: animais do 7.^o dia; A14, B14 e C14: animais do 14.^o dia; A21, B21 e C21: animais do 21^o e A30, B30 e C30: animais do 30.^o dia (Escala em mm).

Tabela 3. Microscopia dos processos patológicos gerais em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos e tratados com sulfadiazina de prata 1% (G1); solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de A. vera 98% (G2) e gel de A. vera a

Processos patológicos	DAI	G1 (n = 3)				G2 (n = 3)				G3 (n = 3)				p
		% (n)				% (n)				% (n)				
		A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	
Necrose	3				100 (3)				100 (3)				100 (3)	1,000
	7			100 (3)		33,3 (1)	66,6 (2)					100 (3)		0,829
	14	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	21	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	30	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
Infiltrado PMN	3	66,6 (2)	33,3 (1)			33,3 (1)	33,3 (1)	33,3 (1)		33,3 (1)		33,3 (1)	33,3 (1)	0,511
	7		66,6 (2)	33,3 (1)			33,3 (1)		66,6 (2)		66,6 (2)		33,3 (1)	0,543
	14	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	21	100 (3)				100 (3)				66,6 (2)	33,3 (1)			0,361
	30	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
Infiltrado MN	3		100 (3)				66,6 (2)	33,3 (1)			66,6 (2)		33,3 (1)	0,829
	7				100 (3)				100 (3)				100 (3)	1,000
	14		33,3 (1)	66,6 (2)				100 (3)				100 (3)		0,829
	21			33,3 (1)	66,6 (2)		33,3 (1)	66,6 (2)		33,3 (1)	33,3 (1)	33,3 (1)		0,139
	30		33,3 (1)	66,6 (2)			66,6 (2)	33,3 (1)		33,3 (1)	33,3 (1)	33,3 (1)		0,664
Hiperemia	3				100 (3)		66,6 (2)	33,3 (1)				100 (3)		0,011 * G1 x G2
	7		33,3 (1)	66,6 (2)			33,3 (1)	33,3 (1)	33,3 (1)		33,3 (1)	66,6 (2)		0,929
	14	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	21	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	30	100 (3)				33,3 (1)	66,6 (2)			100 (3)				0,361

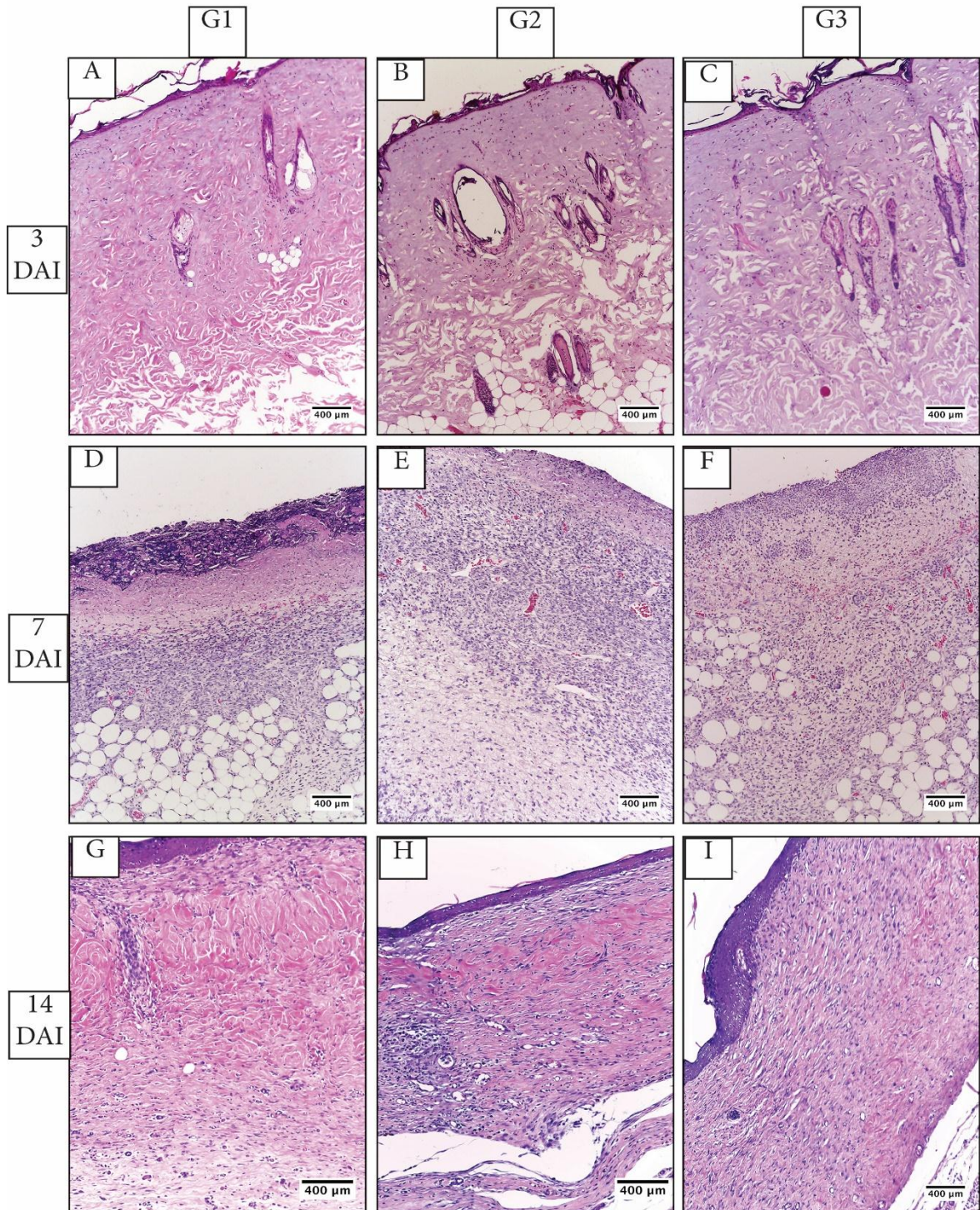
Tabela 3. Microscopia dos processos patológicos gerais em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos e tratados com sulfadiazina de prata 1% (G1); solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de A. vera 98% (G2) e gel de A. vera a

Processos patológicos	DAI	G1 (n = 3)				G2 (n = 3)				G3 (n = 3)				p
		% (n)				% (n)				% (n)				
		A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	
Angiogênese	3	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	7			100 (3)				66,6 (2)	33,3 (1)				100 (3)	0,139
	14			66,6 (2)	33,3 (1)			100 (3)				33,3 (1)	66,6 (2)	0,439
	21			100 (3)			33,3 (1)	66,6 (2)			66,6 (2)	33,3 (1)		0,439
	30	100 (3)					66,6 (2)	33,3 (1)			100 (3)			0,05 * G2 xG1 ; G3xG1
Hemorragia	3		100 (3)			66,6 (2)	33,3 (1)			33,3 (1)	33,3 (1)	33,3 (1)		0,511
	7		100 (3)				33,3 (1)		66,6 (2)		66,6 (2)	33,3 (1)		0,361
	14	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	21	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	30	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
Fibroblastos	3		33,3 (1)	66,6 (2)		100 (3)					100 (3)			0,011 * G1 xG2
	7			100 (3)			100 (3)					100 (3)		0,071
	14				100 (3)				100 (3)				100 (3)	1,000
	21			33,3 (1)	66,6 (2)				100 (3)			33,3 (1)	66,6 (2)	0,829
	30		100 (3)				66,6 (2)	33,3 (1)				66,6 (2)	33,3 (1)	0,100
Fibrina	3	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	7		66,6 (2)				66,6 (2)	33,3 (1)			66,6 (2)		33,3 (1)	0,993
	14	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	21	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	30	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000

Tabela 3. Microscopia dos processos patológicos gerais em queimaduras de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos e tratados com sulfadiazina de prata 1% (G1); solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de A. vera 98% (G2) e gel de A. vera a

