



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE
HUMANA E ANIMAL
MESTRADO PROFISSIONAL EM BIOTECNOLOGIA
EM SAÚDE HUMANA E ANIMAL**

CINTHIA DE SOUSA BRAGA

**AVALIAÇÃO DO CREME DE BARREIRA ACP DERMA NO PROCESSO DE
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS INDUZIDAS EM CÃES**

FORTALEZA – CEARÁ

2021

CINTHIA DE SOUSA BRAGA

AVALIAÇÃO DO CREME DE BARREIRA ACP DERMA NO PROCESSO DE
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS INDUZIDAS EM CÃES

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia do Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para à obtenção do título de mestre em Biotecnologia. Área de concentração: Biotecnologia em Saúde

Orientadora: Profa. Lúcia Daniel Machado da Silva

Coorientador: Prof. José Ferreira Nunes

FORTALEZA – CEARÁ

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Estadual do Ceará
Sistema de Bibliotecas**

Braga, Cinthia de Sousa.

Avaliação do creme de barreira ACP Derma no processo de cicatrização em de feridas induzidas em cães. [recurso eletrônico] / Cinthia de Sousa Braga. - 2021.

123 f. : il.

Dissertação (MESTRADO PROFISSIONAL) - Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Curso de Programa de Pós-graduação Em Biotecnologia Em Saúde Humana E Animal Nível Mestrado, Pentecoste, 2021.

Orientação: Prof.^a Dra. Lucia Daniel Machado da Silva.

1. ACP Derma. 2. Cicatrização. 3. Água de Coco. I. Título.

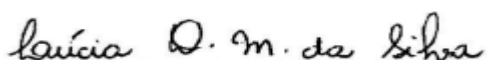
CINTHIA DE SOUSA BRAGA

AVALIAÇÃO DO CREME DE BARREIRA ACP DERMA NO PROCESSO DE
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS INDUZIDAS EM CÃES

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia do Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para à obtenção do título de mestre em Biotecnologia.

Aprovada em: 18 de outubro de 2021

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Lúcia Daniel Machado da Silva
(Orientadora)
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Profa. Dra. Cristiane Clemente de Mello
Salgueiro
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Prof.^a Dr.^a Sabrina Tainah da Cruz Silva Bezerra
Faculdade Terra Nordeste – FATENE

Aos meus avós (*in memoriam*), Vó Lozinha, Vô Quim, Vô Ubirajara, pelo amor incondicional. Por terem me ensinado a ter confiança e coragem para buscar os meus sonhos e além de tudo, pelo exemplo de gentileza e bondade.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus pelo dom da vida, a sabedoria, a fé, a força e a coragem para não desistir dos meus sonhos.

A minha família, pelo apoio e incentivo em cada luta, por estarem ao meu lado em todos os momentos. Ao meu amado esposo Antônio Carlos Meneses, pela paciência e cumplicidade. Aos meus filhos Ana Luiza Braga Meneses e Joaquim Pedro Braga Meneses, desculpa por todas as vezes que mamãe se ausentou, em busca de lutar por dias melhores para vocês, obrigada pelo amor de cada dia que me revigora e que renova minhas forças.

A minha mãe Maria Vanúbia de Sousa, que foi a base para que toda minha vida profissional fosse possível. O meu sonho de ser veterinária foi graças a sua garra e determinação em não desistir de mim. A minha avó agradeço por tanto cuidado e zelo. Ao meu irmão Plácido Júnior, que sonha e vibra comigo em cada conquista. Elas não seriam tão prazerosas sem o seu apoio.

À minha amiga Luiza por todo auxílio e assistência, se pudesse te daria o céu.

Aos professores, em especial minha orientadora professora Dra. Lúcia Daniel Machado da Silva que acompanhou cada passo, com paciência e empenho. Sempre disposta a ajudar, mostrando-me o melhor caminho, ensinando-me em cada revisão.

Aos professores Dra. Cristiane Clemente de Mello Salgueiro e Dr. José Ferreira Nunes pelo incentivo à pesquisa que levou a este experimento.

Agradeço à minha turma mais que especial, pessoas maravilhosas com quem pude compartilhar momentos incríveis, onde em cada disciplina recebi apoio e carinho. Vocês são sensacionais. Em especial à Terezinha Negreiros, Liv Rabelo, Herlênia Oliveira e Miquéias Maia.

Aos animais, seres iluminados que nos transmitem tanto amor e carinho, vocês são a razão do meu amor pela medicina veterinária.

Eu não sei como termina a minha história,
mas em nenhuma das páginas você vai
ler: ela desistiu!

RESUMO

A cicatrização tem como propósito restabelecer a homeostasia tecidual. O conhecimento sobre esse processo é necessário, a fim de que se possa intervir e acelerar o reparo tecidual, promovendo a homeostasia do organismo e o bem-estar do paciente. Presente na rotina da clínica veterinária, o tratamento de lesões cutâneas na maioria das vezes esbarra na dificuldade do tratamento devido ao temperamento do animal, causando estresse, relutância à administração da medicação e desistência do tutor frente às adversidades encontradas. Além disso a consistências de pomadas existentes, retardam ainda mais o tempo de cicatrização. Sabendo-se que a água de coco possui propriedades terapêuticas que fornecem benefícios do seu uso para a regeneração tecidual, este trabalho objetivou avaliar a atividade cicatrizante do creme de barreira ACP Derma, à base de água de coco em pó, em cães, mensurar o grau de reparação da lesão em cicatrização e comparar a evolução do processo cicatricial, por meio de avaliações macroscópicas de feridas tratadas com a pomada CMR® e Vetaglós®, já utilizadas na rotina veterinária. Com o auxílio de um *punch keys* metálico de biópsia de 1 cm de diâmetro, foram realizadas 3 incisões circulares no dorso de 5 cães, sem raça definida, recolhidos do perímetro urbano e previamente adaptados em canil. As feridas foram tratadas com as 3 pomadas e avaliadas do ponto de vista macroscópico nos períodos de 4, 7 10 e 14 dias de tratamento. Houve reduções significativas da área das feridas até o 14º dia, culminando em uma cicatrização satisfatória das pomadas utilizadas para o tratamento. ACP Derma, à base de água de coco em pó, mostrou-se superior na aderência à superfície da lesão e apresentou potencial efetivo na cicatrização de feridas em cães, sendo equivalente ao tratamento com pomadas comerciais já consagradas, tornando-se uma opção terapêutica com melhor custo-benefício.

Palavras-chave: ACP Derma 1. Cicatrização 2. Água de Coco 3.

ABSTRACT

Healing aims to restore tissue homeostasis. Knowledge about this process is necessary in order to intervene and accelerate tissue repair, promoting the body's homeostasis and the patient's well-being. Present in the routine of the veterinary clinic, the treatment of skin lesions most often comes up against the difficulty of the treatment due to the animal's temperament, causing stress, reluctance to administer medication and withdrawal of the tutor in face of the adversities encountered. In addition to the consistencies of existing ointments, they further delay healing time. Knowing that coconut water has therapeutic properties that provide benefits from its use for tissue regeneration, this study aimed to evaluate the healing activity of ACP Derma barrier cream, based on powdered coconut water, in dogs, to measure the degree of repair of the wound in healing and to compare the evolution of the healing process, through macroscopic evaluations of wounds treated with CMR® and Vetaglós® ointment, already used in the veterinary routine. With the aid of a metallic biopsy punch keys of 1 cm in diameter, 3 circular incisions were made on the back of 5 dogs of mixed breed, collected from the urban perimeter and previously adapted in a kennel. Wounds were treated with the 3 ointments and evaluated from a macroscopic point of view in the periods of 4, 7, 10 and 14 days of treatment. There were significant reductions in the wound area up to the 14th day, culminating in a satisfactory healing of the ointments used for treatment. ACP Derma, based on powdered coconut water, proved to be superior in terms of adherence to the surface of the lesion and showed effective potential for wound healing in dogs, being equivalent to treatment with commercial ointments already established, becoming a therapeutic option with best value for money.

