

## DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE USO TÓPICO COM AÇÃO CICATRIZANTE CONTENDO EXTRATO DE *Pereskia aculeata*

Kellen Nobre de Barros\*

Hudson Efrain Theodoro Guimarães\*\*

Claudenice Francisca Providelo Sartor\*\*\*

Lúcia Elaine Ranieri Cortez\*\*\*\*

Valéria do Amaral\*\*\*\*\*

Daniele Fernanda Felipe \*\*\*\*\*

**RESUMO:** Existem vários fármacos com ação cicatrizante que são derivados de plantas, sendo que a ora-pro-nobis (*Pereskia aculeata*) surge como uma planta promissora para essa finalidade, pois tem sido empregada na medicina popular no abrandamento dos processos inflamatórios e queimaduras. Desenvolver uma pomada contendo extrato de *Pereskia aculeata*, e avaliar sua ação cicatrizante. O extrato de *Pereskia aculeata* foi incorporado nas concentrações de 2% e 5% numa base de pomada. Foi realizado o controle de qualidade da pomada e o estudo de estabilidade preliminar. O estudo da ação cicatrizante da pomada foi realizado em feridas cutâneas de ratos. Os testes de controle de qualidade foram satisfatórios, apresentando consistência e aspecto adequados, cor e odor característicos e pH compatível à pele. Quanto à estabilidade, encontrou-se estável em temperatura ambiente e em 5°C, porém, na temperatura de 40°C a pomada perdeu a consistência. Quanto à ação cicatrizante da pomada em relação à análise macroscópica, o grupo tratado apresentou uma melhor cicatrização em relação ao controle, não mostrando maiores diferenças entre a pomada 2% e 5%. Quanto à microscopia, a pomada indicou uma melhora na cicatrização. A pomada desenvolvida contendo extrato de *Pereskia aculeata*, apresentou resultados satisfatórios, com exceção da temperatura de 40°C. Quanto à análise macro e microscópica das feridas, sugere-se que a pomada proporcionou uma melhora no processo de cicatrização. No entanto, estudos posteriores empregando uma amostragem maior de ratos, mostram-se necessários a fim de comprovar que a pomada contendo o extrato *Pereskia aculeata* realmente apresenta ação cicatrizante.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Pereskia aculeata*; Cicatrizante; Pomada.

## DEVELOPMENT OF FORMULA WITH HEALING ACTIVITY CONTAINING *Pereskia aculeata* EXTRACT FOR TOPIC USE

**ABSTRACT:** Among the several plant-derived drugs with healing activities *Pereskia aculeata* ('ora-pro-nobis' is its popular name in Portuguese) is a highly promising plant since it had been used in folk medicine as a cure in inflammatory processes and burnings. A cream containing *Pereskia aculeata* extract has been developed and its healing activities evaluated. The *Pereskia aculeata* extract has been developed at concentrations 2% and 5% as a cream, and its quality control and preliminary study for stability has been undertaken. The cream's healing activities were analyzed on rats' cutaneous wounds. Quality control tests were satisfactory with regard to consistency and adequate aspects, characteristic color and scent, and skin compatible pH. Although cream was stable at room temperature and at 5°C, consistence was lost at 40°C. With regard to the cream's healing activity undertaken by macroscopic analysis, the treated subjects showed better healing when compared to controls, although no significant differences existed between cream 2% and cream 5%. Under microscopic analysis the cream had a better healing activity. Cream with *Pereskia aculeata* extract was satisfactory except at 40°C. When a macro and microscopic analysis of the wound was taken into consideration, cream provided an improvement in the healing process. However, further studies with a larger number of rats are

required to prove that cream with *Pereskia aculeata* extract actually has healing activity.

