

AVALIAÇÃO DO USO TÓPICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *RUTA GRAVEOLENS L.* (Arruda) NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM RATOS

Evaluation of topical use of *Ruta graveolens L.* (Arruda) essential oil in wound healing in rats

PISTORE, M.
BRUSTOLIN, M.
ROSSET, A.
ZANELLA, C. A.
CANSIAN, R. L.
ROMAN, S.S

Data do recebimento: 20/02/2014 - Data do aceite: 23/05/2014

RESUMO: A *Ruta graveolens L.* (Arruda) possui propriedade como analgésico, anti-inflamatório e antimicrobiano. Foi verificado o efeito tópico do óleo essencial de *Ruta graveolens L.*, na dose de 200mg/kg, na cicatrização de feridas em ratos. Foram utilizados 41 ratos fêmeas Wistar, divididas em três grupos (Controle positivo, negativo e experimental) e subdivididos de acordo com o período analisado nos 0, 5°, e 14° dias pós - operatório (DPO). A indução da ferida tecidual foi na região dorsal dos animais por meio de punch metálico dermal circular. A seguir, o controle positivo recebeu aplicação de Dersani®; o experimental foi tratado com óleo essencial de arruda e o controle negativo não recebeu nenhum tratamento. A análise morfológica no 5° DPO revelou maior granulação no experimental com relação aos demais grupos. Na análise histológica, no 5° DPO, a ferida dos grupos experimental e controle positivo apresentaram maior reepitelização e aumento da espessura da epiderme com relação ao controle negativo. No 14° DPO, o grupo experimental apresentou maior quantidade de folículos pilosos, glândulas sebáceas, fibras colágenas com relação ao controle negativo. Conclui-se que o óleo essencial de arruda, na dose de 200mg/kg, foi eficaz na cicatrização das feridas em ratos.

Palavras-chave: Cicatrização. Ratos. *Ruta graveolens L.*

ABSTRACT: *Ruta graveolens* L. (Arruda) has analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial properties. The topical effect of essential oil of *Ruta graveolens* L. was observed at a dose of 200mg/kg on wound healing in rats. Forty-one female Wistar rats were used, divided into three groups such as positive, negative and experimental control. Each group was subdivided according to the period analyzed on 0, 5th and 14th postoperative days. The wound was induced in the dorsal region of the animals by metallic circular dermal punch. The positive control group received Dersani® application; the experimental group was treated with essential oil of rue; the negative control group received no treatment. The morphological analysis of wound of experimental group showed an increase in granulation tissue compared to the other groups, on the 5th postoperative day. Histological analysis of wound of experimental and positive control groups showed greater reepithelialization and increased epidermal thickness in relation to negative control group, on 5 postoperative day. On 14 postoperative day, the experimental group showed increased hair follicles, sebaceous glands, collagen fibers compared to the negative group control. We conclude that the essential oil of rue at dose of 200mg/kg was effective in wound healing in rats.

Keywords: Healing. Rats. *Ruta graveolens* L.

Introdução

O uso de plantas medicinais foi o principal recurso terapêutico utilizado por muito tempo para tratar enfermidades (BADKE; BUDÓ, 2011). Várias propriedades terapêuticas das plantas são relatadas pela população e posteriormente confirmadas, em sua maioria, nos estudos científicos, comprovando a importância da pesquisa etnofarmacológica, o que propiciou o desenvolvimento de vários medicamentos (SILVEIRA et al., 2008). O fato da pele ser um dos elementos mais expostos à agressão no ambiente de trabalho pela sua extensão e posição na superfície do organismo facilitam o contato com agentes agressores, o que propicia a utilização de fitoterápicos na cicatrização de feridas de forma mais barata e de fácil acesso à população em geral. Quando ocorre a ruptura da integridade da pele, da membrana mucosa ou por

qualquer outra estrutura corporal provocada por agentes químicos, físicos ou biológicos, temos uma ferida, dando início ao processo de cicatrização (BORGES, 2008; MARTINS, 2011). A cicatrização de feridas consiste em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a reepitelização e a reconstrução do tecido. Tal evento é um processo dinâmico que compreende três fases básicas que são: inflamação, proliferação celular e maturação ou remodelação (MARTINS, 2011).