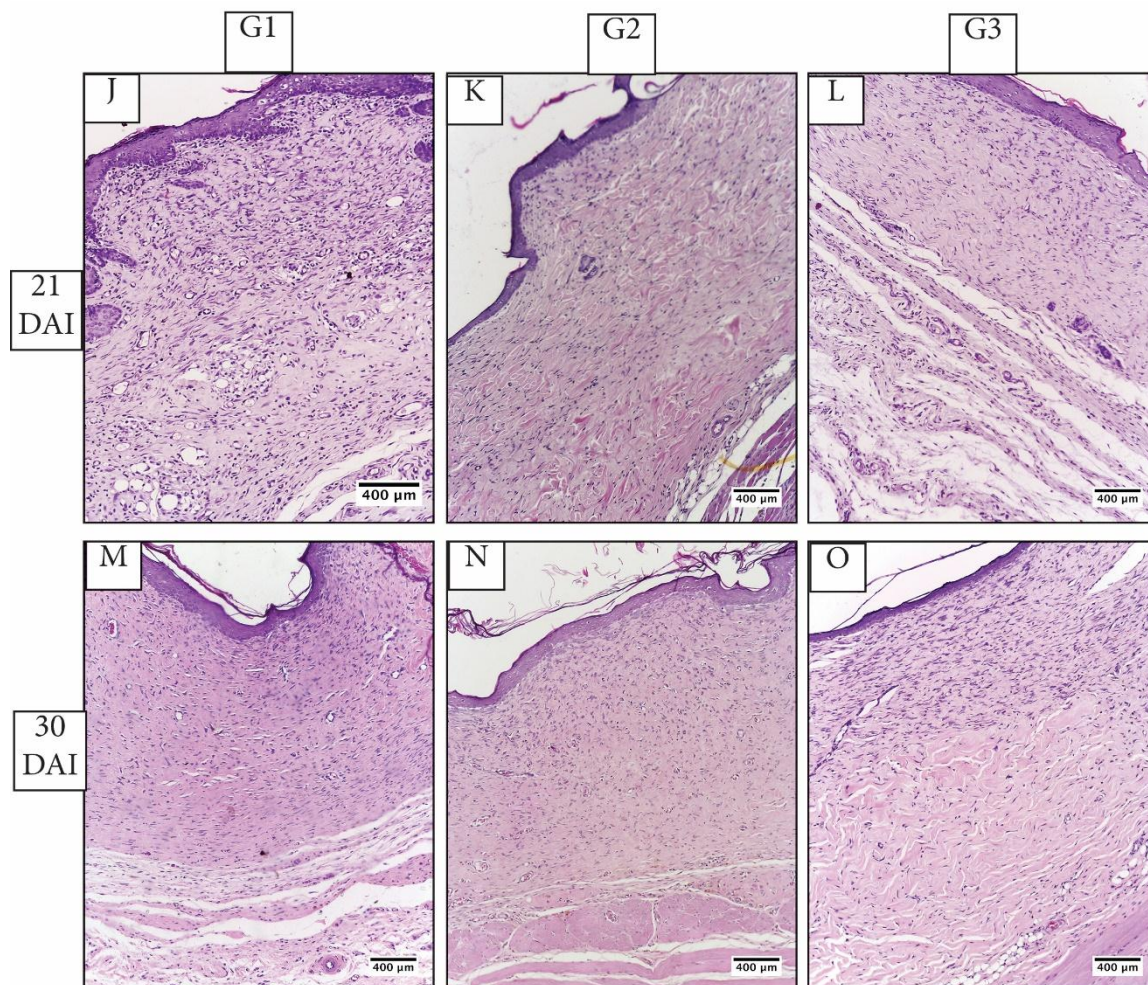
Processos patológicos	DAI	G1 (n = 3)				G2 (n = 3)				G3 (n = 3)				p
		% (n)				% (n)				% (n)				
		A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	A	D	M	Ac	
Colágeno	3	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	7	100 (3)				100 (3)				100 (3)				1,000
	14				100 (3)				100 (3)				100 (3)	1,000
	21				100 (3)				100 (3)		33,3 (1)		66,6 (2)	0,829
	30				100 (3)				100 (3)				100 (3)	1,000

Figura 7. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos aos 3,7 e 14 dias após a indução da lesão.



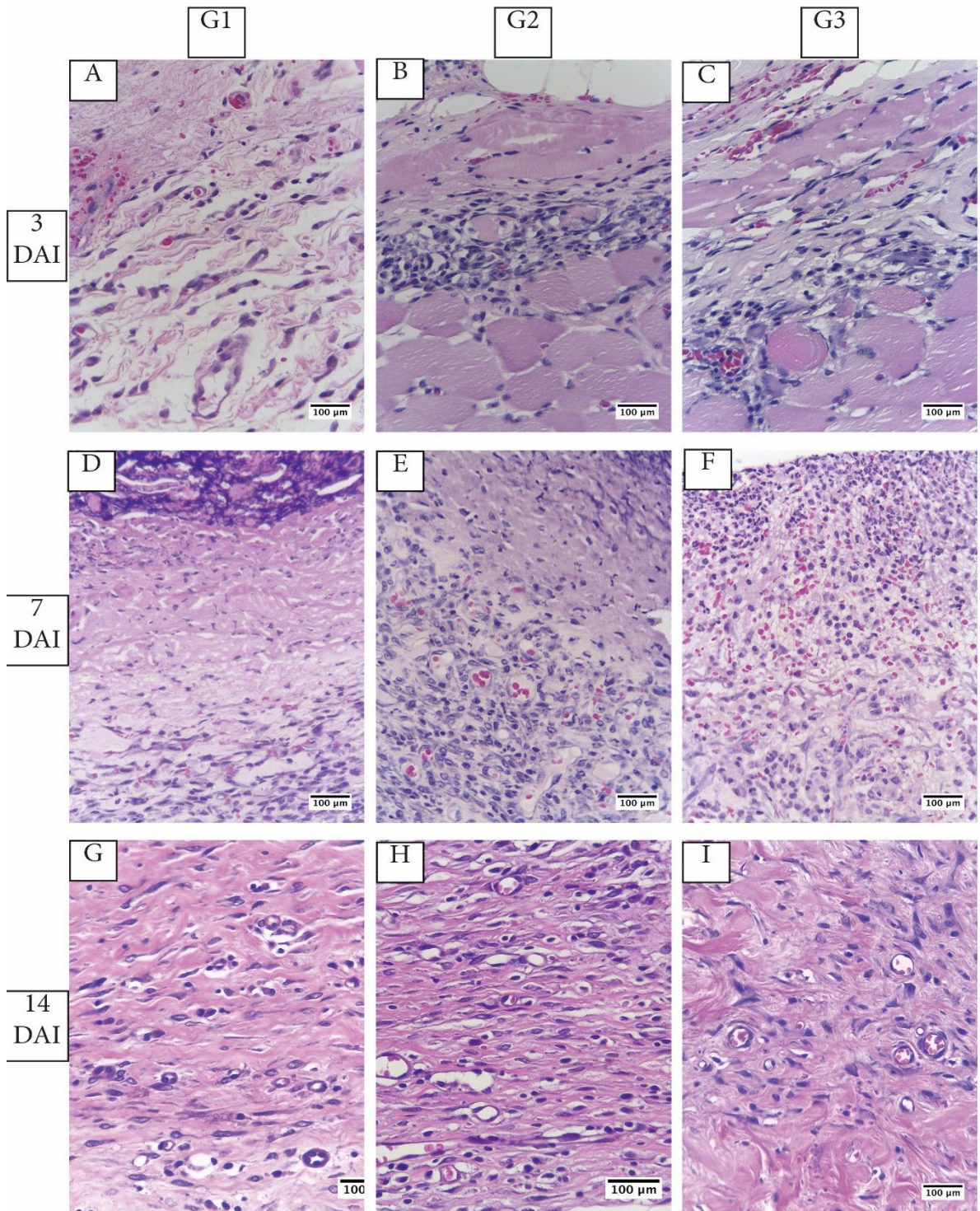
Legenda: Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos. 3 DAI: 03 dias após indução da lesão: A - Grupo 1, tratado com sulfadiazina de prata a 1%; B - Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e C - Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. 7 DAI: 07 dias após-indução da lesão: D - G1 tratado com sulfadiazina; E - G2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e F- G3 tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. 14 DAI - 14 dias após indução: G - G1 tratado com Sulfadiazina de Prata 1%; H - Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e I - Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98% (escala em micrômetros).

Figura 8. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos aos 21 e 30 dias após indução da lesão.