**KEYWORDS:** *Pereskia aculeata*; Healing Activity; Cream.

## INTRODUÇÃO

Nos dias de hoje, os fitoterápicos representam uma das alternativas entre diversas fontes de insumos necessários à existência da sociedade, tendo como principal vantagem o fato de ser uma fonte renovável e, em grande parte, controlável pelo ser humano. A descoberta de substâncias ativas, que em estado natural, ou após sofrerem processos de transformação química, possuíam atividade farmacológica, muitas vezes, já confirmadas pelo uso popular e comprovadas cientificamente, passaram a gerar interesse e incentivos institucionais e governamentais (COPETTI; GRIEBELER, 2005). Ao longo da história, as plantas têm servido como reservatório de potenciais novos fármacos. No entanto, até o momento, unicamente uma pequena porção de 270.000 vegetais conhecidos tem sido estudada quanto à atividade terapêutica (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Uma planta que tem se mostrado promissora no campo fitoterapêutico é a espécie *Pereskia aculeata*, popularmente conhecida como ora-pro-nobis, a qual é uma trepadeira arbustiva, pertencente à família Cactaceae. Tal planta tem sido empregada na medicina popular no abrandamento dos processos inflamatórios e na recuperação da pele em casos de queimadura. As folhas de *Pereskias* são usadas popularmente como emoliente, consumidas como fonte alimentar, sem relatos de toxicidade; os frutos como expectorante e antissifilíticos (ROSA; SOUZA, 2003; DUARTE; HAYASHI, 2005, GRONNER; SILVA; MALUF, 1999).

Quanto à fitoquímica das plantas do gênero *Pereskia*, há pouco relato na literatura. Em estudo realizado por Leunberger (1986 apud SIERAKOWSKI et al., 1987), foram encontradas substâncias como betacianina flavonóis, além de betaína, isobetanina e filocactina. A análise da estrutura química dos heteropolissacarídeos mucilaginosos presentes nas folhas de *Pereskia aculeata*, mostra a presença de arabinose, galactose, raminose e ácido galacturânico. Além disso, em extratos das folhas de *Pereskia aculeata*, foi encontrado um biopolímero denominado arabinogalactano, o qual tem importância por ser

comestível e ter propriedades espessantes, além de ter se mostrado como um agente promissor na estimulação imunológica (MERCE et al., 2001; KIM; WATERS; BURKHOLDER, 2002).

Dentre as diversas formas farmacêuticas existentes para veicular ativos cicatrizantes, destacam-se as pomadas, as quais podem ser definidas como preparações semi-sólidas destinadas à aplicação externa na pele ou membranas mucosas (THOMPSON; SILVEIRA, 2006). As bases de pomadas são utilizadas por seus efeitos físicos como protetoras, emolientes ou lubrificantes, ou como veículo para pomadas medicamentosas. Portanto, tais bases são úteis para incorporar ativos cicatrizantes, pois além do ativo auxiliar no processo de cicatrização, a base tem função protetora e emoliente, protegendo o local, o qual geralmente é sensível por estar agredido (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Tendo em vista o crescente interesse da população por tratamentos com fitoterápicos e considerando o potencial terapêutico demonstrado pela planta *Pereskia aculeata*, torna-se importante o desenvolvimento de uma formulação contendo extrato de *Pereskia aculeata*, além de avaliar sua ação cicatrizante, sendo este o objetivo do presente trabalho.

## 1.1 METODOLOGIA

### 1.1.1 Manipulação da Pomada

Para tal, foi preparado por maceração o extrato hidroalcolólico a partir de folhas secas trituradas de *Pereskia aculeata*. Então, o extrato hidroalcolólico obtido foi submetido à evaporação rotativa e liofilização no laboratório de Farmacognosia da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Os materiais utilizados na manipulação da pomada foram balança analítica (Bel Engineering), banho-maria (Logen Scientific), e vidrarias de uso comum em laboratório, como béqueres, gral, pistilo, espátulas, provetas, entre outros. Na formulação da pomada foram utilizadas as seguintes matérias-primas: mistura de álcool cetosteárilico + cetil estearil sulfato de sódio (Lanette N<sup>á</sup> - Pharma Special), lanolina anidra (VOLP indústria e comércio LTDA), vaselina líquida (Pharma Special), propilparabeno (Nipasol<sup>á</sup> - Pharma Special), butilhidroxitolueno (BHT - Pharma Special), metilparabeno (Nipagim<sup>á</sup> - Pharma Special), imidazolidinil uréia (Germall 115 – All Chemistry), polisorbato 20 (Tween 20<sup>á</sup> - Pharma Special) e extrato hidroalcolólico de *Pereskia aculeata*. A pomada foi manipulada seguindo a formulação

demonstrada no quadro 1.

**Quadro 1** Formulação da pomada contendo extrato de *Pereskia aculeata*.

Fase	Componentes	Quantidade
1	Lanette N <sup>a</sup>	15 g
1	Lanolina Anidra	45 g
1	Vaselina Líquida	20 g
1	Propilparabeno	0,15 g
1	BHT	0,1 g
2	Metilparabeno	0,05 g
2	Água Destilada	q.s.p. 100 g
3	Imidazolidinil uréia	0,1 g
4	Extrato hidroalcolólico de <i>Pereskia aculeata</i>	2 g ou 5 g *
4	Polisorbato 20 (Tween 20 <sup>a</sup> )	5 ml

\*extrato hidroalcolólico de *Pereskia aculeata* utilizado nas concentrações de 2% e 5%.