O processo inflamatório caracteriza-se como uma resposta de defesa do organismo, frente a um agente agressor, cujo objetivo é obter o reparo. A magnitude desse processo é regulada por fatores pró e anti-inflamatórios (CAVALCANTE et al., 2012). Deste modo, qualquer interrupção na continuidade da pele será acompanhado por um processo inflamatório. Em geral, essa reação é autolimitante e sofre resolução, envolvendo remoção de células mortas, depuração de células de resposta

aguda e regeneração da matriz extracelular, a qual culmina com a cicatrização tecidual (MURPHY; WARD, 2006). Durante todo esse processo são frequentes os episódios de exacerbação do quadro inflamatório, levando ao aparecimento de dor e desconforto (CAVALCANTE et al., 2012). Como desencadeante da cicatrização, ocorre a perda tecidual, a partir da qual o fisiologismo volta-se completamente para o reparo de um evento danoso ao organismo (MANDELBAUM et al., 2003; COTRAN et al., 2000 apud FALEIRO et al., 2009). O conhecimento destas etapas evolutivas do processo cicatricial é fundamental para o tratamento adequado da ferida (GIRARDI, 2005).

Entre os métodos alternativos estudados, tem se intensificado a pesquisa por produtos naturais para auxiliar a cicatrização como a utilização da *Ruta graveolens*. A *Ruta graveolens L.*, conhecida popularmente como Arruda, é cultivada em todo o Brasil e na medicina popular, supostamente, apresenta ação cicatrizante, anti-inflamatória, antirreumática e antiulcerogênica (MENDES et al., 2008). O extrato bruto das folhas é indicado para cicatrização de feridas e com ele é possível produzir pomada usando vaselina, lanolina ou qualquer outra substância gordurosa para maior eficácia na absorção dos princípios ativos (CÂNDIDA, 2003 apud MENDES, et al., 2008). Dentro deste contexto, propõe-se verificar o efeito tópico do óleo essencial de *Ruta graveolens L.*, na dose de 200mg/kg, na cicatrização de feridas em ratos.

Material e métodos

O projeto foi aprovado pelo CEP/URI - Câmpus de Erechim sob nº 183/TCA/11 e foram seguidos os princípios éticos de experimentação animal, estabelecidos no guia do uso e cuidados na utilização de animais em pesquisas científicas.

Foram utilizados 42 ratos Wistar fêmeas, jovens, com aproximadamente 60 dias de idade, entre 149 e 237 gramas oriundos do Laboratório de Experimentação Animal da URI - Câmpus Erechim. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos com 14 animais, sendo que estes foram subdivididos conforme o período a ser analisado no 5º e 14º dias pós-operatório, contendo 7 animais cada. O Grupo Controle Positivo recebeu a aplicação tópica de Dersani®; no Grupo Experimental foi aplicado óleo essencial de *Ruta graveolens L.* na dose de 200mg/kg; e o Grupo Controle Negativo foi manipulado igualmente, porém sem tratamento. O tratamento foi repetido diariamente até os 5º e 14º dias de pós-operatório.

Para a indução da lesão tecidual, os ratos foram submetidos à anestesia intramuscular com Zoletil®50 (50mg/kg) e considerados anestesiados pela imobilidade do corpo. A seguir, realizou-se a tricotomia e antissepsia com álcool iodado a 2%. A indução da lesão tecidual foi na região dorsal por meio de *punch* metálico dermal circular. Com este instrumento foi excisado o fragmento cutâneo de 1cm de diâmetro, no centro da área depilada, até a exposição da fáscia muscular dorsal (cicatrização de segunda intenção) e o dia da lesão foi considerado o dia 0 (zero) pós-operatório. Nos 0, 5º e 14º dias pós-operatórios, a área lesada de todos os animais foi analisada morfológica e morfometricamente.

A análise morfométrica consistiu na medida do diâmetro maior e do diâmetro menor da ferida, com auxílio de paquímetro, para posterior cálculo da área, utilizando-se a equação matemática: $A = \pi \times R \times r$, onde A representa a área, R o raio maior e r o raio menor da ferida. Para a análise morfológica, utilizou-se o método de avaliação do processo cicatricial, segundo Santos et al. (2005), denominado *push* (Pressure Ulcer Scale for Healing), que considera os parâmetros:

tecido necrótico, reepitelização, esfacelo e granulação. Os resultados foram transformados em escores de 0 a 3, de acordo com a intensidade do parâmetro avaliado.