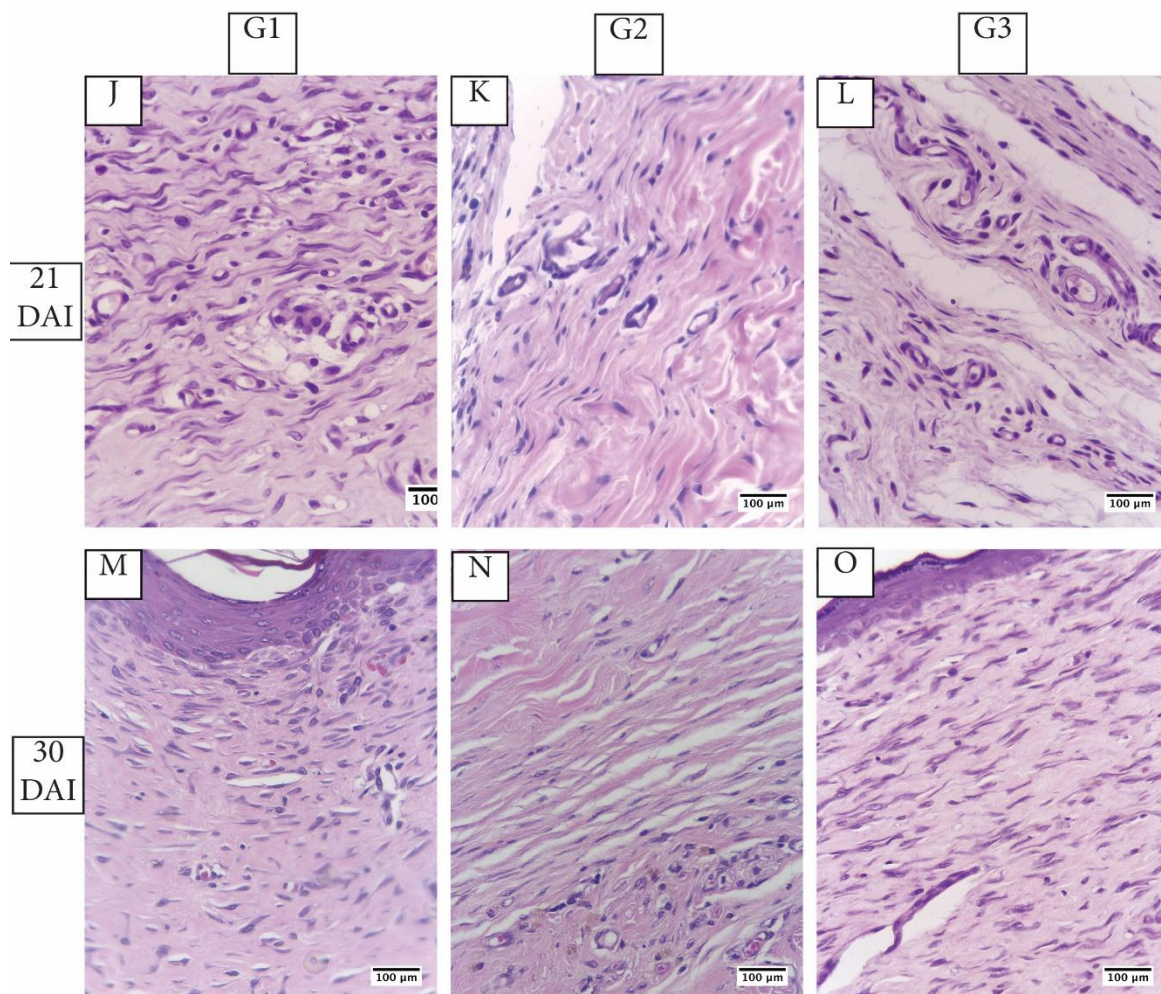
Legenda: Micrografia das lesões por queimadura de terceiro grau experimentalmente provocadas em ratos. 21 DAI: lesão: J - Grupo 1, tratado com sulfadiazina de prata a 1%; K - Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e L - Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. 30 DAI: M – G1 tratado com sulfadiazina; N – G2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e O - G3 tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. (escala em micrômetros).

Figura 9. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos aos 3,7 e 14 dias após indução da lesão.



Legenda: Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos. 3 DAI: 03 dias após indução da lesão: A - Grupo 1, tratado com sulfadiazina de prata 1%; B - Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e C - Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. 7 DAI: 07 dias após-indução da lesão: D - G1 tratado com sulfadiazina; E - G2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e F- G3 tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. 14 DAI - 14 dias após indução: G - G1 tratado com sulfadiazina de prata 1%; H - Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e I - Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98% (escala em micrômetros).

Figura 10. Fotomicrografia das lesões por queimadura de 3º grau experimentalmente provocadas em ratos aos 21 e 30 dias após indução da lesão.



Legenda: Fotomicrografia das lesões por queimadura de terceiro grau experimentalmente provocadas em ratos. 21 DAI: lesão: J - Grupo 1, tratado com sulfadiazina de prata a 1%; K - Grupo 2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e L - Grupo 3, tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. 30 DAI: M – G1 tratado com sulfadiazina; N – G2, tratado com solução aquosa contendo 1% dos conservantes do gel de *A. vera* 98% e O - G3 tratado com gel de *Aloe vera* a 98%. (escala em micrômetros).

6 DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs a avaliar a atividade cicatrizante do gel de *A. vera* L. a 98% em queimaduras de terceiro grau experimentalmente provocadas em ratos e descrever as características macroscópicas, morfométricas e microscópicas das feridas em comparação com os animais submetidos às mesmas lesões, tratados com sulfadiazina de prata a 1% e solução aquosa contendo 1% de conservantes do gel de *A. vera* a 98%, avaliando-as aos 3, 7, 14, 21 e 30 dias após a indução da lesão.

Na avaliação macroscópica e morfométrica não houve diferenças estatisticamente significativas entre os animais tratados com sulfadiazina de prata 1%(G1), solução aquosa contendo 1% de conservantes do gel de *A. vera* a 98% (G2) e o gel de *A. vera* a 98% (G3), nos parâmetros: crosta, hiperemia, tecido de granulação e fibrose, porém, microscopicamente houve diferenças no 3º dia após indução (DAI): a hiperemia esteve acentuada no grupo 1 e discreta a moderada nos grupos 2 e 3, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2; os fibroblastos variaram de maneira estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2, onde predominou quantidade moderada no grupo 1 e o grupo 2, 100% ausentes, estando discretos no grupo 3; na angiogênese, avaliada no 30º DAI, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2, estando ausente no grupo 1 e discreta a moderada no grupo 2 e entre os grupos 1 e 3, ausente no grupo 1 e discreta no grupo 3.

Semelhante resultado foi observado no trabalho de Cuttle et al. (2008) realizado em modelo de feridas por queimadura na pele de suínos, que comparou gel de *A. vera*, saliva humana e um curativo da “Rye Pharmaceuticals”, todos aplicados diretamente na lesão. Não houve diferenças estatisticamente significativas no grau de contração das feridas, na morfometria e na reepitelização, parâmetros avaliados nesse estudo. Entretanto, outros estudos relataram que o gel da *A. vera* promoveu uma cicatrização mais efetiva e uma reepitelização mais precoce do que a sulfadiazina de prata a 1% em modelos animais, como o de Tarameshloo et al., (2012) que comparou o gel de *A. vera*, a sulfadiazina de prata a 1% e creme à base de hormônio de tireoide em feridas por incisão cirúrgica em ratos Wistar e Segundo et al. (2009) que

comparou a *A. vera in natura* e o extrato hidroalcoólico de própolis na contração de feridas cutâneas em ratas. Em modelos humanos, Khorasani et al. (2009) compararam o processo de cicatrização de feridas em pacientes com queimaduras de segundo grau utilizando spray a base de gel de *A. vera* e sulfadiazina de prata a 1% sendo observada uma reepitelização mais precoce com a *A. vera*. Visuthikosol et al. (1995) observaram resultado semelhante ao tratar pacientes com queimadura de espessura parcial com gel de *A. vera* e com gaze vaselinada, constatando que a *A. vera* proporcionou uma cicatrização mais rápida.

Não se observou, no presente estudo, diferenças no processo inflamatório (infiltrado PMN e infiltrado MN) entre os animais tratados com sulfadiazina de prata 1% e o gel de *A. vera* a 98%.

Estudos relatam que a *A. vera* possui propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes devido a alguns de seus constituintes, como a acemanana, aloína e aloe-emodina, dentre outras (CHOI; CHUNG, 2003; FREITAS; RODRIGES; GASPI, 2014; HAMAN, 2008; SURJUSHE; VASANI; SAPLE, 2008).