Para o preparo da base da pomada, foram aquecidos separadamente os componentes da fase oleosa (fase 1) e fase aquosa (fase 2) à 75°C. Em seguida, verteu-se a fase aquosa sobre a fase oleosa e agitou-se moderadamente até a completa homogeneização. Após, diminuiu-se a velocidade da agitação para lenta até a mistura alcançar a temperatura de 40°C e adquirir a consistência adequada. Adicionou-se o Germall 115 (fase 3) previamente solubilizado em pequena quantidade de água e homogeneizou-se novamente. O extrato hidroalcolólico de *Pereskia aculeata* foi misturado com Tween 20 para posterior incorporação na base da pomada. A pomada foi acondicionada em bisnaga de alumínio para que o produto permanecesse protegido da luminosidade e não sofresse degradação.

## 1.2 CONTROLE DE QUALIDADE DA POMADA E ESTUDO DE ESTABILIDADE DA POMADA

Foi realizado o controle de qualidade da pomada desenvolvida avaliando-se os itens aspecto, consistência e cor, os quais foram analisados visualmente, além do odor e pH, o qual foi avaliado através de fita indicadora Merck<sup>®</sup> escala 0-14. Além disso, foi realizado o estudo de estabilidade preliminar, no qual as amostras do produto foram armazenadas em estufa (40°C), na geladeira (5°C) e em temperatura ambiente durante 75 dias, sendo avaliadas nos tempos zero, 24 horas e após 7, 15, 30, 45, 60 e 75 dias, quanto aos mesmos itens que foram verificados no controle de qualidade.

## 1.3 ESTUDO DA AÇÃO CICATRIZANTE

Este projeto está inserido e previsto no projeto de pesqui-

sa docente "Avaliação farmacológica do extrato bruto obtido de *Pereskia aculeata*", aprovado pelo COBAC (Comitê de Bioética Animal do Centro Universitário de Maringá - CESUMAR) sob o número de processo 045/2008.

### 1.3.1 Amostra

Foram utilizados 21 ratos da linhagem Wistar, machos, adultos, com peso variando entre 198 a 255 gramas no início do experimento, procedentes do Biotério da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente, em três grupos, sendo dois grupos de 9 animais e outro grupo de 3 animais: Grupo P2% (Pomada contendo extrato de *Pereskia* a 2%) (n=9) e Grupo P5% (Pomada contendo extrato de *Pereskia* a 5%) (n=9) e Grupo PC (Pomada Controle – sem extrato de *Pereskia*) (n=3). Os grupos foram, por sua vez divididos aleatoriamente em três subgrupos de acordo com o período de observação (7, 14 e 21 dias de pós-operatório), com 3 animais para o Grupo P2% e P5% e 1 animal para o Grupo PC em cada subgrupo.

### 1.3.2 Anestesia e ato operatório

Os ratos foram anestesiados intraperitonealmente com Tio-nembutal (Francotar<sup>®</sup>) na concentração de 20 mg/ml na dose de 50 mg/Kg. Após foram identificados com caneta para retro projetor na cauda, em sua porção superior. Depois de anestesiados, os animais foram posicionados em decúbito ventral e foram imobilizados em prancha de madeira e submetidos à epilação por tração manual na região dorsocostalis em área 6 cm x 4 cm. Para a demarcação da pele a ser retirada, utilizou-se um paquímetro digital (Messen<sup>®</sup>). Com este instrumento, foi excisado fragmento cutâneo de 2 cm de diâmetro, no centro da área epilada, até a exposição da fáscia muscular dorsal.

### 1.3.3 Pós-operatório

Logo após o ato operatório, os animais foram recondicionados nas caixas específicas, divididos de acordo com os seus respectivos grupos. Após foi realizada a primeira aplicação tópica das pomadas, preenchendo a área total da ferida com uma camada espessa de pomada, aplicada com auxílio de um Swab.

No Grupo P2% foi realizada a aplicação tópica da pomada com extrato de *Pereskia* a 2%; no Grupo P5% também foi rea-

lizada a aplicação tópica da pomada com extrato de *Pereskia* a 5%; e no Grupo PC foi realizada a aplicação tópica da pomada sem extrato de *Pereskia*.