Nos 5º e 14º dias pós-operatório, os ratos foram eutanasiados em câmara de dióxido de carbono (CO₂) para a coleta da ferida. A ferida foi excisada com profundidade até a fáscia muscular e identificada de acordo com o grupo a que pertencia. A seguir, as feridas de todos os grupos foram fixadas em solução de formalina a 10% para seguida confecção das lâminas histológicas pela técnica rotineira em parafina e coloração em Hematoxilina-eosina (H.E). As feridas foram fotografadas utilizando-se uma câmera digital acoplada em um microscópio de luz e, em seguida, as imagens foram digitalizadas em computador, com o auxílio do Software Motic Image Plus 2.0. A análise dos cortes histológicos foi realizada pelo mesmo histologista sem o conhecimento prévio da identificação dos grupos. As imagens obtidas foram classificadas de acordo com a intensidade em que foram encontrados e transformados em variáveis quantitativas mediante atribuição de índice para o achado histológico, conforme os escores a seguir: 0 = ausente, 1 = pouco, 2 = moderado e 3 = intenso. Os dados serão distribuídos em tabelas para posterior análise estatística.

As variáveis histológicas analisadas através das imagens da microscopia de luz na epiderme em reconstituição foram: a espessura do epitélio e intensidade e grau de reepitelização na camada basal, espinhosa, granulosa e córnea. Na derme, o tecido conjuntivo frouxo, ao redor da área em reconstituição foram avaliados e quantificados os parâmetros quanto: extravasamento de hemácias, vasodilatação, neovascularização, presença de colágeno, glândulas sebáceas e folículo piloso. Salienta-se que todos os parâmetros avaliados foram realizados pelo mesmo histologista por meio de visualização da área total do corte histológico por microscopia de luz.

O tratamento estatístico da análise morfológica e morfométrica foi realizada pela análise de variância (ANOVA), seguido pelo teste Duncan's quando apropriado, expressos em média \pm Desvio Padrão. As alterações histológicas foram avaliadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido do teste Dunn do Bioestat. As diferenças entre os grupos serão consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Durante o período de tratamento, todos os animais não sofreram quaisquer complicações ou óbitos. Todos os ratos recuperaram-se da anestesia. As avaliações clínicas diárias mostraram adequada recuperação, com manutenção do estado geral, presença de atividade física e disposição para alimentar-se nos três grupos.

Em relação ao peso corporal, ambos os grupos obtiveram ganho de peso, porém, sem diferença nos 0, 5 e 14 dias pós-operatório (Tabela I). Da mesma forma, a análise morfométrica, em que a área da elipse entre os grupos de controle positivo, negativo e experimental não apresentaram diferença significativa em relação à redução na área da lesão. Foi observado que a área da lesão diminuiu gradualmente com o tempo em todos os grupos (Tabela I).

Análise Morfológica

Conforme mostra a tabela II, os dados morfológicos no 5º DPO do grupo experimental diferiu significativamente em relação ao controle negativo e ao positivo, por apresentar um número maior de escores para o parâmetro de granulação. Entretanto, morfologicamente a presença de esfacelo na ferida não difere significativamente entre os grupos (Tabela II).

Tabela I - Análise Morfométrica da reparação tecidual da lesão nos animais experimentais e controles no 5 e 14 dia pós operatório.

Dia	Grupos				Valor de p
	Positivo (Dersani) [®]	Negativo	Experimental <i>Ruta graveolens</i>		
0°	0.387 ±0.096	0.398± 0.177	0.393 ±0.072		0,5592
0- 5°	0.265±0.053	0.178±0.044	0.255±0.088		0,4372
0-14 ^{oa}	0.097±0.040	0.112 ±0.016	0.109±0.013		0,8758

Os dados estão expressos em Média ± Desvio padrão das áreas da elipse, ^a corresponde à medida da cicatriz.

Tabela II - Número de animais indicando a intensidade da reparação tecidual da epiderme (0= ausência; 1= mínimo; 2= moderado; 3= intenso), em diferentes grupos no 2° e 5° DPO.