Oryan et al (2010) avaliaram o efeito do extrato aquoso da *A. vera* em feridas cutâneas por excisão em ratos em comparação a um grupo controle não tratado e observaram que a *A. vera* acelerou a reepitelização e a contração da ferida; Rodrigues-Bigas, Cruz e Soares (1988) compararam gel de *A. vera*, sulfadiazina de prata e creme de ácido salicílico em queimaduras de espessura total por placa quente em suínos e observaram que a *A. vera* promoveu uma cicatrização precoce em relação aos demais fármacos. Shahzad e Ahmed (2013) compararam o gel de *A. vera* e a sulfadiazina de prata 1% em feridas de espessura superficial e parcial em 50 pacientes e observaram que a *A. vera* propiciou reepitelização e cicatrização precoces em comparação à sulfadiazina. Entretanto, algumas pesquisas que avaliaram a atividade cicatrizante de derivados obtidos da *A. vera*, apresentaram resultados diferentes. Kaufman et al. (1988) aplicaram gel de *A. vera* em queimaduras de segundo grau feitas em suínos comparando-as com a aplicação de sulfadiazina de prata 1% e observaram que a reepitelização e a contração das feridas foi maior no grupo tratado com sulfadiazina.

Em humanos, um estudo que avaliou o efeito da *A. vera* em feridas ginecológicas observou que ela retardou o processo de cicatrização em aproximadamente 30 dias (SCHMIDT; GREENSPOON, 1991).

Mediante esses resultados conflitantes, uma questão a ser ressaltada é que diferentes estudos com diferentes concentrações, bem como o modo de preparo da *A. vera*, ou seja, a ausência de padronização no preparo e nas concentrações, torna difícil uma conclusão mais específica sobre o gel de *A. vera* em queimaduras, sendo necessários ensaios clínicos mais detalhados quanto às preparações do gel e a qualidade das preparações (MAENTHAISONG et al. 2007).

The Internacional *Aloe* Science Council (2012) usa critérios para avaliar a qualidade da *A. vera*, que são: (a) concentração de sólidos totais, (b) concentração do cálcio, (c) concentração do magnésio e (d) concentração do ácido málico, critérios estes inclusos no programa de certificação de qualidade da *A. vera*. Estes fatores são utilizados como critérios porque são os menos afetados pelas condições do solo, época de colheita, quantidades de chuva, dentre outros, o que leva a crer que muitas são as variáveis que afetam os constituintes químicos em qualquer planta cultivada, particularmente nas plantas com fins medicinais.

Necessário e recomendado seria utilizar derivados da *A. vera* certificados conforme sugerido pelo The Internacional *Aloe* Science Council (2012).

Outra questão relevante refere-se às diferentes metodologias utilizadas para a avaliação da atividade cicatrizante da *A. vera*: Chithra, Sajithal e Chandrakasan (1998) avaliaram a influência da *A. vera* na cicatrização de lesões da derme em ratos com diabetes e com feridas de espessura total feitas por incisão; Segundo et al. (2007) utilizaram a *A. vera in natura* no tratamento de feridas feitas por bisturi com 1,5 cm² de área em ratos e Hajhashemi, Ghannadi e Heidari (2012); Mendonça et al. (2009) e Tarameshloo et al. (2012), utilizaram feridas incisionais com suturas.

Essas diferenças na metodologia quanto ao tipo e profundidade das lesões podem influenciar nos resultados das pesquisas que avaliam o processo de cicatrização de feridas pela *A. vera*.

O presente estudo utilizou como metodologia a realização de ferida de 4cm² por escaldadura a 96° C, de terceiro grau, que apresentou necrose em toda a sua extensão, e que necessitou obrigatoriamente de desbridamento. Isso, por si só elenca uma quantidade de variáveis maior do que outras metodologias que utilizaram feridas incisionais, feridas com suturas, dentre outras, onde a área lesionada foi menor, o tipo de cicatrização predominantemente foi de primeira intenção e por isso as chances de complicações ou demora no processo de cicatrização foram menores. O desbridamento nesse estudo foi feito principalmente para remover o tecido morto pela indução da queimadura, desta forma, evitando a contaminação bacteriana e possibilitando o fechamento da lesão pela migração celular.

Assim, algumas perguntas podem ser geradas a partir desse trabalho:

Com metodologias comparáveis à de outros trabalhos, isto é, trabalhando critérios de comparabilidade entre pesquisas, seria possível aferir diferenças entre as qualidades das matérias-primas utilizadas nos diferentes trabalhos? Isto permitiria ver até que ponto a alteração nas metodologias poderia alterar os resultados.

Com metodologias e procedimentos diferentes, levando em conta ambientes de lesões mais desfavoráveis e com maiores alterações metabólicas locais, os resultados obtidos no presente estudo, de fato, poderiam ser menos eficazes do que os encontrados em ambientes e em tipos de lesões de melhor possibilidade de reparação tecidual?

7 CONCLUSÕES

Na avaliação dos resultados macroscópicos, cujos parâmetros foram: crosta, hiperemia, tecido de granulação e fibrose não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1, 2 e 3 quando comparados ao 3.^o, 7.^o, 14.^o, 21.^o e 30.^o.

Na morfometria, que analisou o grau de contração das feridas, igualmente não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1, 2 e 3 quando comparados ao 3.^o, 7.^o, 14.^o, 21.^o e 30.^o.

Na avaliação dos resultados microscópicos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos seguintes parâmetros: no 3.^o DAI, a hiperemia e os fibroblastos foram maiores no grupo 1 quando comparado ao grupo 2; aos 30^o DAI, a angiogênese esteve em maior quantidade no grupo 2 e 3 quando comparados ao grupo 1. Os demais parâmetros: necrose, hiperemia, hemorragia, fibrina e colágeno, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os grupos ao 3^o, 7^o, 14^o, 21^o e 30^o DAI.

O gel de *A. vera* a 98% do presente estudo não apresentou melhor eficácia em relação à sulfadiazina de prata a 1%, entre os três grupos, quando comparados nos dias experimentais.

8 REFERÊNCIAS

ADIGA, U.S.; ADIGA, S. Metabolic Changes in Burns: a review. **International J. of Biology, Pharmacy and Allied Sciences**, v.2, n. 8, p.1699-1715, 2013.

AGARRY, O.O. ; OLALEYE, M.T. ; BELLO-MICHAEL. Comparative antimicrobial activities os aloe vera gel and leaf. **Afr. J. Biotechnol.**, v.4. p. 1413-1414, 2005.

ALLISON, S.P.; HINTON, P.; CHAMBERLAIN, M.J. Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients. **Lancet**, v. 2, p.1113-6,1968.

ALONSO, J. R. **Tratado de Fitomedicina**: bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires, Argentina: Isis edições, 1998. 1039 p.

ALVES, D.F.G; CABRAL JUNIOR, F.C; CABRAL, P.A.C.C.; OLIVEIRA JUNIOR, R.M; REGO, A.C.M; MEDEIROS, A.C. Efeitos da aplicação tópica de mel de *Melipona subnitida* em feridas infectadas de ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.35, n.3, p.188-193, 2008.

ARAÚJO, C.E.N; RIBEIRO, M.S.; FAVARO, R.; ZECELL, D.M.; ZORN, T.M.T. Ultrastructural and autoradiographical analysis show a faster skin repair in He-Nelaser-treated wounds. **J. Photochem. Photobiol. B.**, v. 86, p. 87-96, 2007.

ARAMWIT, P.; MUANGMAN, P.; NAMVIRIYACHOTE, N.; SRICHANA, T. *In vitro* evaluation of the antimicrobial effectiveness and moisture binding properties of wound dressings. **Int. J. Mol. Sci.**, v.11, n. 8, p.2864-74, 2010.

ATHERTON, P. Aloe vera revisited. **Br. J. Phytotherapy**, v. 4, p.176-183, 1998.

ATIYEH, B.S.; COSTAGLIOLA, M.; HAYEK, S.N.; DIBO, S.A. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. **Burns**, v. 33, n.2, p.139-48, 2007.

ÁVILA, H.; RIVERO, J.; HERRERA, F.; FRAILE, G. Citotoxicity of a low molecular weight fraction from *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) gel. **Toxicol.**, v. 35, p.1423-30, 1997.

BACH, D.B.; LOPES, M.A. **Estudo da viabilidade econômica do cultivo da babosa (*Aloe vera* L.)**. Monografia, Universidade de Juiz de Fora – Minas Gerais, 2007.

BALBINO, C.A.; PEREIRA, L.M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 41, n.1, p. 27-51, jan-mar/2005.

BARBOSA, E. **Efeito da suplementação de vitamina E, vitamina C, e zinco no estresse oxidativo e no tempo de reepitelização em pacientes pediátricos queimados.** Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2006.

BARBOSA, E.; MOREIRA, E.A.M.; FAINTUCH, J.; PEREIRA, M.J. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. **Rev. Nutr.**, v. 20, n. 6, p. 693-702, 2007.

BIAZZI, E. **O Maravilhoso poder das plantas.** 14 ed. Tatuí/SP: Casa Publicadora Brasileira, 2003. 126p.