No 7º, 14º e 21º dia foi feita a avaliação macroscópica da ferida operatória, observando-se a presença ou ausência de crostas e exsudato. Os dados avaliados foram anotados em ficha própria, individual para cada rato.

### 1.3.4 Morte dos animais e coleta dos dados

Foram sacrificados 3 animais do Grupo P2%, 3 animais do Grupo P5% e 1 animal do Grupo PC no 7º dia através de dose inalatória letal de éter etílico, realizando-se o mesmo procedimento no 14º e 21º dia. Em seguida foram fixados à mesa cirúrgica para a avaliação macroscópica, coleta de dados morfológicos e do espécime cirúrgico.

As feridas operatórias foram examinadas macroscopicamente para verificação de crostas, exsudatos e verificação do tamanho da ferida residual.

A ferida foi excisada com margem de 1 cm de pele íntegra em torno da lesão, em profundidade até a fáscia muscular. Cada peça foi identificada individualmente, fixada em uma cartolina e colocada em solução de formalina a 10% para em seguida ser encaminhada ao patologista que realizou a confecção das lâminas e fez a análise histológica das amostras, onde os critérios histológicos incluíram: polimorfonucleares, proliferação fibroblástica e reepitelização da ferida.

Os dados foram descritos e analisados de forma semi-quantitativa e qualitativa.

## 2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.1 MANIPULAÇÃO DA POMADA

Quando se trabalha com o extrato de uma planta com o objetivo de incorporá-lo a uma formulação, o primeiro passo é colocá-lo em uma formulação compatível com seus constituintes, para que dessa forma, o produto final, além de ter uma boa aparência e atrair o consumidor, possua também estabilidade e que consiga auxiliar, se possível, na ação do extrato e assim obter um produto completo.

Pensando nisso, dentre as diversas formas farmacêuticas existentes para veicular ativos cicatrizantes, foi escolhida uma pomada, que contém matérias-primas com as seguintes ações: Lanette N é uma cera auto-emulsionante; lanolina anidra é emoliente e doador de consistência; vaselina líquida é emoliente;

propilparabeno é um conservante da fase oleosa; BHT é antioxidante; metilparabeno é um conservante da fase aquosa; água destilada é o veículo; Germall 115 é conservante; extrato hidroalcoólico de *Pereskia aculeata* é o princípio ativo e o Tween 20<sup>a</sup>, apresenta ação tensoativa e emoliente (THOMPSON; SILVEIRA, 2006; BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

As bases de pomadas são utilizadas por suas propriedades físicas, como emolientes, protetoras e oclusivas. São utilizadas também por serem veículos anidrosos, ou seja, não contêm grande quantidade de água e possuem altas concentrações de ceras e outros espessantes gordurosos, o que leva a formação de um filme espesso sobre a pele, protegendo a mesma de agentes externos agressivos, como sujidades (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007; SANTOS; VIANNA; GAMBA, 2007).

Em geral, as pomadas proporcionam uma boa hidratação da pele e subsequentemente aumentam a penetração cutânea de princípios ativos veiculados nas pomadas. Assim sendo, essas bases são úteis para incorporar ativos cicatrizantes, pois seu uso pode auxiliar na ação do ativo cicatrizante. Além disso, a base possui função protetora e emoliente, protegendo o local, o qual normalmente é sensível por estar agredido; e ainda, por proporcionar uma maior hidratação da pele, facilita a absorção do ativo. E por fim, a matéria-prima lanolina, presente na base da pomada, por ser de origem animal, auxilia na penetração do ativo na pele (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

### 2.2 CONTROLE DE QUALIDADE DA POMADA E ESTUDO DE ESTABILIDADE DA POMADA

Controle de qualidade é um conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias primas e do produto acabado, com as especificações estabelecidas (BRASIL, 2007).

Dessa forma, a pomada desenvolvida com o extrato hidroalcoólico das folhas de *Pereskia aculeata* foi submetida aos testes de controle de qualidade, os quais mostraram resultados satisfatórios, uma vez que a pomada apresentou consistência e aspecto adequados, cor e odor característicos do extrato e pH compatível com a pele, ou seja, apresentando um valor igual a 6, que é um pH levemente ácido. Os elementos solúveis em água (substâncias minerais e orgânicas) que se encontram na película cutânea de superfície da pele são responsáveis por sua acidez. Já a manutenção do pH ácido se dá por meio de aminoácidos presentes (BARATA, 2003; PEYREFITTE et al., 1998).