Keywords: ACP Derma 1. Healing 2. Coconut Water 3.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura da pele e seus anexos.....	20
Figura 2 -	Fase inflamatória; hemostasia e invasão de células inflamatórias.....	24
Figura 3 -	Fase proliferativa; formação do trombo, secreção de fatores de crescimento, síntese de colágeno III e o início da angiogênese.....	28
Figura 4 -	Fase de remodelação; processos regenerativos desaparecem e são seguidos por reorganização do tecido conjuntivo e contrátil resposta.....	32
Figura 5 -	Corte longitudinal do coco verde e estruturas constituintes.....	43
Figura 6 -	Infusão venosa de água de coco.....	46
Figura 7 -	Figura ilustrativa da água de coco em pó.....	47
Figura 8 -	Teste qualitativo não reagente para leishmaniose dos animais do estudo.....	54
Figura 9 -	CMR pomada.....	54
Figura 10 -	Vetaglós pomada.....	55
Figura 11 -	ACP Derma Creme de Barreira.....	56
Figura 12 -	Detalhe do <i>punch</i> metálico utilizado para a marcação da ferida cutânea padronizada.....	58
Figura 13 -	A. Demarcação; B. uso do <i>punch</i> ; C. exérese do fragmento da pele; D. incisões circulares.....	58
Figura 14 -	Aplicação da pomada após incisão cirúrgica.....	59
Figura 15 -	Mensuração da ferida através do aplicativo Imito Wound...	61
Figura 16 -	Mensuração da ferida com paquímetro digital.....	61
Figura 17 -	Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no quarto dia de tratamento.....	62
Figura 18 -	Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no sétimo dia de tratamento.....	63

Figura 19-	Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no décimo dia de tratamento.....	63
Figura 20-	Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no décimo quarto dia de tratamento.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Frequência relativa (%) referente à presença de edema nas feridas induzidas tratadas com as pomadas CMR, Vetaglós, e ACP	63
Tabela 2 -	Frequência relativa (%) referente à intensidade de exsudato (serosanguinolento ou seroso), nas feridas induzidas tratadas com as pomadas CMR, Vetaglós e ACP, no primeiro e quarto dia de pós-operatório.....	64
Tabela 3 -	Média, erro padrão da média e p-valor das taxas de reparação entre os dias 4, 7, 10 e 14 para ACP, CMR e VET, em percentual.....	68
Tabela 4 -	Média, erro padrão da média e p-valor da área da ferida aplicativo (cm²), circunferência (cm) e área da ferida paquímetro (cm²) dos dias 4, 7, 10 e 14 para ACP, CMR e VET.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EGF	Fator de crescimento epidermal
FGF	Fator de crescimento derivado dos fibroblastos
FTM	Fitomedicamento
ILs	Interleucinas
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteinases da matriz
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
PMN	Leucócitos polimorfonucleares
TGF- β	Fator de crescimento de transformação
TIMP	Inibidores de metaloproteinase da matriz
TNF	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	JUSTIFICATIVA.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1	Cicatrização	20
3.1.1	Fase inflamatória.....	23
3.1.2	Fase proliferativa (reparo).....	27
3.1.3	Fase de maturação ou remodelação	30
3.2	Avaliação da cicatrização de feridas.....	34
3.3	Biodiversidade e fitoterapia.....	36
3.4	Água de coco	41
3.5	Uso e benefícios da água de coco.....	44
4	OBJETIVOS.....	52
4.1	Objetivo geral.....	52
4.2	Objetivos específicos.....	52
5	METODOLOGIA.....	53
6	RESULTADOS	63
7	DISCUSSÃO	70
8	CONCLUSÃO.....	78
9	REFERÊNCIAS.....	79
10	ANEXOS.....	95
	ANEXO A – CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA USO ANIMAL UECE.....	95
	ANEXO B– EVALUATION OF ACP DERMA BARRIER CREAM IN THE HEALING PROCESS OF INDUCED WOUNDS IN DOGS	97

1 INTRODUÇÃO

A pele forma a principal barreira protetora do organismo, constituindo-se em uma adequada superfície de contato com o meio ambiente, desempenhando a função de defesa contra agentes externos e nocivos (Junqueira; Carneiro, 2013). Fornece ao corpo proteção contra infecções, bem como capacidades sensoriais (Gravitz, 2018).

Formada por um sistema complexo, a barreira da pele consiste em um grande número de componentes inter-relacionados (Proksch *et al.*, 2008). Apresenta inúmeras funções para o nosso organismo, sendo a mais relevante delas ser uma barreira de proteção contra microrganismos patogênicos, danos mecânicos, substâncias tóxicas e contra a perda excessiva de água, eletrólitos e outras substâncias. Além disso, é uma barreira protetora fisiológica contra as radiações UV, às quais nos expomos diariamente (Oliveira e Santos, 2011).

A pele é o centro sede de vários processos dinâmicos, barreiras imunológicas, produção de melanina, síntese de vitamina D, sensações, regulação térmica, proteção contra traumatismos e composição estética (Bohjanen, 2017). As outras funções desempenhadas são: recepção de estímulos nervosos relacionados com a dor e temperatura, regulação térmica do organismo, regulação hemodinâmica e, apresenta ainda, um importante papel imunológico (Oliveira e Santos, 2011).

Quando ocorre a ruptura da integridade da pele, da membrana mucosa ou qualquer outra estrutura corporal provocada por agentes biológicos, químicos ou físicos, temos uma ferida, iniciando processo de cicatrização (Borges, 2001). A cicatrização é desenvolvimento de um tecido conjuntivo vascularizado substituindo o tecido lesado, quer o dano tenha sido traumático ou necrótico (Panobianco *et al.*, 2012). Tal processo é um evento dinâmico que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos que atuam de forma harmoniosa para garantir a restauração tissular (Mandelbaum *et al.*, 2003).

A cicatrização tem como propósito restabelecer a homeostasia tecidual (Cavalcante *et al.*, 2012). Assim, se faz necessário o conhecimento sobre esse processo, para que se possa intervir a fim de acelerar a cicatrização, promovendo a homeostasia do organismo e o bem-estar do paciente.

O estudo da cicatrização e tratamento de feridas cutâneas possui extrema importância em medicina veterinária em razão da alta frequência de atendimentos a animais acometidos por lesões de diferentes tipos e origens (Nazaret, 2018). Segundo Pavletic (2010), as lesões de pele mais comuns são de origem traumática por atropelamento, mordedura, projétil balístico, quedas, queimaduras assim como lesões neoplásicas, apresentando alta prevalência no atendimento clínico de pequenos animais.

A cicatrização é um processo que está diariamente presente na rotina clínica dos médicos veterinários. Como um evento sistêmico, envolve uma série de fatores que precisam interagir entre si para haver uma evolução satisfatória. Esses mesmos fatores, bem como as interações existentes entre eles, precisam ser bem esclarecidos para que os profissionais possam interferir no processo, levando em consideração que a aceleração do mesmo é na maioria das vezes um dos principais objetivos terapêuticos na rotina clínica. O conhecimento desse processo, aliado às particularidades de cada paciente, auxiliam os profissionais a estabelecer uma terapia cicatrizante, que irá resultar no reparo tecidual e reestabelecer a homeostase do animal (Oliveira e Dias, 2012).

Com o objetivo de acelerar o processo de cicatrização, muitos estudos têm sido conduzidos a fim de entender os eventos acerca da inflamação e sua relação com a cicatrização. O conhecimento das bases dermatológicas de uso tópico e de suas características na aplicação em processos de cicatrização é relevante para que estas sejam inseridas como veículos eficazes para ativos no tratamento e possíveis complicações de patologias (Gelinski, 2016).