BIONDI-SIMÕES, M.L.P.; ALCANTARA, E.M.; DALLAGNOL, J.C.; YOSHIZUMI, K.O.; TORRES, L.F.B.; BORSATO, K.S. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 33, p. 74-8, 2006.

BRADSHAW, T.W. *Aloe vera*: It's influence on the physiology of wound healing and inflammation. **J. Br. Podiatr. Med.**, v. 51, n. 2, p. 25–9, 1996.

BROLMANN, D.T.; UBBINK, D. T.; NELSON, E. A.; MUNTE, K.; VAN DER HORST, C. M. A. M.; VERMEULEN, H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. **BJS**, v.99, n.9, p.1172–1183, 2012.

BROUGHTON, G., JANIS, J.E.; ATTINGER, C.E. Wound healing: an overview. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.117, n.7, 1e-S-32e-S, 2006.

CAIRO, N. **Guia de medicina homeopática.** 21 ed. São Paulo: Ed.Teixeira, 1991.

CAPASSO, F.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; DI CARLO, G.; IZZO, A.A.; PINTO, L.; MASCOLO, N.; CASTALDO, S.; LONGO, R. Aloe and its therapeutic use. **Phytother. Res.** v.12, p.124-127, 1998.

CARREL, A. The treatment of wounds. **J.A.M.A.** 55:2148, 1910.

CARVALHO, P.T.C; SIQUEIRA, J.F.R.; FERREIRA, J.V.L.; SILVA, I.S. Análise das fibras colágenas através da morfometria computadorizada em feridas cutâneas de ratos submetidos à irradiação do laser HeNe. **Fisioter. Bras.**, v. 4, n.4, p. 253-8, 2003.

CASTELLANO, J.J.; SHAFII, S.M.; KO, F.; DONATE, G.; WRIGTH, T.E.; MANNARI, R.J. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. **Int. Wound J.**, v.4, n.2, p.114-22, 2007.

CHITHRA, P.; SAJITHLAL, G.B.; CHANDRAKASAN, G. Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. **J. Ethnopharmacol.**, v. 59, n. 3, p. 195-201, 1998.

CHITHRA, P.; SAJITHLAL, G.B. et al. Influence of aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. **Mol. Cell. Biochem.** v.18, n.1/2, p.1-6, 1998.

CHOI, S.; CHUNG, M. A review on the relationship between *Aloe vera* components and their biologic effects. **Semin. Integr. Med.**, v.1, p.53-62, 2003.

CHOI, S.W.; SON, B.W.; SON, Y.S.; PARK, Y.I.; LEE, S.K.; CHUNG, M.H. The wound-healing effect of a glycoprotein Fraction Isolated from *Aloe vera*. **Br. J.Dermatol.** p. 535-45, 2001.

CLARK, R.A.F. Wound repair. In: KUMAR, V.; ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S. **Pathologic Basis of Disease**. 7 ed. New York, Ed. Saunders, 2005, 112p.

CLARK, R.A.F. Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations I. **JAAD**, v. 13, p. 701-725, 1985.

COELHO, J.M.; ANTONIOLLI, A.B.; SILVA, D.N.; CARVALHO, T.M.M.B.; PONTES, E.R.J.C.; ODASHIRO, A.N. O efeito da Sulfadiazina de prata extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.37, n.1, p.45-51, 2010.

CRAIG, P.; HURREN, N.M.; HERNDON, D.; BORSHEIM, E. Whole body and skeletal muscle protein turnover in recovery from burns. **Int. J. Burn Trauma**, v. 3, n.1, p. 9-17, 2013.

CRISÓSTOMO, MR; SERRA, NC; GOMES, DR. Epidemiologia das queimaduras. In: MACIEL, E; SERRA, MCE. eds. **Tratado de queimaduras**. 1 ed. São Paulo:Atheneu, 2004. p.31-5.

CUTTLE, L.; KEMPF, M.; KRAVCHUK, O.; GEORGE, N.; PEI-YUN L.; HONG-EN, C.; MILL, J.; XUE-QING, W.; KIMBLE, R.M. The efficacy of Aloe vera, tea tree oil and saliva as first aid treatment for partial thickness burn injuries. **Burns**. v.3, n.4, p.1176-1182, 2008.

DAVIS, R.H. ***Aloe vera: a scientific approach***. New Yourk: Vantage Press, 1997.

DAVIS, R.H.; PARKER, W.L.; SAMPSON, R.T.; MURDOCH, D.P. Isolation of a stimulatory system in an aloe extract. **J. Am. Pediatr. Med. Assoc.** v.81, p. 473-478, 1991.

DAVIS, R.H.; LEITNER, M.G.; RUSSO, J.M.; BYRNE, M.E. Wound healing, oral and topical activity of *Aloe vera*. **J. Am. Med. Podiatr. Med. Assoc.**, v. 31, n. 4, p. 1136-1144, 1989.

DEALEY, C. Case study methodology in tissue viability. Part 2: A study to determinate the levels of knowledge of nurses providing care for patients with leg ulcers in an acute hospital setting. **J.Tissue Viability**, v.11, b.1, p.28-34, 2001.

DEITH, EA. Results of a multicenter outpatient burn study on the safety and efficacy of Dimac-SSD, a new delivery system for silver sulfadiazine. **J. Trauma**, v. 29, n.4, p.430-47, 1989.

DEMIDOVA, T.N.; GAD, F.; ZAHRA, T. et al. Monitoring photodynamic therapy of localized infections by bioluminescence imaging of genetically engineered bacteria. **J. Photochem. Photobiol. B.**, v.81, n.1,p.25, 2005.

DUANSAK, D.; SOMBOONWRONG, J.; PATUMRAJ, S. Effects os *Aloe vera* on leukocyte adhesionand TNF-alpha ando IL-6 levelsin burnwounded rats. **Clin. Hemorheol Microcire**, v.29. p.239-246, 2003.

EPSTEIN, N.; McGUINNESS, J.; PERSAUD-ROBERTS, S. et al. How to reduce hospital-acquired pressure ulcers on a neuroscience unit with a skin and wound assessment team. **Surgical Neurology International**, v.3, n.1, p.138, 2012.

ESHUN, K.; He, Q. *Aloe vera*: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries:a review. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, v.44, n.2, p.91-6, 2004.

FERREIRA, E.; LUCAS, R.; ROSSI, L.A.; ANDRADE, D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 37, n.1, p. 44-51, 2003.

FERREIRA, E.; LUCAS, R.; ROSSI, L.A.; ANDRADE, D. Curativo do paciente queimado: uma revisão da literatura. **Rev. Esc. Enferm. USP.**, v.37, n. 1, p.44-51, 2003 apud MONETTA, L. A importância da atuação científica do enfermeiro na execução dos curativos feitos com papaína. *Rev. Paul. Enferm.*,v.9, n.3, p.83-7, 1990.

FIELD, F.K.; KERSTEIN, M.D. **Overview of wound healing in a moist environment.** **Am. J. Surg.** v.167, n.1 A, p.2S-6S, 1994.

FOLKMAN, J.; SHING, Y. Angiogenesis. **J. Biol. Chem.** v. 267, n.16, p. 10931-4, 1992.

GARCIA, M.; LLAMES, S.; Garcia, E. et al. In vivo assessment of acute UVB responses in normal and Xeroderma Pigmentosum (XP-C) skin-humanized mouse models. **Am. J. Physiol.**, v. 177, n.2, p.865–72, 2010.

GIMENES, GA; ALFERES, FC; DORSA, PP; BARROS, ACP; GONELLA, HA. Estudo epidemiológico de pacientes internados no Centro de Tratamento de Queimados do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 8, n.1, p. 14-7, 2009.

GIRALDI, M., HANAZAKI, N. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, v.24, n.2, p.395-406, 2010, apud LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas Mediciniais no Brasil: nativas**, 2 ed. Nova Odessa, Instituto Plantarum, 2008

GIRALDI, M., HANAZAKI, N. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, v.24, n.2, p.395-406, 2010, apud BALICK, M.J., COX, P.A. *Plants, people and culture*. 1 ed. New York: Scientific American Library, 1997.

GODIN, B.; TOUITOU, E. Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v.59, n.11, p.1152–61, 2007.

GOMES, R.D.; SERRA, M.C.V.F; PELLON, M.A. **Queimaduras**. Rio de Janeiro: Revinter, 1995.

GONÇALVES, A.C.C.M.L. **Suporte nutricional no doente crítico do hospital do Divino Espírito Santo**, EPE [Tese de Licenciatura], Universidade do Porto. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Porto, 2010. p.53.