Durante o desenvolvimento de novas formulações, torna-se imprescindível a realização de testes de estabilidade. Estes

testes devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. Um dos testes de estabilidade é o teste chamado de estabilidade preliminar, que tem como objetivo auxiliar e orientar a escolha das formulações. Para isso, empregam-se condições extremas de temperaturas com o objetivo de acelerar possíveis reações entre os componentes da formulação e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada produto (BRASIL, 2004).

Quanto ao estudo de estabilidade preliminar, cujos resultados estão demonstrados na tabela 1 e tabela 2, após o tempo de 75 dias o produto mostrou-se estável na temperatura ambiente e à 5°C, pois suas características iniciais, que são aspecto e consistência adequados, cor e odor característicos e pH igual a 6, foram mantidas. Isto mostra uma provável compatibilidade entre as matérias-primas empregadas. No entanto, na temperatura de 40°C, a pomada apresentou perda de consistência, porém os demais itens permaneceram adequados.

**Tabela 1** Resultado da estabilidade preliminar da pomada contendo 2% do extrato de *Pereskia aculeata*.

Tempo	Temperatura	Aspecto	Cor	Odor	Consistência	pH
0h	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
24h	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
7 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
15 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
30 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
45 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
60 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
75 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0

Legenda: Ad: Adequado; Carac: Característico; Inad: Inadequado

A temperatura é um fator relevante na instabilidade de emulsões e pomadas, pois, quando há um aumento na temperatura, quebram-se as pontes de hidrogênio e os tensoativos perdem

suas propriedades hidrofílicas, levando a instabilidade. Assim, as pomadas devem ser armazenadas em locais frescos para evitar a separação do produto por calor (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007; SINGH; CHAVES, 2006).

Dessa forma, as informações obtidas no estudo de estabilidade são particularmente importantes para os produtos, pois quando estocados podem fornecer sinais de desestabilização como, por exemplo, separação das fases, inativação de substâncias ativas e ineficácia do produto (BABY et al., 2008; SINGH; CHAVES, 2006).

**Tabela 2** Resultado da estabilidade preliminar da pomada contendo 5% do extrato de *Pereskia aculeata*.

Tempo	Temperatura	Aspecto	Cor	Odor	Consistência	pH
0h	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
24h	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
7 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
15 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
30 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
45 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
60 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0
75 dias	5°C	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	Ambiente	Ad	Carac	Carac	Ad	6,0
	40°C	Ad	Carac	Carac	Inad	6,0

Legenda: Ad: Adequado; Carac: Característico; Inad: Inadequado

## 2.3 ESTUDO DA AÇÃO CICATRIZANTE

### 2.3.1 Análise Macroscópica

O ato operatório de todos os animais transcorreu sem complicações. Não houve óbitos. Todos os ratos apresentaram boa recuperação da anestesia. As avaliações clínicas diárias mostraram adequada recuperação, com manutenção do estado geral, presença de atividade física e disposição para alimentar-se no Grupo Pomada Controle e Grupos Pomada *Pereskia*.

A pele de rato apresenta diferença importante em relação à humana que é a ausência de um limite definido entre derme papilar e derme reticular. Apesar dos achados histológicos diferentes da pele humana (a derme do rato é mais espessa e não apresenta tecido gorduroso subcutâneo nem tela muscular subcutânea), os vasos sanguíneos responsáveis pela irrigação cutânea são subdérmicos em ambos e apresentam as mesmas

alterações de perfusão de macro e microvascularização (SANTOS et al., 2006). Por esse motivo, pode-se realizar um estudo onde se observa a cicatrização na pele de um rato, e compará-la com a pele de um humano.