Inúmeras pesquisas e diversos métodos estão sendo desenvolvidos e aplicados para acelerar o processo de cicatrização. A utilização de fitoterápicos tem merecido crescente interesse (Martelli *et al.*, 2018). Dentre eles, a água de coco em pó já foi utilizada em processos biotecnológicos, especificamente na produção de biofilmes, como um curativo bioativo interferindo positivamente no processo de cicatrização em diversos tipos de feridas cirúrgicas (Salgueiro *et al.*, 2019). Também influenciou positivamente na cicatrização cutânea em ratos Wistar (Magalhães, 2007). Uma bioemulsão à base de água de coco em pó (ACP-502) comprovou potencial efetivo na cicatrização de úlceras de pé diabético, diminuindo o tempo médio de cicatrização (Moura, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

A busca por um meio de adiantar e melhorar a cicatrização de feridas cutâneas de cães surge pela observação do longo período de internação desses animais, para o tratamento de extensas lesões cutâneas. Um produto que leve a um menor tempo de cicatrização otimiza o tratamento, uma vez que a maioria dos protocolos a longo prazo podem causar estresse, relutância do animal à administração das medicações e desistência do tutor frente a demora e adversidades encontradas.

A dificuldade de tratamento, muitas vezes, pelo temperamento do animal, aliada às consistências de pomadas existentes, retarda ainda mais o tempo de cicatrização. Poucos estudos experimentais para avaliação da cicatrização cutânea utilizando cães são encontrados na literatura, muito provavelmente devido às dificuldades de manejo dessa espécie em um ambiente de experimentação. Ressalta-se a importância da busca por terapias que auxiliem na resolução desse processo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Cicatrização

A pele é uma estrutura complexa composta da epiderme e derme, incluindo tecido adiposo subcutâneo ou camada de adipócitos dérmicos (Figura 1). Os desafios ambientais para essa barreira incluem penetração de raios ultravioleta prejudiciais do sol, invasão de patógenos prejudiciais e evaporação da água. É importante ressaltar que a pele também protege os órgãos subjacentes, uma função necessária para a sobrevivência do organismo. Como um escudo protetor para o corpo do ambiente externo, a pele está constantemente exposta a potenciais lesões e, portanto, a cura de feridas é um processo vital para a sobrevivência de todos os organismos superiores (Takeo *et al.*, 2015).

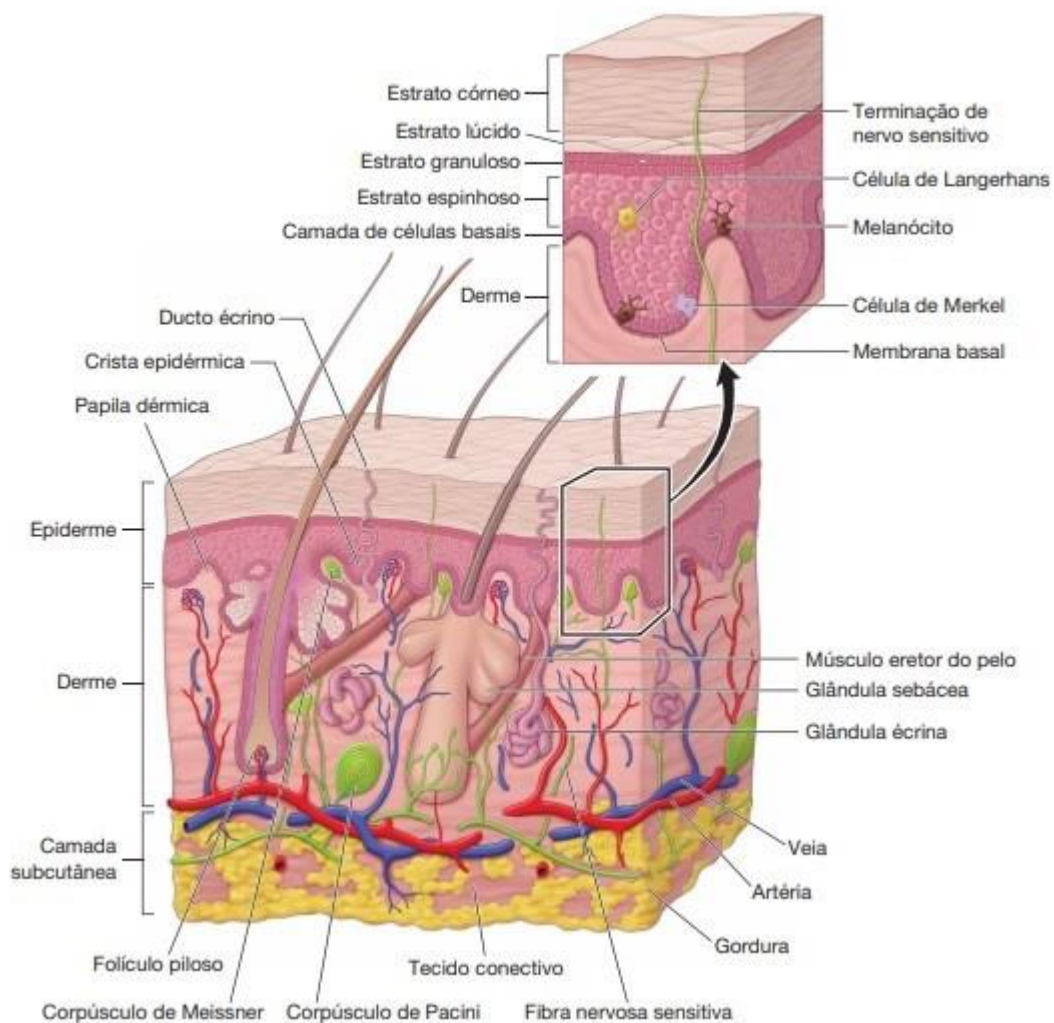


Figura 1: Estrutura da pele e seus anexos.

Fonte: Bohjanen, 2017.

O processo de reparo ocorre com o objetivo de restaurar a integridade anatômica e funcional do tecido perdida durante a resposta inflamatória, caracterizando-se por uma sucessão de eventos bioquímicos e celulares em resposta a lesão tecidual. A regeneração da pele continua sendo o objetivo do reparo para reduzir as consequências em longo prazo das cicatrizes para o indivíduo (Wood, 2014). Para que haja êxito, na cura de um ferimento, os eventos devem suceder em uma sequência apropriada e o resultado final geralmente é uma cicatriz de tecido conjuntivo, representando o somatório dessas fases (Carvalho, 2002). A finalidade desse processo complexo e coordenado é formar um tecido de estrutura e função semelhantes às da pele íntegra, embora a sua regeneração seja infrequente (Laureano; Rodrigues, 2011).

Fatores que afetam as respostas fisiológicas e a função celular podem influenciar potencialmente na cicatrização de ferimentos. O processo cicatricial é comum a todas as feridas, independentemente do agente que a causou, é sistêmico e dinâmico e está diretamente relacionado às condições gerais do organismo (Broughton II *et al.*, 2006).

Cada processo envolvido no reparo de uma ferida deve ser controlado com precisão, pois em caso contrário, podem ser gerados resultados inadequados (Carvalho, 2002). Infecções podem surgir em feridas não tratadas adequadamente. Feridas infectadas cicatrizam mais lentamente e a reepitelização é mais prolongada, caso não sejam tratadas adequadamente podem ocasionar infecções sistêmicas (Inngjerdinger *et al.*, 2004). A rapidez no diagnóstico e tratamento é essencial para evitar agravamento da lesão local, ou situações extremas, surgimento de complicações sistêmicas, como sepse, que pode acarretar a morte do paciente (Schirato, 2006).

Nas últimas décadas, o manejo adequado e bem planejado de feridas crônicas atingiu uma importância elevada para melhorar a qualidade de vida humana e estender a expectativa de vida (Heras, *et al.*, 2020). A cronicidade das feridas e a má cicatrização associadas a feridas diabéticas e traumáticas, por exemplo, são problemas clínicos graves que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Tratamentos caros e internações de longa duração pioram ainda mais a situação, criando um grande fardo econômico para o sistema de saúde (Chouhan *et al.*, 2019).