GONELLA, H.A.; QUEVEDO, F.; GARBOSSA, L.C.D. Ação Bacteriana nas primeiras 24 horas das queimaduras. **Rev. Bras. Queimaduras**, v.13, n. 2, p. 99-102,2014.

GOTTRUP, F.; AGREN, M.S.; KARLSMARK, T. Models for use in wound healing research: a survey focusing on *in vitro* and *in vivo* adult soft tissue. **Wound Repair Regen.**, v. 8, n.2, p.83–96, 2000.

GRAGNANI, A.; GONÇALVES, M.L.; FERIANI, G.; FERREIRA, L.M. Análise microbiológica em queimaduras. **Rev. Soc. Brasil Cir. Plást.**, v. 20, n.4, p. 237-40, 2005.

GUIDUGLI-NETO, J. The effect of roentgen radiation on the capillary sprontsonal superficial loops of granulation tissue II: ultrastructural aspects. **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**, v. 6, p. 66-71, 1992

GUIRRO, E.C.; GUIRRO, R.R. **Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos e patologias**. 3ed. São Paulo: Manole, 2002.

HAJHASHEMI, V.; GHANNADI, A.; HEIDARI, A.H. Anti-inflammatory and wound healing activities of *Aloe littoralis* in rats. **Res. Pharm. Sci.**, v. 7, n.2, p.73-78, 2012.

HAMILTON, A.C. Medicinal plants, conservation and livelihoods. **Biodiversity and Conservation**, v.13, p.1477-1517, 2004.

HAMMAN, J.H. Composition and Applications of *Aloe vera* Leaf Gel. **Molecules**: open access journal Aug., v.13, n.8, p.1599-1616, 2008.

HEDENTAL, B.E. Whole leaf *Aloe vera* – Almost a panacea. **Health Consciousness**, v. 13, n.1, p.14-17, 2000.

HEGGERS, J.P.; KUCUKCELEBI, A.; STABENAU, J.;KO, F. BROEMELING, L.D.; ROBSON, M.C; WINTERS, W.D. Wound healing effects of *Aloe* gel and other topical antibacterial agents on rat skin. **Phytother. Res.**, v.9, p.445-457, 1995.

HELVIG, E.I. Managing thermal injuries within WOCN practice. **Wound Ostomy Continence Nurs.**, v.29, n. 2, p.76–82, 2002.

HERMANS, M.H. Results of an internet survey on the treatment of partial thickness burns, full thickness burns, and donor sites. **J. Burn Care Res.** v.28, n.6, p.835-47, 2007.

HERNDON, D.N.; NGUYEN, T.T.; WOLFE, R.R.; MAGGI, S.P.; BIOLO, G.; MULLER, M.; BARROW, R.E. Lipolysis in burned patients is stimulated by the beta-2 receptor for catecholamines. **Arch Surg.**, v.129, p.1301-4, 1994.

HERNDON, D.N.; TOMPKINS, R.G. Support of the metabolic response to burn injury. **Lancet**, v. 363, p. 1895-902, 2004.

HOSSEINIMEHR, SJ; KHORASANI, G; AZADBAKHT, M; ZAMANI, P; GHASEMI, M; AHMADI, A. Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats. **Acta Dermatovenerol. Croat.**, v.18, n.1, p.2-7, 2010.

HUDACK, C., GALLO, B.M. Plano de prescrição de enfermagem. O paciente com queimaduras: fase de reabilitação. In: Hudak CM, Gallo BM, Benz JJ, eds. **Cuidados intensivos de enfermagem: uma abordagem holística**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1997.

IRSHAD, S; BUTT, M; YOUNUS, H. In-Vitro antibacterial activity of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*). **Intl. R.J.of Pharmaceuticals**, v.1, n. 2, p.59-64, 2011.

JASKILLE, A.D.; JENG, J.C.; SOKOLICH, J.C.; LUNSFORD, P.; JORDAN, M.H. Repetitive ischemia-reperfusion injury: a plausible mechanism for documented clinical burn-depth progression after thermal injury. **J. Burn Care Res.**, v. 28, n.1, p.13-20, 2007.

JONES, S.A.; BOWLER, P.G.; WALKER, M.; PARSONS, D. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber dressing. **Wound Repair Regen.** v. 12. n.3, p.288-94, 2004.

KAUFMAN, T.; KALDERON, N; ULLANN, Y.; BERGER, J. *Aloe vera* gel kindered wound healing of experimental second-degree burns: a quantitative controlled study. **J. Burn Care Rehabil.**, v. 9, n.2, p156-159, 1988.

KHORASANI, G,; HOSSEINIMEHR, S.J,; AZADBAKHT, M.; ZAMANI, A; MAHDAVI, M.R. Aloe Versus Silver Sulfadiazine Creams for Second-Degree Burns: A Randomized Controlled Study. **Surg. Today**, v.39, p. 587–591, 2009.

KHUNDAR, R.; MALIC, C; BURGE, T. Use of Acticoat dressings in burns: what is the evidence? **Burns**, v. 36, n. 6, p.751-8, 2010.

KLASEN, H,J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. **Burns**, v.26, n.2, p.131-8, 2000.

LAWRENCE, W.T.; DIEGELMANN, R.F. Growth factors in wound healing. **Clinics Dermatol.**, v.12, p.157-169, 1994.

LEÃO, C.E.G.; ANDRADE, E.S.; FABRINI, D.S.; OLIVEIRA, R.A; MACHADO, G.L.B.; GONTIJO, L.C. Epidemiologia das queimaduras no estado de Minas Gerais. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v. 26, n.4, p. 573-7, 2011.

LIAPAKIS, I.; ANAGNOSTOULIS, S.; KARAYIANNAKIS, A.; KORKOLIS, D.; LAMBROPOULOU, M.; MATARASSO, A.; SIMOPOULOS, C. Burn wound angiogenesis is increased by exogenously administered recombinant leptina ins rats. **Acta Cir. Bras.**,v. 23, n.2, p.118-124, 2008.

LIMA, J.F.S.; OLIVEIRA, E.A.; ARAÚJO, A.C.R.A.; OLIVEIRA, M.M. Infecção em crianças com queimaduras: revisão da Literatura. **Rev. Bras. Queimaduras I**, v. 3, n. 2, p. 67-75, 2014.

LINO JUNIOR, R.S.; RIBEIRO, P.M.; ANTONELLI, J.M, FALEIROS, A.C..G; TEIXEIRA, V.P.A. Características evolutivas dos *Cysticercus Cellulosae* no encéfalo e no coração humano. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 353, p. 617-22, 2002.

LORENZETTI, L.J.; SALISBURY, R.; BEAL, J.L.; BALDWIN, J.N. Bacteriostatic property of *Aloe vera*. **J. Pharm. Soc.**, v. 53, 1964, p. 1287–90, 1964.

MACEDO, J.L.S.; ROSA, S.C.; MACEDO, K.C.S.; CASTRO, C. Fatores de risco da sepse em pacientes queimados. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 32, n. 4, p. 173-7, 2005.

MAENTHAISONG, R.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; NIRUNTRAPORN, S.; KONGKAEW, C. The efficacy of *Aloe vera* used for burn wound healing: A systematic review. **Burns**, v.3, n. 3, p.713-8, 2007.

MANDELBAUM, S.H.; DI SANTIS, E.P.; MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – parte I. **An. Bras. Dermatol.**: Rio de Janeiro, v. 78, n. p. 393-410, 2003.

MARTIN, P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. **Scienc.**, v. 276. p.75-81, 1997.

MENDONÇA, D.E.O. **Eficácia do laser de baixa intensidade em lesões de queimaduras de 2º grau profundo em ratos Wistar**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Estadual de Goiás – Curso de Fisioterapia, 2010. 73p.

MENDONÇA, F.A.S.; PASSARINI JUNIOR, J.R.; ESQUISATTO, M.A.M.; MENDONÇA, JS; FRANCHINI, C.C.; SANTOS, G.M.T. Efeitos da aplicação de *Aloe vera* (L.) e microcorrente no reparo de lesões cirúrgicas induzidas em ratos Wistar. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 24, n.2, p.150-155, 2009.

MISSOURI BOTANIC GARDEN. *Aloe vera* [monografia na Internet]. St. Louis: **Missouri Botanic Garden**; 2015. Disponível em: www.missouribotanicalgarden.org. Acesso em 28 de junho 2015.