Parâmetros	Dias Escores	Negativo				Positivo Dersani [®]				Experimental <i>Ruta graveolens L.</i>				Valor de p
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Reepitelização	2°DPO	4	3	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	0.29
	5°DPO	0	2	2	3	0	3	4	0	0	3	3	1	0.39
Granulação	2°DPO	1	6	0	0	2	5	0	0	1	0	6	0	0.01 ^{a,b}
	5°DPO	0	3	1	3	0	1	3	3	0	1	2	4	0.67
Esfacelo	2°DPO	6	1	0	0	6	1	0	0	4	2	1	0	0.53
	5°DPO	1	3	3	0	3	3	1	0	4	2	1	0	0.22

^aDiferença significativa do grupo experimental em relação ao controle negativo; ^bdiferença significativa do grupo experimental em relação ao controle positivo quando $p \leq 0,05$ pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis seguido de análise de duas amostras independente pelo teste de Mann Whitney.

No 14° DPO, a lesão dos animais do grupo positivo diferiu do negativo por apresentar maior granulação, porém o grupo positivo não obteve diferença significativa em relação ao experimental por apresentar semelhança

de escores (Tabela III). Quanto aos demais parâmetros analisados no 14° DPO, não foram encontradas diferenças entre os grupos pelo fato de não existir mais lesão com apenas cicatriz no tecido.

Tabela III - Número de animais indicando a intensidade da reparação tecidual da epiderme (0= ausência; 1= mínimo; 2= moderado; 3= intenso), em diferentes grupos no 2° e 8° DPO.

Parâmetros	Dias Escores	Negativo				Positivo Dersani [®]				Experimental <i>Ruta graveolens L.</i>				Valor de p
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Reepitelização	2°DPO	6	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	1,00
	8°DPO	0	1	3	2	0	1	3	3	0	1	3	3	0,93
Granulação	2°DPO	4	2	0	0	0	7	0	0	3	4	0	0	0,05*
	8°DPO	2	2	1	1	3	2	2	0	4	0	3	0	0,85
Esfacelo	2°DPO	4	2	0	0	5	1	1	0	6	1	0	0	0,81
	8°DPO	6	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	1,00

*Diferença significativa entre o grupo positivo e o negativo, sendo que a diferença é representada quando $p \leq 0,05$ pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis seguido de análise de duas amostras independente pelo teste de Mann Whitney.

Análise Histológica

Epiderme

No 5º DPO, a epiderme do grupo experimental e do grupo positivo apresentou maior número de escores para reepitelização em relação ao controle negativo, conforme mostra a Tabela IV. Quando avaliada a espessura do epitélio, o grupo experimental e o grupo positivo apresentaram aumento no número de camadas epiteliais significativa em relação ao controle negativo (Tabela IV). Já no 14º DPO foi visto reepitelização completa na ferida de todos os animais (Tabela III).

Derme

No 5º DPO, o tecido conjuntivo frouxo do controle positivo apresentou menor vasodilatação em relação ao controle negativo,

com diferença significativa, porém sem diferença com o grupo experimental, conforme mostra a Tabela IV. Foi visto aumento da neovascularização na ferida do controle positivo e experimental em relação ao controle negativo (Tabela IV).

Conforme registrado na Tabela V, no 14º DPO, quanto aos parâmetros de neovascularização, vasodilatação e queratinização não houve diferença entre os grupos. Em relação a folículos pilosos e glândulas sebáceas, o grupo experimental e o grupo positivo apresentaram maior quantidade quando comparados ao controle negativo diferindo-os significativamente (Tabela V).

Referindo-se ainda ao 14º DPO o grupo experimental apresentou maior quantidade de fibras colágenas diferindo do controle negativo, porém sem diferença significativa em relação ao controle positivo (Tabela V).

Tabela IV - Número de animais indicando a intensidade de cicatrização da pele (tecido conjuntivo frouxo); (0= ausência; 1= pouco; 2 = moderado; 3 = intenso) em diferentes grupos, no 5º DPO.