O manejo bem-sucedido da ferida requer uma compreensão completa da cicatrização de feridas e os fatores que o influenciam. Compreender a cura de feridas hoje envolve muito mais do que simplesmente declarar existem três fases: inflamação, proliferação e maturação. A cicatrização de feridas é uma série complexa de reações e interações entre células e "mediadores". A cada ano, novos mediadores são descobertos e nossa compreensão de mediadores inflamatórios e as interações celulares crescem. Muitos fatores intrínsecos e extrínsecos afetam a cicatrização de feridas, e uma enorme indústria fornece ao clínico um grande e complexo arsenal para combater problemas de cicatrização (Broughton II *et al.*, 2006).

O melhor entendimento dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à cicatrização de feridas, em última análise, nos permitirá influenciar e acelerar o processo de regeneração. Isso irá beneficiar severamente em casos de extensa perda de tecido e cicatrizes especialmente pacientes queimados e amputados (Takeo *et al.*, 2015). Pesquisas no reparo de feridas beneficiará o desenvolvimento de medicamentos e tecnologias relacionado a esse o que traria ainda mais efeitos terapêuticos satisfatórios no processo de cicatrização.

O reparo normal de feridas é um processo dinâmico e complexo que envolve múltiplas interações coordenadas entre fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e várias células. Qualquer falha durante o processo de reparo pode causar feridas crônicas ou formação de cicatrizes, que aumentam o gasto financeiro dos pacientes devido aos tratamentos repetitivos e custos médicos consideráveis, e afetam sua qualidade de vida. Hoje em dia, grandes esforços têm sido feitos para desenvolver novas terapêuticas para o reparo de feridas (Su *et al.*, 2019).

Apesar de serem reconhecidas e relatadas diferenças anatômicas e circulatórias da pele entre os mamíferos, que são motivos para variações quanto à cicatrização cutânea (Pavletic, 2010), a maioria dos estudos são voltados para as semelhanças entre as espécies (Bohling e Henderson, 2006).

Em relação aos animais, o processo de cicatrização implica as mesmas fases, independentemente da espécie. Envolve as mesmas populações celulares e citocinas em uma idêntica ordem cronológica. Porém, na prática clínica manifestam-se variações significativas entre cães e gatos em nível de vascularização cutânea reconhecem-se variações anatômicas entre as espécies. No cão há uma densidade de vasos cutâneos, especialmente na região do tronco, e nos felinos há uma menor

perfusão cutânea, sendo essa perfusão dos tecidos conhecidamente associada ao processo de cicatrização (Bohling e Henderson, 2006).

Diferenças quantitativas e qualitativas entre estas espécies foram relatadas em estudos onde se comparou a cicatrização cutânea de cães e gatos. Diferenças quanto a resistência à ruptura, em feridas cicatrizadas por primeira intenção, e intensidade da resposta inflamatória e formação do tecido de granulação, naquelas por segunda intenção, parecem predispor os gatos a maiores problemas na cicatrização (Bohling *et al.*, 2004; Bohling e Henderson, 2006). Experimentalmente, em gatos, feridas que cicatrizam por segunda intenção apresentam uma fase inflamatória menos intensa, com menor formação de edema e pouca produção de exsudato, quando comparados aos cães. Em geral as feridas nos gatos são mais lentas para cicatrizar. A cicatrização de feridas por segunda intenção em gatos ocorre principalmente por contração das bordas, enquanto que nos cães os principais processos são tração central, ou seja, do centro da ferida, e epitelização (Bohling *et al.*, 2004).

Muitos fatores são conhecidos por afetar negativamente a cicatrização, incluindo desnutrição, hipóxia, imunossupressão, doenças crônicas e cirurgia. O conceito de cura por intenção primária e secundária é discutido. Fisiologicamente, a cicatrização de feridas, pode ser dividida em quatro fases distintas de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação de tecidos (Singh *et al.*, 2017). No entanto, alguns autores optam por uma descrição mais simplificada repartida em três fases – fase inflamatória, fase proliferativa e fase de maturação (Pavletic, 2010). Para efeitos de descrição no presente trabalho, tomar-se-á como referência a segunda classificação mencionada.

Embora exista uma sobreposição considerável entre as fases de cicatrização de feridas, a capacidade de transitar para a próxima fase pode determinar a cura adequada de uma ferida (Childs e Murthy, 2017).

3.1.1 Fase inflamatória

A primeira fase do processo de cicatrização inclui uma etapa precoce definida por eventos vasculares, hemostase e coagulação, e outra por mecanismos predominantemente celulares (Figura 2). A hemostase pode ser considerada como uma fase distinta (Laureano; Rodrigues, 2011). O início é imediato após o surgimento

da ferida, sendo essa fase dependente da atividade plaquetária e da cascata de coagulação.

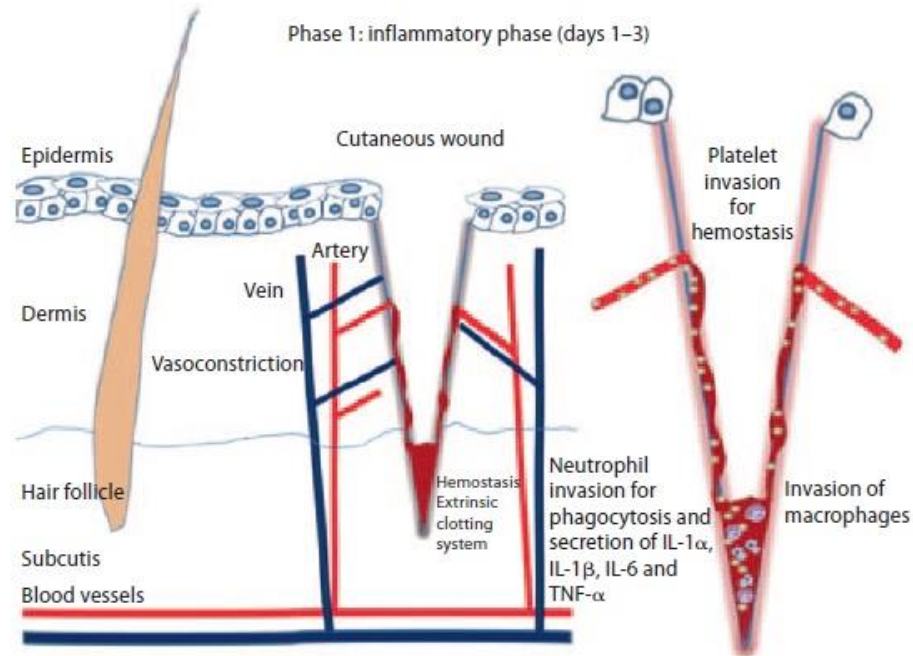


Figura 2: Fase inflamatória; hemostasia e invasão de células inflamatórias.

Fonte: REINK e SORG, 2012.

Substâncias vasoativas, proteínas adesivas, fatores de crescimento e proteases são liberadas e ditam o desencadeamento de outras fases (Mandelbaum *et al.*, 2003).

A vasoconstrição, agregação plaquetária e a ativação dos sistemas de coagulação caracterizam a etapa trombocítica. As plaquetas são importantes por serem as primeiras células a produzirem citocinas essenciais à modulação da maioria dos eventos cicatriciais subsequentes (De Nardi *et al.*, 2004). As alterações nas células endoteliais, a ruptura de vasos sanguíneos e o extravasamento de seus constituintes, após o dano tecidual, incitam compostos vasoativos a promoverem uma vasoconstrição imediata, devido a descargas adrenérgicas e a ação de mediadores provenientes da desgranulação de mastócitos, visando diminuir a perda sanguínea para o espaço extravascular (Kumar *et al.*, 2005). Uma sucessão de eventos acontece após a injúria, caracterizada por deposição de plaquetas, sua ativação e recrutamento de novas plaquetas dando resultado à formação de trombo rico em plaquetas que

tampona a lesão no endotélio (Magalhães, 2007). Iniciada a cascata, grânulos são liberados das plaquetas, as quais contêm fator de crescimento de transformação TGF- β , além de fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento derivado dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), prostaglandinas e tromboxanos, que atraem neutrófilos à ferida (Moura, 2017).