MORAES, JM; MENDONÇA, DEO; LINO JUNIOR, RS; MOURA, VBL; OLIVEIRA, MAP; AFONSO, CL; VINAUD, MC. Anti-inflammatory effect of low-intensity laser on the healing of third-degree burn wounds in rats. **Lasers Med. Sci.**, v. 28, p.1169–1176, 2012.

MOSER, H; PEREIMA, R.R.; PEREIMA, M.J.L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Rev. Bras Queimaduras**, v.12, n. 2, p. 60-7, 2013.

NAGY J.A.; BENJAMIN L.; ZENG H., DVORAL, A.M.; DVORAK, H.F. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. **Angiogenesis**, v.11, n.2, p.109-19, 2008.

NASCIMENTO, L.C. *Aloe vera*. **Arte Méd Ampl.**, v.26, n.1-2, p.38-42, 2006.

NORBURY, W.B.; HERNDON, D.N. Modulation of the hypermetabolic response after burn injury, In: HERNDON, DN. **Total Burn Care**. New York: Saunders Elsevier,

p. 420-33, 2007.

NORBURY, W.B.; HERNDON, D.N.; BRANSKI, L.K.; CHINKES, D.L.; JESCHKE, M.G. Urinary cortisol and catecholamine excretion following burn injury in children. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.93, p.1270-5, 2008.

OLIVEIRA, F.L.; SERRA, M.C.V.F. Infecções em queimaduras: revisão. **Rev. Bras. Queimaduras**, v.10, n.3, p. 96-99, 2001.

OLIVEIRA, ST. Formulações de Confrei (*Symphytum Officinale L.*) na Cicatrização de Feridas Cutâneas de Ratos. **Rev. Fac. Zootec. Vet. Agro.**, v. 01, p. 61-5, 2000.

ORBAN, C; TOMESCU, D. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. **Chirurgia (Bucur)**, v. 108, n.3, p. 385-8, 2013.

ORGILL, D.; DEMLIN, R.H. Current concepts and approaches to wound healing. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.16, n.9, p.899-908,1988.

ORYAN, A.; NAEINI, A.T; NIKAHVAL, B.; GORJIAN, E. Effect of aqueous extract of *Aloe vera* on experimental cutaneous wound healing in rat. **Vet. Arhiv.**,v.80, n.4, p.509-22, 2010.

PALHARIN, L.H.D.C.; FIGUEIREDO NETO, E.; CAMARGO LOPES, M.P.; ASCÊNCIO, F.; BOSQUÊ, G.G. Efeitos Fitoterápicos e Homeopáticos da Babosa. **Revista Científica Eletrônica de Agronomia**, v.14, 2008.

PELIKAN, W. **Healing plants**. Spring Valley: Ed. Mercury, 1997.

PICCOLO, M.T.S.; PICCOLO, N.S.; PICCOLO, M.S. **O processo de cicatrização**. In: SERRA, MC; MACIEL, E. eds. Tratado de Queimaduras. Atheneu, Rio de Janeiro, 2004. pp. 583-94.

PICCOLO, N.S.; SERRA, M.C.V.F.; LEONARDI, D.F.; LIMA JR., E.M.; NOVAES, F.N.; CORREA, M.D.; CUNHA, L.R.; AMARAL, C.E.R; PRESTES, M.A.; CUNHA, S.R.; PICCOLO, M.T. **Queimaduras: Diagnóstico e Tratamento Inicial**. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, 2008.

PINAR, A.V.C.I.; SADAASIVAN, M.; GUPTA, A.; DE MELLO, W.C.M.A.; HUANG, Y.; YIN, R.; RAKKIYAPPAN, C.; KUMAR, R.; OTUFOWORA, A.; NYAME, T.; HAMBLIN, M. Animal models of skin disease for drug. **Discovery Expert Opin Drug Discov.** v. 8, n.3, p. 331–355, 2013.

POLVERINI, P.J. The pathophysiology of angiogenesis. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 6, n.3, p.230-47, 1995.

RAGHOW, R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. **FASEB J.**, v. 8, p. 823–31, 1994.

RAMOS, A.P.; PIMENTEL, L.C. Ação da Babosa no reparo tecidual e cicatrização. **Braz. J. of Health**, v.1, p. 40-48, 2011.

RAZ-PASTEUR, A.; HUSSEIN, K.; FINKELSTEIN, R.; ULLMANN, Y.; EGOZI, D. Blood stream infections (BSI) in severe burn patients-early and late BSI: a 9-year study. **Burns**, v.39, n. 4, p. 636-42. 2013.

REYNOLDS, T.; DWECK, A.C. *Aloe vera* leaf gel: a review update. **J Ethnopharmacol**, v., p.33-37,1999.

RICHELLE M.; SABATIER, M.; STEILING H.; WILLIAMSON, G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. **Br. J .Nutr.** v.96 n.2, p.27-38, 2006.

RIGO C.; ROMA M., MUNIVRANA, I.; VINDIGNI, V.; AZZENA B.; BARBANTE, C. Characterization and evaluation of silver release from four different dressings used in burns care. **Burns**, v.38, n.8, p.1131-42, 2012.

RODRIGUEZ, M.B.; CRUZ, N.I.; SUÁREZ, A.C. Comparative evaluation of aloe vera in the management of burn wounds in guinea pigs. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 81, n.3, p. 386-9, 1988.

SAAD, G.A.; LÉDA, P.H.O.; SÁ, I.M.; SEIXLACK, A.C.C. **Fitoterapia Contemporânea: tradição e ciência na prática clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

SACCU, D.; BOGONI, P.; PROCIDA, G. *Aloe* exudate: characterization by reversed phase HPLC and headspace GC-MS. **J. Agric. Food Chem.**, v.49, n.10, p. 4526-30, 2001.

SEGUNDO, A.S.; BOSCO, A.F.; MAIA, D.; RIBEIRO, R.V; AGUIAR, E.B.H.; ROCATTO, G.E.G.D; CIRILO, A.M.; BUZELLE,, A.S.; SEMENOFF, T.A.D.V. Influência da *Aloe vera* e Própolis na contração de feridas em dorso de ratos. **Periodontia**, v.17, n.1, p.5-10, 2007.

SHAHZAD, M.N.; AHMED, N. Effectiveness of Aloe vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. **J. Pak. Med. Assoc.**, v.63, n.2, p.225-30, 2013.

SEYYED, A.H.; SEYYED, A.M.; SAIED, A. The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds. **BioMed Research International**. v. 2015, Article ID 714216, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/714216>.

SHAW, T.J.; MARTIN, P. Wound repair at a glance. **J. Cell Sci.**, v.122, n.18, p.3209-13, 2009.

SHERWOOD, E.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best practice & Search Clinical anaesthesiology**, v.18, n.3, p. 385-405, 2004.

SIDAARTA, J.; COOK, I.E. Effect of Aloe barbadensis Miller juice on oxidative stress bio markers in aerobic cells usina Artemia franciscana as a model. **Phytoter. Res.**, v. 24, p. 360-4, 2010.

SILVA, G.M.A.; FARIA, G.L.; MACIEL, M.A. Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no Pronto-Socorro de Queimaduras de Goiânia em agosto de 2013. **Rev. Bras. Queimaduras**, v.13, n. 3, p. 173-6, 2014.

SINGER, A.J.; CLARK, R.A. Cutaneous wound healing. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, n.10, p.738-46, 1999.

SCHMIDT, J.M.; GREENSPOON, J.S. *Aloe vera* dermal wound gel is associated with a delay in wound healing. **Obstet. Gynecol.**, v. 78, n.1, p. 115-117, 1991.

SMOOT, E.C.; KUCAN, J.O.; ROTH, A.; MODY, N.; DEBS, N. In vitro toxicity testing for antibacterials against human keratinocytes. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 87, n. 5, p. 917-24, 1991.

SOBRAL, M.C. **Efeitos do silicone gel no tratamento da cicatriz hipertórfica e do queleide pós-queimadura: uma revisão bibliográfica.** Monografia (Graduação), Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2008, p. 27.

SPERANDIO, FF. **Avaliação da reparação tecidual em excisões realizadas no dorso de ratos submetidas à terapia foto-dinâmica com utilização de corante azul de metileno.** 2009. 139f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia de São Paulo, Universidade de São Paulo, Patologia Bucal, São Paulo, 2009. 139p.

SUBRAHMAYAM, M. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomized study. **Burns**, v. 22, n. 6, p. 491-3, 1996.

SULLIVAN, T.P.; EAGLSTEIN, W.H.; DAVIS, S.C. et al. The pig as a model for human wound healing. **Wound Repair Regen.**, v.9, n.2, p.66–76, 2001.