Parâmetros Escores	Negativo				Positivo Dersani®				Experimental <i>Ruta graveolens</i> L.				Valor de p
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Extravasamento de Hemácias	0	4	1	2	1	3	3	0	1	2	2	1	0.78
Vasodilatação	0	2	2	3	1	5	1	0	0	4	2	0	0.03 ^a
Neovascularização	6	1	0	0	0	5	2	0	3	3	0	0	0.01 ^{b,c}
Fibras colágenas	6	1	0	0	4	2	1	0	5	1	0	0	0.56
Glândula Sebácea	3	4	0	0	5	2	0	0	3	3	0	0	0.61
Folículo piloso	6	1	0	0	7	0	0	0	5	1	0	0	0.85
Reepitelização	4	3	0	0	0	4	3	0	0	4	2	0	0.01 ^{d,e}
Espessura Epitélio	6	1	0	0	1	4	2	0	1	4	1	0	0.03 ^{f,g}

^aDiferença significativa entre o grupo positivo versus o negativo, ^bcontrole positivo versus o grupo experimental, ^ccontrole positivo versus controle negativo, ^dgrupo experimental versus controle negativo, ^egrupo positivo versus grupo negativo, ^fgrupo experimental versus controle negativo; ^gcontrole positivo versus controle negativo. Diferença e representada quando $p \leq 0,05$ pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis seguido de análise de duas amostras independente pelo teste de Mann Whitney.

Tabela V - Número de animais indicando a intensidade de cicatrização da pele (tecido conjuntivo frouxo); (0= ausência; 1= pouco; 2 = moderado; 3 = intenso) em diferentes grupos, no 14º DPO.

Parâmetros	Negativo				Positivo Dersam [®]				Experimental <i>Ruta graveolens L.</i>				Valor de p
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Vasodilatação	0	3	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	0,15
Neovascularização	2	1	0	0	1	2	1	0	3	1	0	0	0,34
Fibras colágenas	0	3	0	0	0	1	2	1	0	0	1	3	0,04 ^a
Glândula Sebácea	3	0	0	0	3	0	0	1	0	3	0	1	0,10 ^b
Folículo piloso	3	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1	3	0,03 ^c
Queratinização	0	2	1	0	0	2	2	0	0	3	1	0	0,78

^{a,b,c}Diferença significativa entre o controle negativo versus o grupo experimental. Diferença quando $p \leq 0,05$ pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis seguido de análise de duas amostras independente pelo teste de Mann Whitney.

Discussão

As feridas são lesões físicas da pele. A cura é processo complexo iniciado em resposta a uma lesão que restaura a função e integridade dos tecidos danificados (GEORGE et al., 2014). O processo de cicatrização e reparo tecidual ocorre após trauma ou doença, embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico (COELHO et al., 2010).

Desta forma tem-se intensificado a pesquisa com produtos naturais para auxiliar a cicatrização no tratamento de feridas, sendo sua seleção associada a um processo de avaliação crítica e contínua e, é nessa perspectiva que estudos experimentais, à base de plantas medicinais e outros elementos que atuam no processo de cicatrização, estão sendo desenvolvidas (OLIVEIRA et al., 2010), pois as plantas representam recursos terapêuticos importantes para a restauração da saúde (BATISTA et al., 2014).

Segundo Martins et al. (2006); Borges et al. (2008), as condições do ambiente são

fatores que podem afetar positivamente ou negativamente o processo de cicatrização de feridas, incluindo o estado nutricional que, quando deficitário, diminui as resistências orgânicas naturais à infecção, afetando o mecanismo de defesa do corpo.

Em nosso estudo, não houve fatores que interferissem na cicatrização nos diferentes tratamentos utilizados, pois não mostraram efeito direto em nenhum dos animais com relação ao peso. Isto se deve pelo fato dos animais serem expostos a um baixo nível de estresse, apesar de serem submetidos à lesão cirúrgica, estavam em um ambiente tranquilo, limpo, com umidade e temperatura controlada e livre demanda para alimentação e água. Dessa forma, pode-se concluir que o óleo essencial de *Ruta graveolens L.*, não atua na inibição do aumento de peso, ou na diminuição do mesmo.

A aplicação tópica de *Ruta graveolens L.*, não acelerou o processo de redução da área da lesão, pois obteve valores semelhantes ao controle negativo. Corroborando com nossos resultados Cavazana et al. (2009), ao estudar o efeito do açúcar e triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas cutâneas em ratos, observou que os tratamentos não afetaram

o percentual de redução da área das feridas. Isso ocorre pelo fato de que a área da ferida diminuir numa frequência constante, que progressivamente declina aproximando assim suas margens (ROSS et al., 2008).

No 5º DPO, a análise morfológica das lesões do grupo experimental mostrou formação acentuada no parâmetro de granulação em comparação ao grupo controle negativo e positivo, o que demonstra uma das principais características envolvidas na cicatrização, surgindo por volta do segundo ou terceiro dia após o trauma (ARAÚJO, 2010). Segundo Toriani e Oliveira (2006), na composição das folhas da arruda é encontrada a alantoina que é responsável pelo efeito cicatrizante e adstringente por estimular a formação do tecido de granulação.