O coágulo é formado por colágeno, plaquetas e trombina, que servem de reservatório proteico para síntese de citocinas e fatores de crescimento, aumentando seus efeitos. Desta forma, a resposta inflamatória se inicia com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo a quimiotaxia (migração de neutrófilos para a ferida) (Moura, 2017). A formação de coágulo tampão rico em fibrina, além de estabelecer a hemostasia e formar uma barreira contra a invasão de micro-organismos, serve não somente para coaptar as bordas da ferida, cruzando a fibronectina, contribuindo para a estabilização das margens da lesão cedendo forças de tensão, embora mínimas. Proporciona também matriz celular provisória para que células cicatriciais, como fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos possam migrar para a ferida. Essa matriz servirá também como fonte de citocinas e fatores de crescimento que serão liberados durante as fases seguintes do processo cicatricial (Mandelbaum et al., 2003; Oliveira, 2009; Cabral, 2015; Lopes, 2016)

A fase inflamatória é determinada pela presença de células inflamatórias no tecido cicatricial, sendo intimamente ligada à fase da hemostasia, é dependente de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos (Mandelbaum *et al.*, 2003; (Oliveira e Dias, 2012). É nessa fase que surgem os sinais cardinais da inflamação: rubor, dor, calor, tumor e perda de função (Lopes, 2016). Esses sinais podem durar de 24 a 48 horas, podendo persistir até 2 semanas (Laureano e Rodrigues, 2011). A migração celular intensificada através das vênulas e extravasamento de moléculas séricas, anticorpos, complemento e proteínas pelos capilares são controlados pelo aumento do suprimento sanguíneo e da permeabilidade capilar além de vasodilatação (Carvalho, 2002). A combinação de neutrófilos degenerados, tecido desnaturado e de fluido presente na ferida dão origem à constituição de exsudado (Lopes, 2016).

Atraídos por substâncias quimiotáticas liberadas pelas plaquetas, os neutrófilos são as primeiras células a chegar à ferida, com maior concentração 24 horas após a lesão. Estes produzem radicais livres que colaboram na destruição

bacteriana e são gradativamente substituídos por macrófagos (Magalhães, 2007). Também produzem diversos mediadores pró-inflamatórios, como interleucinas – IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 – e fator de necrose tumoral α (FNT- α) e radicais livres de oxigênio com atividade antimicrobiana (Lopes, 2016). Os PMN têm vida breve e atuam principalmente com função fagocítica (Mandelbaum *et al.*, 2003).

As principais funções dos neutrófilos são prevenir e tratar a infecção da ferida e, assim, fornece um ambiente apropriado para reparo (Su *et al.*, 2019). Ao contrário dos neutrófilos, os monócitos são células essenciais na cicatrização. Os monócitos desenvolvem-se em macrófagos, e podem também dar origem a células epiteliais, histiócitos e células gigantes multinucleadas (Lopes, 2016). Os macrófagos são as principais células antes dos fibroblastos migrarem e iniciarem a replicação.

São predominantes do terceiro ao quinto dia após a lesão, atua como removedor fagocítico, debrida corpos estranhos, libera proteases, fazendo a remoção de colágeno desvitalizado dos coágulos de fibrina da ferida. Expressam vários fatores mitogênicos e citocinas como TGF, que estimula os queratinócitos. ILs e TNF, que promove a angiogênese, estimulam fibroblastos (produz colágeno) que contribui para a síntese de matriz extracelular (MEC), fundamentais para a transição para a fase proliferativa (Broughton II *et al.*, 2006; Campos *et al.*, 2007; Oliveira e Dias, 2012; Moura, 2017).

A partir do momento em que a fase de inflamação aguda termina, a permeabilidade vascular é restituída impossibilitando a passagem de células sanguíneas para o espaço extravascular. Contudo, ocorre proliferação de monócitos, mediante persistência bacteriana ou material estranho ao organismo, em um contexto de inflamação crônica (Lopes, 2016).

O encadeamento dos fenômenos citados – inflamação, fagocitose e cicatrização – envolve respostas por parte do sistema imune, iniciadas por mecanismos de imunidade inata. Quando insuficientes, segue-se uma resposta pelo sistema imune adquirido, representada em grande parte pela participação de linfócitos. Controverso, o papel dos linfócitos na cicatrização não está bem definido, contudo sabe-se que suas linfocinas têm influência sobre os macrófagos. Os linfócitos T revelam um papel importante no decurso da cicatrização, ao ponto da sua inexistência comprometer o processo (Lopes, 2016; Oliveira e Dias, 2012).

As células imunes que participam do reparo de feridas aparecem e se reúnem em uma determinada sequência espaço-temporal. A inflamação muito forte ou muito fraca não é boa para o reparo de feridas. Portanto, o estado imunológico do corpo é muito importante para o resultado e a qualidade do reparo de feridas (Su *et al.*, 2019).

3.1.2 Fase proliferativa (reparo)

A fase proliferativa é a responsável pelo "fechamento" da lesão propriamente dita (Mandelbaum *et al.*, 2003). Repor a perda de massa tecidual é um dos objetivos básicos desse período. Nesta fase, ocorre a reparação do tecido conjuntivo e do epitélio com a formação do tecido de granulação, com proliferação endotelial e de fibroblastos. O tecido de granulação é o responsável pelo preenchimento da ferida abaixo da crosta.

É constituída por quatro etapas fundamentais: reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno (Figura 3). Esta fase tem início ao redor do 4^o dia e se estende aproximadamente até o término da segunda semana. A reepitelização ocorre precocemente e inicia -se predominantemente pela mobilização e migração de células epidérmicas das margens da ferida, seguida por eventos de proliferação celular (Lopes, 2016). 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 (Broughton II *et al.*, 2006; Campos *et al.*, 2007; Moura, 2017).

A reepitelização é um componente essencial da cicatrização de feridas usado como um parâmetro definidor de sucesso. Na ausência de reepitelização, a ferida não pode ser considerada curada. Quebra de barreira fornece um portal para infecção da ferida. Este processo é prejudicado em todos os tipos de feridas crônicas. Falha de queratinócitos para manter a barreira pode contribuir para a recorrência da ferida, que é outro problema clínico significativo (Pastar *et al.*, 2014).

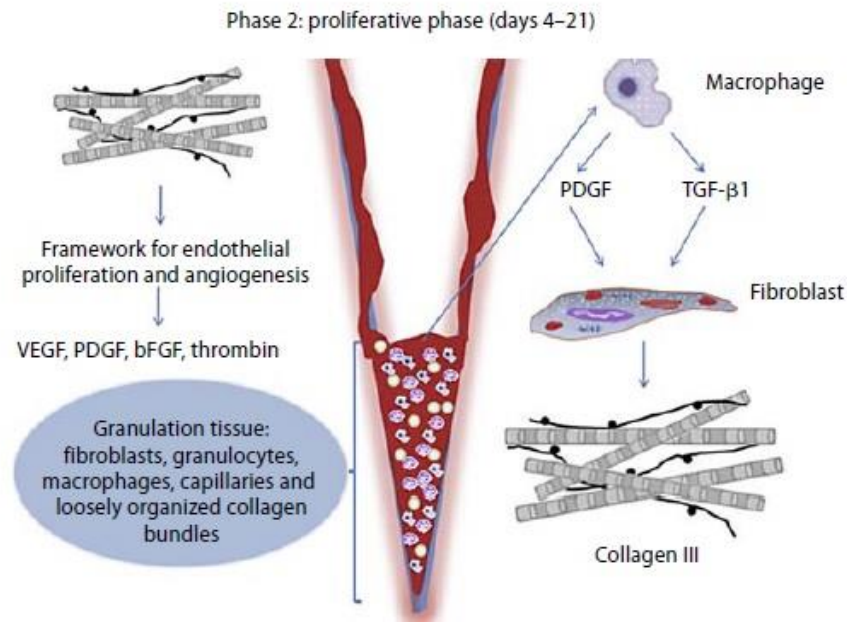


Figura 3: Fase proliferativa; formação do trombo, secreção de fatores de crescimento, síntese de colágeno III e o início da angiogênese.