SURJUSHE, A.; VASANI, R.; SAPLE, D.G. *Aloe vera*: a Short review. **Indian J. Dermatol.** v.53, n.4, p.163–166, 2008.

TARAMESHLOO, M.; NOROUZIAN, M.; ZAREN-DOLAB, S.; DADPAY, M. MOHSENIFAR, J.; GAZOR, R.; Aloe vera gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. **Anat. Cell. Biol.**, v.45,n.3, p.170-177, 2012.

TARTARUNAS, A.C.; MATERA, J.M.; DAGLI, M.L.Z. Estudo clínico e anatomopatológico da cicatrização cutânea no gato doméstico. Utilização do laser de baixa potência GaAs (904nm). **Acta. Cir. Bras.**, v. 13, n.2, p. 86-93, 1998.

THE INTERNATIONAL ALOE SCIENTE COUNCIL. *Aloe vera* [monografia na Internet]. Silver Spring: The International Aloe Science Council; 2012]. Disponível em: www.iasc.org. Acesso em 28 de junho 2015.

TIZARD, I.; BUSBEE, D.; MAXWELL, B.; KEMP, C. Effects of acemannan, a complex carbohydrate, on wound healing in young and aged rats. **Wounds A. Compend. Clin. Res. Pract.**, v.6, n.6, p.201–9, 1994.

TREDGET, E.E.; YU, Y.M. The metabolic effects of thermal injury. **World. J. Surg.**, v. 16, p. 68-79, 1992.

VISUTHIKOSOL, V.; SUKWANARAT, Y.; CHOWCHUEN, B.; SRIURAIARTANA, S.; BOONPUCKNAVIG, V. Effect of aloe vera gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. **J. Med. Assoc. Thai.** v.78, n. 8, p.403-408, 1995.

VOGLER, B.K.; ERNST, E. Aloe vera: a systematic review of its clinical Effectiveness. **British Journal of General Practice**, v.49, p. 823-8, 1999

WANG, X.Q., KRAVCHUK, O.; KIMBLE, R.M. A retrospective review of burn dressings on a porcine burn model. **Burns.** v.36, n.5, p.680-7, 2010.

WARD, R.S.; SAFLE, JR. Topical agents in burn and wound care. **Phys. Ther.**, v. 75, n.6, p.526-38, 1995.

WESTER, R.C., MAIBACH, H.I. Percutaneous absorption in the rhesus monkey compared to man. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v.32, n.2, p.394-8, 1975.

WINTERS, W.; BENAVIDES, R.; CLOUSE, W.J. Effects of Aloe extracts on human normal and tumor cells *in vitro*. **Econ.Bot.**, v. 5, p. 69-75, 1981.

WITTE, M.B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **Surg. Clin. North. Am.**, v. 77, n. 3, p. 509-28, 1997.

WYATT, D.; MCGOWAN, D.N. Comparison of hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second degree burns. **J. Trauma**, v.30, n.7, p. 857-65, 1990.

XU, W.; HONG, S. J.; JIA, S. et al. Application of a partial-thickness human ex vivo skin culture model in cutaneous wound healing study. **Lab Invest.**, v. 92, n.4, p.584–99, 2012.

YU, Y.M.; TOMPKINGS, R.G.; RYAN, C.M.; YOUNG, V.R.J. The impact of severe burn injury on skeletal muscle mitochondrial function. **Parenter. Enteral. Nutr.**, v.23, p. 160-8, 1999.

YOUNG, A.E. The Management of severe burns in Children. **Cure Pediatric**, v. 14, n. 3, p. 2002 -7, 2014.

9 ANEXOS

9.1 Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética no Uso de Animais



FUNDAÇÃO UNIRG
CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIRG
Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA)

PROJETODE PESQUISAENVOLVENDO ANIMAIS

Protocolo:013/2013

Título do Projeto de Pesquisa:Avaliação da atividade cicatrizante dos extratos de Calêndula officinalis L. e Aloe vera L. em queimaduras experimentalmente provocadas em ratos

Pesquisador Responsável: Profa. Msn. Gisela Daleva Costa Guadalupe

Instituição: Centro Universitário UnirG

Data do Parecer: 20/12/2013

PARECER


O Comitê de Ética no Uso de Animais do Centro Universitário UnirG apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da lei Federal 11.794, sendo respeitados os Princípios Éticos da Experimentação Animal do COBEA. Portanto, manifesta-se pela sua **APROVAÇÃO**. Ficando assim **LIBERADO** para o início da pesquisa e sendo **obrigatório a entrega neste CEUA-UNIRG do relatório semestral e de conclusão ao final da pesquisa**. Comunicar por escrito, toda e qualquer modificação no projeto.

Gurupi, 20 de janeiro de 2014.

Bruno Nunes do Vale

Prof. M.Sc. Bruno Nunes do Vale
CPF:925.395.561-91
Coordenador do CEUA-UNIRG
Ato da Reitoria 006/2011

9.2 Anexo 2 – Laudo da sulfadiazina



21112
Certificado de Análise
 Nr. Ctrl. 036397 00-036323 07G0023/3483

SULFADIAZINA DE PRATA MICRONIZADA

C.A.S.: 22199-08-2
D.C.B.: 08118
Seq. 10/11 Página: 1/2
236

Data de Fabricação: 1/7/2012
 Data de Validade: 28/6/2017
 Lote Galena (CIQ): 1209024301
 Ordem Fracionamento (OF): 336338

Lote de Fabricação: FPSSD1207011
 País de Origem: INDIA
 Nota Fiscal: 0156236

Produto encontra-se nos seguintes volumes

1

Dados do Requisitante

Requisitante: GALENA QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA.	CNPJ: 57.442.774/0001-90	Fone: 0800 7714 270
Endereço: RUA PEDRO STANCATO, 860 - CAMPO AMARAIS	Cidade: CAMPINAS/SP	CEP: 13.082-050

Fórmula Molecular: C10H9AgN4O2S
 Classe Terapêutica: Antibacteriano

ARMAZENAMENTO: Armaz. Temp. Ambiente, em recipiente fechado protegido da luz e umidade.
 Produto Fotossensível

Análises/Componentes	Especificações	Incerteza de Medição (U)	Resultados das análises
IDENTIFICAÇÃO			
Infravermelho (0)	Positivo		Positivo
TLC (0)	Positivo		Positivo
Prata (0)	Positivo		Positivo
SOLUBILIDADE			
Clorofórmio (0)	Praticamente insolúvel		Praticamente insolúvel
Éter (0)	Praticamente insolúvel		Praticamente insolúvel
Acetona (0)	Pouco solúvel		Pouco solúvel
Amônia a 30% (0)	Facilmente solúvel		Facilmente solúvel
Álcool (0)	Praticamente insolúvel		Praticamente insolúvel
PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS			
Descrição (0)	Pó cristalino branco a branco-creme, inodoro ou ligeiro odor		Pó cristalino branco-creme, ligeiro odor
Doseamento (0)	98,0% a 102,0% (calculado sobre a base seca)	1,4 %	100,57 %
Perda por dessecação (1)	Não mais que 0,5%	0,17 %	0,4 %
Conteúdo de Prata (0)	29,3% a 30,5%		29,9 %
Pureza Cromatográfica (0)	Conforme		Conforme
Densidade aparente (2)	Informativo		0,4 g/mL
Limite de nitrato (0)	Não mais que 0,1%		< 0,1 %

OBSERVAÇÕES

- Os resultados presentes neste Certificado de Análise, tem seus valores restritos a este lote.
- As análises foram realizadas no Laboratório de Controle da Qualidade Galena.
 Referências: (0) Farmacopéia Americana, 33ª Edição; (1) ; (2) Conforme metodologia interna Galena..
- A incerteza expandida de medição relatada é declarada como a incerteza padrão da medição multiplicada pelo fator de abrangência k.
 Para o ensaio Água por Karl Fisher K= 2,52; pH K=2,37; Ponto de Fusão K=2,65; Perda por Dessecação K=2,10 para os demais testes do escopo K=2 que para uma distribuição normal corresponde a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95%.
 A incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02.



Certificado de Análise
Nr.Ctrl.: 036397.00-036323.07G0023/3483

SULFADIAZINA DE PRATA MICRONIZADA

C.A.S.: 22199-08-2

D.C.B.: 08118

Seq.10/11 Página: 2/2 (Continuação...) **236**

Resultado: (X) Aprovado

Dt.Inicio: 27/09/2012 Dt.Término: 27/09/2012

Lúcia Eli Scareli
Responsável Técnica
CRF-SP: 16148

Renata Timm
Gerente da Qualidade
CRF-SP: 38.000