Posteriormente, no 14º DPO, o tecido de granulação teve maior evidência apenas na lesão do grupo experimental com relação ao controle negativo, porém sem diferença significativa. Entretanto obteve semelhança com o grupo positivo (Dersani®) ao ponto de não diferir deste grupo. Segundo Keller (1972 apud ROMAN et al., 2005), o tecido de granulação revela, na área da lesão, a vasodilatação e o aparecimento da neovascularização, permitindo o acúmulo de elementos celulares, característicos do processo da cicatrização, o prolongamento dessa fase da cicatrização influencia a fase de fibroplasia (ARAÚJO, 2010).

Conforme Junqueira e Carneiro (2011), na fase de fibroplasia, os fibroblastos se multiplicam e produzem colágenos, estas são as principais células envolvidas na cicatrização e têm por principal função a manutenção da integridade do tecido conjuntivo, pela síntese dos componentes da matriz extracelular. O grupo experimental apresentou menor esfacelo em relação aos demais grupos, porém sem diferença significativa. O que sugere que a aplicação tópica de *Ruta graveolens* L. pode estar acelerando o processo de cicatrização ao

reduzir o esfacelo, fato que pode estar relacionado com a característica antimicrobiana da *Ruta graveolens* L. já descrita na literatura (MENDES et al., 2008).

Frente às análises macroscópicas foi observado reepitelização completa aos 14 dias, em todos os grupos, experimental, controle positivo e negativo. A reepitelização iniciase por meio da movimentação de células epiteliais oriundas da margem e de apêndices epidérmicos (MENDONÇA; COUTINHO NETO, 2009). O processo de repitelização pode ser influenciado pelo uso de fitoterápicos que favoreceram este processo. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão já possuem efeitos comprovados na cicatrização de feridas cutâneas (COELHO et al., 2010; MENDONÇA; MORAES, 2008).

Analisando-se histologicamente o processo de reepitelização, no presente estudo, no 5º DPO observou-se que, o grupo experimental e o controle positivo apresentaram maiores intensidades de reepitelização quando comparados com o controle negativo. Esses dados corroboram com os dados encontrados por Roman et al. (2005) ao analisarem o efeito de medicamento homeopático de *Calendula officinalis* na reparação tecidual.

Frente à avaliação histológica, podemos observar que na epiderme dos diferentes grupos em estudo mostrou reepitelização completa no 14º DPO.

No 5º DPO, avaliando-se o tecido conjuntivo frouxo, o grupo experimental apresentou um aumento na vasodilatação quando comparado ao controle negativo. O parâmetro de vasodilatação indica um avanço no processo cicatricial, além de ser um fator importante proveniente de uma resposta do organismo em razão a uma agressão e um processo inflamatório (VINISKI, 2008).

O óleo essencial de *Ruta graveolens* L., demonstrou no 5º DPO um aumento de

escores para neovascularização, quando comparada ao controle negativo, sugerindo internamente uma melhor reparação tecidual. Segundo Eckersley; Dudley (1988); Rudolph; Ballantyne (1990 apud CURI, et al., 2005), neovascularização é essencial no processo de cicatrização, permitindo a troca de gases e a nutrição das células metabolicamente ativas. Sob estímulo de fatores de crescimento e de outros mediadores, as células endoteliais do interior de capilares intactos nas margens da ferida passam a secretar colagenase e ativador do plasminogênio. Essas substâncias promovem a migração das células endoteliais, formando no exterior do vaso um broto capilar restabelecendo o fluxo sanguíneo.

Através da análise histológica da derme, no tecido conjuntivo frouxo, verificou-se que, no 14º DPO, o grupo experimental e o grupo positivo apresentaram menor vasodilatação em relação ao controle negativo apesar de não possuir diferença significativa.

O grupo experimental obteve melhores resultados no 14º DPO para o parâmetro de fibras colágenas, diferindo significativamente em relação ao controle negativo, por apresentar melhor organização de suas fibras, possuindo grande semelhança com o controle positivo. Segundo Amaral e Scolari (2009), o colágeno representa o principal elemento presente na matriz extracelular (MEC), estando envolvido, principalmente, em processos de renovação e cicatrização tissular.