Fonte: REINK e SORG, 2012.

As células epiteliais (queratinócitos) localizadas na borda da pele começam proliferando e enviando projeções para restabelecer uma barreira protetora contra perdas de fluido e posterior invasão bacteriana. O estímulo para proliferação epitelial e quimiotaxia é fator de crescimento epidérmico (EGF) e TGF- produzido por plaquetas ativadas e macrófagos (Broughton II *et al.*, 2006).

Esta reepitelização faz-se pelo aumento de tamanho, divisão e migração das células da camada basal da epiderme sobre a área de reparação do tecido conjuntivo subjacente. Os diferentes fatores de crescimento são responsáveis pelo aumento de mitoses e consequente hiperplasia do epitélio (Mandelbaum *et al.*, 2003; Oliveira e Dias, 2012).

A angiogênese é estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e é caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares, essencial para a cicatrização adequada (Campos *et al.*, 2007; Magalhães, 2007; Gelinski, 2016; Moura, 2017). A neovascularização é muito importante neste estágio por permitir a troca de gases, suprimento de oxigênio e nutrientes para as células metabolicamente ativas (Mandelbaum *et al.*, 2003; Magalhães, 2007). A fase de

granulação e a deposição do colágeno requerem nutrientes fornecido pelos capilares, e a falha em que isso ocorra resulta em uma ferida cronicamente não cicatrizada (Broughton II *et al.*, 2006).

A parte final da fase proliferativa é a formação de tecido de granulação, que recebe essa denominação devido a sua aparência granular, pela presença de inúmeros capilares (Oliveira e Dias, 2012). Esse tecido é produzido de três a quatro dias após a indução da lesão, como um processo intermediário entre o desenvolvimento da malha formada por fibrina e fibronectina e a reestruturação de colágeno. Uma vez restabelecidos o fluxo sanguíneo e a oxigenação, o principal fator desencadeador da angiogênese é reduzido e os novos vasos formados começam a diminuir (Oliveira e Dias, 2012)

Ocorre a intensificação da migração e a ativação de fibroblastos, que proliferam na região mais superficial da ferida, a partir da presença no local dos macrófagos e da produção e liberação de mediadores químicos e fatores de crescimento produzidos por eles (Magalhães, 2007; Moura, 2017). Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF) são os principais sinais para fibroblastos e são derivados de plaquetas e macrófagos (Broughton II *et al.*, 2006).

Os fibroblastos dos tecidos vizinhos saem do seu estado de quiescência e são ativados migrando das bordas para o centro da ferida. Através do aumento de fibroblastos ativados para produzir colágeno no local, a MEC passa a ser substituída por um tecido conjuntivo mais denso e elástico. O processo de proliferação fibroblástica e a atividade sintética do colágeno é denominado de fibroplasia que para ser eficiente, necessita de ocorrência paralela de neovascularização na região. (Magalhães, 2007; Moura, 2017).

Os fibroblastos iniciam a síntese e secreção de componentes da MEC, como glicosaminoglicanos e fibras colágenas tipo I e III, associadas à proliferação e ao crescimento interno dos capilares (angiogênese) (Oliveira e Dias, 2012). Além de produtor de colágeno, o fibroblasto produz elastina, fibronectina, glicosaminaglicana e proteases, que são responsáveis pelo desbridamento e remodelamento fisiológico (Mandelbaum *et al.*, 2003).

Histologicamente, o tecido de granulação, mostra um aspecto avermelhado, pelo predomínio de vasos neoformados. Estes vasos são permeáveis à

passagem de proteínas e líquido extracelular, portanto o novo tecido exhibe frequentemente edema (Tarôco, 2016).

A fase proliferativa é mais ativa durante 12 dias. Outro evento dessa etapa da cicatrização é a contração, processo pelo qual ocorre o fechamento espontâneo das feridas cutâneas, com redução do seu tamanho reorganizando o colágeno no tecido de granulação, através da ação especializada dos fibroblastos ativados, que se diferenciam em miofibroblastos no limite da ferida (De Nardi *et al.*, 2004; Marceu, 2010). Os miofibroblastos representam células especializadas dotadas de particularidades fenotípicas, contém fibras intracelulares de actina e miosina e forma conexões especializadas, ou fibronexus, com a MEC e outras células dentro da cavidade da lesão. Os miofibroblastos aproximam as margens da ferida, forçando as fibras de colágeno a se sobreporem e se entrelaçarem. A contração é visível aos 5-9 dias após a lesão (Hosgood, 2009; Oliveira e Dias, 2012).

Sob o efeito contrátil dos miofibroblastos a pele adquire um movimento centrípeto e desloca-se em direção ao centro da ferida, à medida que a ferida adquire uma aparência estrelada (Lopes, 2016). Mediante contato entre as margens da ferida, por mecanismo de retroalimentação negativa ou quando a tensão da pele circundante iguala ou supera as forças de contração, há a interrupção da contração. Se houver tecido de granulação exposto após o fim da contração, este é coberto por mecanismos de epitelização (Hosgood, 2006). Ao término da reepitelização da ferida, o número de miofibroblastos diminui rapidamente por apoptose (Hosgood, 2009).

3.1.3 Fase de maturação ou remodelação

A última fase de cicatrização compreende a remodelação do tecido conjuntivo e, por conseguinte, a transição da MEC à cicatriz (Lopes, 2016). Tem a função de reestabelecer a integridade total da derme e epiderme no local da lesão (Gelinski, 2016). A remodelação ocorre a partir de 21 dias até 1 ano após a lesão (Reinke e Sorg, 2012).

Somente após a maturação e a remodelagem da MEC, temos a resolução completa da ferida, que ocorre lentamente durante meses e até anos para que a cicatriz cutânea fique completamente madura (Magalhães, 2007). Essa fase é responsável por aumentar a força de tensão e diminuir o tamanho da cicatriz e do eritema. Reformulações dos colágenos, melhora nos componentes das fibras

colágenas, reabsorção de água são eventos que permitem uma conexão que aumenta a força da cicatriz e diminui sua espessura. Tardamente a cicatriz é considerada avascular pela diminuição da neovasculatura (Mandelbaum *et al.*, 2003).

Encerrando esta etapa, os anexos da pele (folículos pilosos e glândulas) ganham regeneração limitada e a coloração da cicatriz continua pálida, porque a regeneração de melanócitos é deficiente (Cabral, 2015; Magalhães, 2007). O aumento da síntese de colágeno e/ou a deficiência da colagenólise resultam na formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides (Tarôco, 2016; Souza, 2019);

Inicialmente ocorre deposição de fibronectina, colágeno, ácido hialurônico e proteoglicanos. Nesta fase, o tecido de granulação é rico em colágeno tipo III e vasos, sendo gradativamente substituído por uma cicatriz com predomínio de colágeno tipo I que é mais espesso (Figura 4), pela ação das colagenases (Laureano e Rodrigues, 2011; Gelinski, 2016). As fibras de colágeno tipo III começam a ser produzidas cerca de 48 a 72 horas após a lesão, com secreção máxima após 5 a 7 dias e um máximo acumulado após 2 a 3 semanas. Ao longo do ano seguinte, há a substituição progressiva do colágeno tipo III por colágeno tipo I, estável e semelhante ao pré-lesional. (Laureano e Rodrigues, 2011). O colágeno tipo I é orientado em pequenos feixes paralelos, e, portanto, é diferente do colágeno em malha diferente na derme saudável (Reinke e Sorg, 2012).