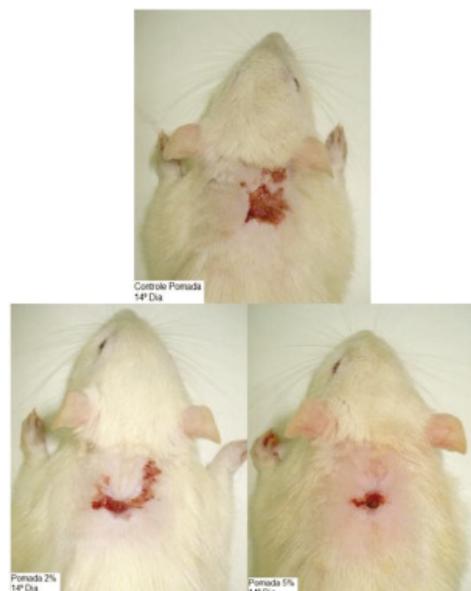
Dessa forma, no primeiro período de observação, ou seja, no 7º dia de pós-operatório, houve formação de crosta ligeiramente mais exuberante no Grupo Pomada 5% (P5%) do que no Grupo Pomada Controle e o Grupo Pomada 2% (P2%). No Grupo P2% havia formação de crosta e pouco exsudato, enquanto que no controle havia também formação de crosta, porém havia mais exsudato quando comparado ao Grupo P2% e o Grupo P5%. Isso representa que, no Grupo PC, há uma cicatrização mais lenta quando comparado aos Grupos P2% e P5%, como pode ser observado na figura 1.

A partir do 7º até o 14º dia continua a evolução da crosta em todos os animais, porém, no Grupo PC há uma crosta mais exuberante. Além disso, somente no Grupo PC ainda há exsudato, enquanto que nos Grupos P2% e P5% não há mais formação do mesmo. Já, comparando-se o Grupo P2% com o Grupo P5%, observa-se uma crosta menos exuberante no Grupo P5%, mostrando que, macroscopicamente, neste grupo há uma melhor cicatrização, como pode ser observado na figura 2.

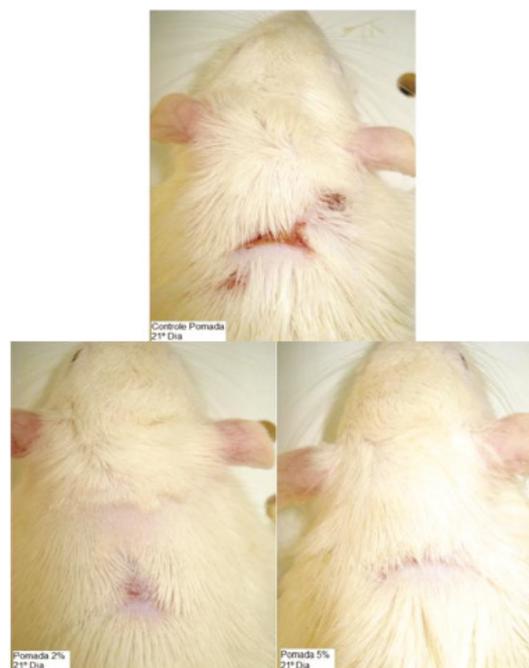
No 21º dia, observou-se, no Grupo PC que ainda há crosta, porém não havendo mais exsudato e apresentando uma área da ferida maior quando comparada com a área das feridas dos Grupos P2% e P5%, mostrando que houve uma melhor cicatrização dos Grupos P2% e P5% em relação ao Grupo PC, porém havendo pouca diferença entre os Grupos P2% e P5%, como pode ser observado na figura 3.



**Figura 1** Fotos dos animais do Grupo controle e dos Grupos Pomadas 2% e 5% mostrando as lesões cutâneas no 7º dias do pós-operatório.



**Figura 2** Fotos dos animais do Grupo controle e dos Grupos Pomadas 2% e 5% mostrando as lesões cutâneas no 14º dias do pós-operatório.



**Figura 3** Fotos dos animais do Grupo controle e dos Grupos Pomadas 2% e 5% mostrando as lesões cutâneas no 21º dias do pós-operatório.

### 2.3.2 Análise Microscópica

O processo de reparação tecidual apresenta várias fases com características próprias que se desenvolvem concomitantemente. Dessa forma, após a retirada do fragmento de pele, o local é preenchido inicialmente por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida (GARROS

et al., 2006).

Após esse evento, a próxima fase da reparação é chamada de inflamatória e é vital para o processo de reparação. Sem inflamação não há reparação. Ela caracteriza-se pela presença de exsudato inflamatório, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócito, principalmente neutrófilos e monócitos seguida da presença de macrófagos (GARROS et al., 2006; SANTOS et al., 2006).