No 14º DPO, também foi possível verificar um aumento significativo no número de folículos pilosos e glândulas sebáceas na derme do grupo experimental e do controle positivo em relação ao negativo, evidenciando, dessa maneira, uma compensação adequada em seus tecidos. Uma lesão é considerada totalmente reparada quando apresentar ane-

xos de pele, pois estes são requisitos da pele para que ela possa desempenhar plenamente a sua função (LIMA, 2010).

Neste estudo, verificamos que o uso tópico do óleo essencial de *Ruta graveolens L.*, obteve melhores resultados no processo de cicatrização de feridas, quando comparado ao extrato de *Ruta graveolens L.*, (BELUSSO et al., 2012), pois além de obter melhores resultados em relação ao controle negativo para os parâmetros de reepitelização, neovascularização e fibras colágenas apresentou maior quantidade de glândulas sebáceas e folículos pilosos.

O estudo fotoquímico da Arruda (*Ruta graveolens L.*) realizado por Haida et al. (2011) indicou nas folhas a presença de rutina, cumarínicos (bergapteno, xantoxina e psoraleno), saponina, heterosídeo antociânico, lignana, vários alcalóides e óleo essencial rico em metilacetonas. Da mesma forma foram encontrados três compostos majoritários: 2-nonanone, 2-undecanone e ácido oléico nas análises de composição química dos compostos voláteis e semi voláteis do óleo essencial de *Ruta graveolens L.*, favorecendo o potencial cicatrizante na pele de ratos. O uso de óleos essenciais tem grandes áreas de atuação, a nível fisiológico, uma vez que as substâncias constituintes são absorvidas pelo organismo via oral, cutânea, respiratória e injetável.

Conclusão

O uso tópico do óleo essencial de *Ruta graveolens L.* na dose de 200mg/kg em ratos foi eficaz nas fases iniciais e finais da cicatrização das feridas, obtendo melhor reparação dos tecidos internos.

AUTORES

Morgana Pistore - Acadêmica do curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim

Marilene Brustolin - Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim

Aline Rosset - Acadêmica do curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim

Camila Angela Zanella - Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim

Rogério Luis Cansian - Professor Titular do Departamento de Ciências Agrárias - Laboratório de Biotecnologia - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim.

Silvane Souza Roman - Professora Titular do Departamento de Ciências da Saúde - Laboratório de Histologia - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim. E-mail roman@uri.com.br

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A.K.L. **Aspectos morfológicos do processo de cicatrização induzido por *Ouratea sp.*** 2010. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – Universidade Estadual do Ceará, 2010.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. L. D.; SILVA, F. M.; RESSEL, L. B. **Plantas Medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular.** Esc. Anna Nery, v. 15, n. 1, 2011.

BELUSSO, J.V.; GALLI, L.R.; ZANELLA, C.A.; ALVES, G.L.; CANSIAN, R.L.; ROMAN, S.S. Wound-Healing Assessment of *Ruta Graveolens L.* (Arruda) Extract in Wistar Rat Skin. In: 10th International Congress on Cell Biology, 2012, Rio de Janeiro. **10th International Congress on Cell Biology**, 2012.

BORGES, E.L. Evolução da cicatrização. In: BORGES, E.L.; SAAR, S.R.C.; MAGALHÃES, M.B.B.; GOMES, F.S.L.; LIMA, V.L.A.N. **Feridas: como tratar.** 2.ed. Belo Horizonte, Coopmed, 2008. cap.3, p.31-43.

CAMPOS, A.C.L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A.K. Cicatrização de feridas. **Arq. Bras. Cir. Dig.** v.20, n.1, p. 51-58, 2007.

CAVALCANTE, L.C.; MOREIRA, M.C.; MOTA, O.M.L.; TURATTI, E.; VIANA, F.A.C.; PEREIRA, S.L.S. Efeito da pedra umes no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. **Braz. J. Periodontol.**, v. 22, n. 1, 2012.

CAVAZANA, W.C et al. Açúcar (sacarose) e triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas cutâneas: estudo experimental em ratos. **An. Bras. Dermatol.**, v. 84, n.3, p. 229-236, 2009.

COELHO, J. M et al . 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.**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1, 2010.