A força de tensão aumenta, após 1 mês correspondendo a cerca de 40% do verificado na pele íntegra. Após 1 ano a cicatrização normal tem aproximadamente 70% da força tensil (Magalhães, 2007; Carvalho 2002; Laureano e Rodrigues, 2011), citado por outros outros autores até 80% (Gelinski, 2016; Mandelbaum *et al.*, 2003; (Broughton II *et al.*, 2006; Marques, 2012; Childs e Murthy, 2017;), porém essa força tênsil jamais retornara aos 100% (Broughton II *et al.*, 2006; Campos *et al.*, 2007; Magalhães, 2007; Moura 2017). Da mesma forma, o colágeno em cicatrização, mesmo depois de 1 ano, nunca se tornará tão organizado quanto ao colágeno encontrado na pele não lesada (Broughton II *et al.*, 2006). A resistência de uma cicatriz é dada pela quantidade de colágeno depositada e pela forma com que as fibras estão organizadas (Oliveira, 2009), de modo que são formados feixes maiores dessa proteína com maior número de ligações covalentes transversais entre as fibrilas (Carvalho, 2002; Magalhães, 2007).

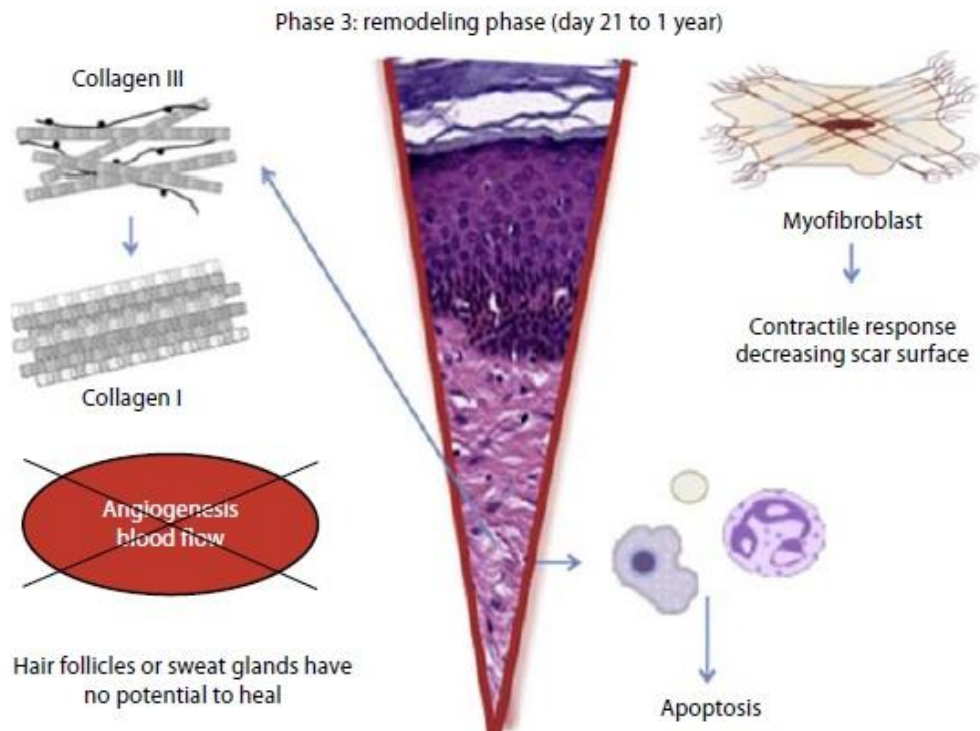


Figura 4: Fase de remodelação; processos regenerativos desaparecem e são seguidos por reorganização do tecido conjuntivo e contrátil resposta. Fonte: REINK e SORG, 2012.

O mecanismo de contração da ferida destaca-se pela diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos em conjunto com o fator TGF β (Tarôco, 2016). Os miofibroblastos causam contração da ferida por sua fixação múltipla ao colágeno e ajudam a diminuir a superfície da cicatriz em desenvolvimento (Reinke e Sorg, 2012).

Os principais fatores de crescimento envolvidos nesta fase são o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), PDGF e TGF- β . As metaloproteinases da matriz (MMP) e os inibidores de metaloproteinase da matriz (TIMPs) são enzimas extremamente importantes na remodelação do tecido conjuntivo durante o desenvolvimento, homeostase e cicatrização (Laureano e Rodrigues, 2011; Geliski, 2016; Barreto, 2017; Childs e Murthy, 2017). Enquanto PDGF estimula maior degradação de colágeno I e síntese de colágeno III, TGF- β induz maior secreção do primeiro e sua menor degradação por aumento da expressão de TIMPs e menor da de MMPs, sendo a remodelagem e a contração da ferida relativamente controladas pela relação entre eles (Marques, 2012).

Nas últimas fases da reparação surgem os eosinófilos que podem estar relacionados à produção de fatores de crescimento. Após o fechamento da ferida e eliminação dos microrganismos, os linfócitos compõem o subsistema leucocitário mais abundante (Mandelbaum *et al.*, 2003; Oliveira, 2009; Cabral, 2015;). Com a evolução do processo, acentua-se a deposição de colágeno e a maioria das células desaparece, observando-se a apoptose de fibroblastos e células endoteliais, formando finalmente o tecido cicatricial (Oliveira e Dias, 2012).

A complexidade da cicatrização de feridas torna vulnerável a interrupções em muitos níveis. Fatores que afetam as respostas fisiológicas e a função celular podem influenciar potencialmente a cicatrização de feridas (Broughton II *et al.*, 2006).

Dentre os fatores gerais que interferem na cicatrização, a idade, o estado nutricional do paciente, a existência de doenças de base, como diabetes, alterações cardiocirculatórias e relacionadas a coagulação, aterosclerose, disfunção renal, exposição excessiva à radiação quadros infecciosos sistêmicos e uso de drogas sistêmicas interferem negativamente no processo de reparo. Dos fatores locais, interferem a técnica cirúrgica, formação de hematomas, infecção, reação de corpo estranho, uso de drogas tópicas, ressecamento durante a cicatrização. Estudos demonstram que as feridas abertas formam crosta e epitelizam mais lentamente, enquanto a utilização de curativos úmidos melhora em cerca de 35% a taxa de reepitelização (Mandelbaum *et al.*, 2003).

Com o objetivo de reparar feridas cutâneas, possibilidades reparadoras têm sido propostas. Nesse sentido, os fitoterápicos têm sido estudados para essa finalidade. Na área farmacêutica, as plantas e os extrativos vegetais foram e continuam sendo de grande relevância, tendo em vista a utilização das substâncias ativas como protótipos para o desenvolvimento de fármacos e como fonte de matérias primas farmacêuticas, tanto para a obtenção de fármacos (substâncias ativas isoladas), como para a obtenção de adjuvantes (produtos utilizados na formulação de medicamentos) ou, ainda, de medicamentos elaborados exclusivamente a base de extratos vegetais, os medicamentos fitoterápicos. Dessa forma tem-se intensificado a pesquisa de produtos naturais para auxiliar na cicatrização (Marques, 2012).

3.2 Avaliação da cicatrização de feridas

A avaliação de feridas é de extrema importância para os profissionais de saúde, porque permite não só avaliar o estado inicial da ferida que irá iniciar tratamento, como também o sucesso ou insucesso do mesmo (Gouveia, 2009). Nesse contexto, existe a necessidade de descrever e quantificar o tamanho da ferida através de métodos práticos e confiáveis que caracterizem a cicatrização e comparem a mesma ferida em diversos momentos do processo cicatricial, ou seja, uma ferramenta indispensável para o acompanhamento da resposta tecidual frente a diferentes intervenções terapêuticas (Lagan *et al.*, 2000). Para a avaliação de áreas de feridas planas submetidas a tratamento local, temos a análise digital de imagem e planimetria como importantes instrumentos (Falcão *et al.*, 2001).