O quadro 2 mostra os resultados da avaliação de polimorfonucleares observados na fase de reparação tecidual. Assim, em relação à avaliação de polimorfonucleares, no 7º e 14º dia, não houve grandes diferenças entre o Grupo PC e os Grupos P2% e P5%. No 21º dia, o Grupo PC apresentou uma intensa quantidade de polimorfonucleares, enquanto que o Grupo P2% não apresentou essas células, e o Grupo P5%, dos três animais avaliados, um animal não apresentou polimorfonucleares, outro animal apresentou uma quantidade moderada do mesmo, e o terceiro animal não pode ser avaliado devido o corte tecidual ter ficado incompleto. Esses resultados sugerem que a pomada contendo extrato de *Pereskia aculeata* pode acelerar o desaparecimento de polimorfonucleares.

**Quadro 2** Avaliação de polimorfonucleares observados na fase de reparação tecidual.

	7º Dia			14º Dia			21º Dia		
	PC	P 2%	P 5%	PC	P 2%	P 5%	PC	P 2%	P 5%
Ausente	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Discreta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderada	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Acentuada	1	3	3	1	3	2	1	0	0
Total	1	3	3	1	3	3	1	3	2*

\* OBS.: Não foi possível determinar (corte tecidual incompleto)

Segue-se então a fase proliferativa ou de fibroplasia, onde o maior número de fibroblastos caracteriza um processo cicatricial menos maduro e menos constituído. A densidade dos fibroblastos alcança o máximo entre 7 e 14 dias após a injúria, sob a influência de potentes fatores de crescimento da ferida. A proliferação endotelial, processo fundamental no mecanismo de cicatrização, depende da presença de macrófagos, que promovem a neo-angiogênese devido às suas interações com prostaglandinas e tromboxanes. Em resposta aos capilares rompidos,

originam-se brotos de capilares que proliferam rapidamente, formando cordões sólidos, entremeando-se com os fibroblastos, que se canalizam permitindo o fluxo sanguíneo. O conjuntivo recém-formado, intensamente vascularizado, constitui o tecido de granulação, o qual é formado por fibroblastos e proliferação vascular (GARROS et al., 2006; RIBEIRO et al., 2008).

No 7º dia, o tecido de granulação foi encontrado em todos os grupos estudados, não mostrando diferença entre os grupos, como pode ser observado no quadro 3, que mostra a intensidade da proliferação fibroblástica na fase de reparação tecidual. No 14º dia o tecido de granulação estava mais rico em fibroblastos em relação ao Grupo PC, pois este apresentou quantidade intensa de fibroblastos, enquanto que os Grupos P2% e P5% apresentaram quantidade moderada dos mesmos, sugerindo então, que a pomada, no 14º dia, acelerou uma diminuição do tecido de granulação. Já no 21º não houve diferenças entre os grupos em relação à proliferação fibroblástica, já que todos apresentaram quantidade moderada de fibroblastos.

**Quadro 3** Intensidade da proliferação fibroblástica observada na fase de reparação tecidual.

	7º Dia			14º Dia			21º Dia		
	PC	P 2%	P 5%	PC	P 2%	P 5%	PC	P 2%	P 5%
Ausente	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discreta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderada	0	0	0	0	3	3	1	3	3
Acentuada	1	3	3	1	0	0	0	0	0
Total	1	3	3	1	3	3	1	3	3

Garros e colaboradores (2006) relataram que uma das características da última fase do processo de reparação tecidual (fase de maturação) é a regressão endotelial. Observou-se fenômeno semelhante no presente estudo para os Grupos P5% e P2%. Nesta fase ocorre a epitelização da lesão, que é controlada por complexo glicoprotéico denominado chalona, e que estimula a atividade mitótica epitelial. Como pode ser observado no quadro 4, que mostra a intensidade da reepitelização observada na fase de reparação tecidual, nas observações morfológicas deste estudo, não se encontrou reepitelização no 7º dia do pós-operatório em nenhum dos grupos, enquanto que no 14º dia o Grupo PC não apresentou reepitelização, já os Grupos P2% e P5% apresentaram reepitelização (discreta para todos os animais do Grupo P2%; moderada para dois dos animais e discreta para um animal do Grupo P5%). No 21º dia o animal do Grupo PC continuou não apresentando reepitelização, enquanto que o Grupo P2% apresentou reepitelização acentuada para todos os animais. Já o Grupo P5% apresentou reepitelização moderada

para um animal e acentuada para outro, enquanto que um não pôde ser avaliado devido o corte tecidual ter ficado incompleto. Assim, observamos uma tendência de reepitelização para os Grupos P5% e P2% em relação ao Grupo PC, sobretudo no 14º e 21º dias, porém sem maiores diferenças entre os Grupos P2% e P5%.