CURI, R; ARAÚJO, F; PROCÓPIO, J. **Fisiologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 857 p.

FALEIRO, C.C; ELIAS, S.T.H.; CAVALCANTI, L.C.; CAVALCANTI, A.S.S. O extrato das folhas de babosa, Aloe vera na cicatrização de feridas experimentais em pele de ratos, num ensaio controlado por placebo. **Natureza on line**, v.7, n.2, p. 56-70, 2009.

GEORGE, B.P.; PARIMELAZHAGAN, T; CHANDRAN, R. Anti-inflammatory and wound healing properties of Rubus fairholmianus Gard. root - An in vivo study. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p.216-225, 2014.

GIRARDI, R.C. **Comportamento de matrizes de colágeno utilizadas no tratamento de feridas planas induzidas em pele de rato**. 2005. Dissertação de Pós-Graduação – Instituto de Química, São Carlos, 2005.

HAIDA, K.S et al. Compostos fenólicos totais e atividade antioxidante de duas variedades de goiaba e arruda. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde, São Caetano do Sul**, v.9, n. 28, 2011.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. **Histologia básica: texto - atlas**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 524 p.

LIMA, A.P.; LEITE, N.S.; CAMARGO, E.A.; ESTEVAM, C.S.; PANTALEÃO, S.M.; FERNANDES, R.P.M.; COSTA, S.K.P.; MUSCARÁ, M.N.; THOMAZZI, S.M. Avaliação da atividade cicatrizante do extrato etanólico da casca de *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae). **Scientia Plena**, v. 6, n. 3, 2010.

MARTINS P.S; ALVES ALG. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização e pele em equinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n.2, p.1-7, 2003.

MARTINS, N.L.P et al. Análise comparativa da cicatrização de pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (Babaçu). Estudo comparativo em ratos. **Acta cirúrgica brasileira**, São Paulo, v.21, n.3, p.66-75, 2006.

MARTINS, N. L.P. et al. Análise comparativa da cicatrização da pele e com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu): estudo controlado em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v. 21, n. 3, 2011.

MENDES, Z.F., LIMA, E.R., FRANCO, E.S., OLIVEIRA, R.A., ALEIXO, G.A.S., MONTEIRO, V.L., MOTA, R.A., COELHO, C.O.M.C. Avaliação da atividade antimicrobiana da tintura e pomada de *Ruta graveolens* (Arruda) sobre bactérias isoladas de feridas cutâneas em cães. **Medicina Veterinária**, v. 2, n.3, p. 32–36, 2008.

MENDONÇA, G.B.N.; MORAIS, J.M. **Laser As-Ga-Al de baixa potência associado com solução aquosa de barbatimão (stryphnodendron barbatiman martius) na reparação tecidual de ferida cutânea séptica de ovino**. 2008. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Goiás, 2008.

MENDONÇA, R.J.; NETO, J.C. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n.3, p. 257-262, 2009.

MURPHY, H.S.; WARD, P.A. Inflamação. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. Rubin, **Patologia: bases clinicopatológicas da medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.43-85.

NOLDIN, V. F.; ISAIAS, D. B.; FILHO, V. C. Gênero Calophyllum: importância química e farmacológica. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, 2006.

OLIVEIRA, S.H.S.; SOARES, M. J. G. O.; ROCHA, P.S. Uso de cobertura com colágeno e aloe vera no tratamento de ferida isquêmica: estudo de caso. **Rev. esc. enferm.**, vol.44, n.2, p. 346-351, 2010.

TORIANI, A.L.T; OLIVEIRA, L. **Ruta graveolens L. (Arruda)**. O conhecimento e suas particularidades. Curitiba, 2006.

ROMAN, S. S.; DALMAS, J.; NAVA, A.; REIK, C. M. S.; GONÇALVES, C. B. C. Análise morfológica e comparativa do efeito cicatrizante do produto magistral à base de triglicerídeos de cadeia média e ácidos graxos essenciais com o Dersani. **Rev. Perspectiva**, v.29, n.105, 2005.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas: em correlação com biologia celular e molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 908 p.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18 n.4, p. 618-626, 2008.

VINISKI, M. **Efeito Da Pomada Com *Ilex paraguariensis* St. Hill 2% NA Reparação Externa De Feridas Em Ratos**. 2008. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas). Universidade Regional do Alto Uruguai e das Missões- URI Erechim, 2008.