**Quadro 4** Intensidade da reepitelização observada na fase de reparação tecidual.

	7º Dia			14º Dia			21º Dia		
	PC	P 2%	P 5%	PC	P 2%	P 5%	PC	P 2%	P 5%
Ausente	1	3	3	1	0	0	1	0	0
Discreta	0	0	0	0	3	1	0	0	0
Moderada	0	0	0	0	0	2	0	0	1
Acentuada	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Total	1	3	3	1	3	3	1	3	2*

\* OBS.: Não foi possível determinar (corte tecidual incompleto)

### 3 conclusão

A pomada desenvolvida contendo o extrato de *Pereskia aculeata*, apresentou resultados satisfatórios, já que os parâmetros de qualidade e estabilidade se mostram adequados, com exceção da temperatura de 40°C. Em relação à análise macro e microscópica das feridas cutâneas dos ratos, a pomada aparentemente proporcionou uma melhora no processo de cicatrização, não mostrando diferenças entre a pomada a 2% e a pomada a 5%. No entanto, estudos posteriores empregando uma amostragem maior de ratos mostram-se necessários a fim de comprovar que a pomada contendo o extrato *Pereskia aculeata* realmente apresenta ação cicatrizante.

### REFERÊNCIAS

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2007.

BABY, A. R. et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 233-248, jun. 2008.

BARATA, E. A. F. **A cosmetologia: princípios básicos**. São Paulo, SP: Tecnopress, 2003.

BATISTUZZO, J. A. O.; ETO, Y.; ITAYA, M. **Formulário médico-farmacêutico**. 3. ed. São Paulo, SP: Pharmabooks, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, DF: ANVISA, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, 08 outubro 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, 2007.

COPETTI, F. B.; GRIEBELER, S. A. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos fitoterápicos. **Pharmacia Brasileira**, v. 17, n. 7/9, p. 60-63, 2005.

DUARTE, M. R.; HAYASHI S. S. Estudo anatômico de folha e caule de *Pereskia aculeata* Mill.(Cactaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 103-109, abr./jun. 2005.

GARROS, I. C. et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 21, supl. 2, p. 55-66, 2006.

GRONNER, A.; SILVA, V. D.; MALUF, W. R. Ora-Pro-Nobis (*Pereskia aculeata*) - a carne de pobre. **Boletim Técnico de Hortaliças**. n. 37, nov. 1999.

KIM, L. S.; WATERS, R. F.; BURKHOLDER, P. M. Immunological activity of larch arabinogalactan and echinaceae: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial – Larch and Echinacea Original Research. **Altern. Med. Rev.**, v. 7, n. 2, p. 138-149, 2002.

MERCE, A. L et al. Complexes of arabinogalactan of *Pereskia aculeata* and Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, and Ni<sup>2+</sup>. **Bioresour Technol**, v. 76 n. 1, p. 29-37, jan. 2001.

PEYREFITTE, G. et al. **Cosmetologia, biologia geral, biologia da pele**. São Paulo, SP: Andrej, 1998.

RIBEIRO, F. A. Q. et al. Avaliação da cicatrização de feridas

em dorso de ratos tratados com mitomicina C tópica e posterior reforço com injetável. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 74, n. 3, p. 328-330, jun. 2008.

ROSA, S. M.; SOUZA, L. A. Morfo-anatomia do fruto (hipanto, pericarpo e semente) em desenvolvimento de *Pereskia aculeata* Miller (Cactaceae). **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v. 25, n. 2, p. 415-428, 2003.

SANTOS, M. F. S. et al. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v. 21, n. 3, p. 1-6, 2006.

SANTOS, M. J.; VIANNA, L. A. C.; GAMBA, M. A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 199-204, jun. 2007.

SIERAKOWSKI, M. R. et al. Some structure features of a heteropolysaccharide from the leaves of the cactus *Pereskia aculeata*. **Phytochemistry**, v. 26 n. 6, p. 1709-1713, 1987.

SINGH, M. V.; CHAVES, F. M. S. Avaliação da estabilidade físico-química de emulsões tópicas magistradas com hidroquinina, adicionadas ou não de 10% de ácido glicólico. **Bio Farma – Rev. Téc. Cient. Farm. Bioquím. Análi. Clín. Toxicol.**, v. 1, n. 2, p. 89-95, 2006.

THOMPSON, J.; SILVEIRA, A. M. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre, RS: Artmed, 2006.

Recebido em: 30 Abril 2008

Aceito em: 15 Junho 2010