A fim de acompanhar de forma sistemática a evolução do processo de cicatrização de feridas, diferentes métodos de avaliação têm sido propostos. Dentre eles destacam-se a avaliação clínica da ferida e as avaliações morfométricas. Segundo Lima (2010), a avaliação clínica da cicatrização de feridas é o principal método utilizado quando se quer verificar a evolução do processo cicatricial e fundamenta-se sobretudo, no exame macroscópico específico da lesão, podendo ocorrer durante o exame clínico ou necroscópico.

De acordo com Nazaret (2018), as características macroscópicas da ferida podem ser avaliadas quanto a presença de edema, crosta, tecido de granulação, secreção, reepitelização e tecido desvitalizado, sendo classificadas em diferentes tempos em ausente quando não apresentam a alteração, discreto quando menos de 25% da ferida apresentam a característica avaliada, moderado quando 25-75% da ferida apresenta a característica ou intenso quando mais de 75% da ferida apresenta a característica avaliada. Já, de acordo com Cardinal *et al.*, (2009), a avaliação planimétrica ou morfométrica é utilizada quando se quer obter o percentual de retração centrípeta das feridas cutâneas durante a evolução do processo de cicatrização.

Os achados obtidos na avaliação planimétrica combinado aos observados na avaliação clínica, garantem maior credibilidade aos resultados. A avaliação clínica atua como parâmetro fundamental para correlacionar com os achados microscópicos. Com os resultados obtidos no exame físico, é possível fazer uma associação entre esses achados e o tempo da instalação da injúria tissular, sendo possível inferir em que fase da evolução do processo cicatricial a lesão se encontra (Hosgood, 2006).

O uso de instrumentos para acompanhamento do processo de cicatrização padroniza a avaliação das feridas e colabora para uma efetiva comunicação dos resultados obtidos. Entretanto, a escolha destes instrumentos para a avaliação e monitoramento de feridas deve ser pautada na necessidade do profissional e no tipo de lesão que está sendo analisada (Garbuio *et al.*, 2018).

A mensuração direta da ferida com instrumentos de precisão como paquímetros, pode manter contato do material a lesão o que pode causar desconforto ao paciente durante a avaliação. Com isso, o método de mensuração de imagens por programas computacionais vem ganhando cada vez mais destaque (Cardinal *et al.*, 2009).

As feridas podem ser avaliadas por meio de medidas tridimensionais ou bidimensionais. A medida bidimensional é a mensuração mais simples e mais usada na prática clínica. Essa medida compreende mensurações lineares, traçados e fotografias das feridas. O registro fotográfico pode fornecer o tamanho relativo da ferida, a cor do tecido e a condição da pele circunvizinha. As fotografias em série podem ser capturadas por uma câmera digital, a um ponto fixo da imagem, de modo que mudanças no curso da cicatrização se tornem evidentes. A planimetria por meio da fotografia é um recurso que oferece menor de menor risco para o paciente, pois não se faz necessário tocar na lesão, apesar de requerer mais recursos materiais para o procedimento. A mensuração planimétrica é mais utilizada em estudos de feridas agudas em animais, (Cooper, 200).

A maneira mais precisa para a avaliação da cicatrização de feridas pode ser obtida pelo acompanhamento da redução percentual da área em um determinado período. A taxa percentual de redução da área de uma ferida pode ser utilizada para distinguir entre uma ferida com potencial de cicatrização ou não e como uma importante ferramenta para distinguir entre regimes de tratamento eficazes e ineficazes (Khoo e Jansen, 2016).

Segundo Foltynski (2021), a sociedade de cicatrização de feridas recomenda o uso da taxa na redução da área da superfície da ferida como um marcador da eficácia da terapia. Se a área da superfície da ferida não reduzir em 50% ou mais em 4 semanas de tratamento padrão, devem ser introduzidas opções avançadas de terapia. Enquanto a diminuição da área da superfície da ferida em 10-15% em uma semana também pode ser útil para estimar a probabilidade de fechamento da ferida. Há uma

gama de métodos para medições da área da superfície da ferida que diferem na tecnologia utilizada, precisão, repetibilidade e nível de contato necessário com a pele ou ferida do próprio paciente.

Embora muitos métodos estejam disponíveis, o mais usado comumente tem sido o de computador programas de software e planimetria (Gethin *et al.*, 2015). O método ideal seria aquele que simultaneamente tenha precisão, confiabilidade (repetibilidade) e viabilidade (Wendland e Tylor, 2017). O uso de um aplicativo para smartphone promove boa viabilidade quando usado como uma ferramenta de ponto de atendimento (Wang, *et al.*, 2017).

A alta portabilidade e mobilidade dos smartphones são especialmente atraentes para aplicações clínicas (Tsai *et al.*, 2004). Imito e outros aplicativos dedicados a smartphones surgiram para fazer a medição da ferida e documentar de forma mais fácil e simples (Langemo *et al.*, 2015). O Imito é um aplicativo de mensuração de feridas, de planimetria digital, que não há necessidade de contato com a lesão, proporcionando uma vantagem em comparação com outros métodos. É um método útil e prático para medição de área com excelente repetibilidade e precisão (Biagioni *et al.*, 2021).

3.3 Biodiversidade e fitoterapia

Considerado um país privilegiado, o Brasil é possuidor de uma grande variedade biológica de plantas. Sua biodiversidade é considerada uma das mais ricas do mundo, contando com inúmeras espécies vegetais com potencial medicinal (Bastos e Lopes, 2010). Destacando-se no cenário mundial por apresentar uma extensa biodiversidade, sobretudo em relação à flora, nosso país ostenta um grande potencial para o desenvolvimento de pesquisas científicas e tecnológicas com tendência à descoberta e produção de fitofármacos e medicamentos fitoterápicos.

O potencial econômico da flora brasileira e sua biodiversidade, já eram descritos em inventários, desde 1886, evidenciando sua riqueza em plantas produtoras de frutos alimentares, resinas, óleos, gomas, aromas, e, sobretudo, o potencial medicinal, podendo citar muitas espécies (Jacobson *et al.*, 2005). O Brasil é detentor de uma enorme flora riquíssima em matéria prima que tem despertado o interesse de pesquisadores de várias universidades e instituições dedicadas a

fitoterapia. A região amazônica é considerada fonte inesgotável de potencialidades terapêuticas com o uso de plantas medicinais (Martins *et al.*, 2006).

Os produtos de origem vegetal, ao longo dos séculos, constituíram as bases para tratamento de diversas doenças, quer de forma tradicional, devido ao conhecimento das propriedades de determinada planta, que é passado de geração a geração, quer pela utilização de espécies vegetais, como fonte de moléculas ativas (Carvalho e Silveira, 2010). No processo de cicatrização de feridas, sua utilização é mencionada desde a pré-história, quando eram utilizados plantas e extratos vegetais, na forma de cataplasmas, com o propósito de estancar hemorragias e ajudar na cicatrização, sendo muitas dessas plantas ingeridas, para atuação em via sistêmica (Silva & Mocelin, 2007). A utilização de plantas e seus princípios ativos para a produção de fitoterápicos e fitofármacos é relevante no Brasil, uma vez que o país detém a maior parcela da biodiversidade mundial. Todavia, ainda não existem estudos suficientes que comprovem a não toxicidade de uma gama elevada de plantas utilizadas para o tratamento tanto de humanos quanto de animais (Batista *et al.*, 2017)

Observando os animais que, quando doentes, buscavam nas ervas a cura para suas afecções que o homem, por meio de intuição, começou a utilizar plantas terapêuticas, assim a natureza foi o primeiro remédio e a primeira farmácia a que a espécie humana recorreu (Fenta, 2012). Um grande número de plantas é usado por tribos e faz parte do folclore de muitos países para o tratamento de feridas e queimaduras (Thakur *et al.*, 2011).

O termo fitoterapia refere ao tratamento que utiliza plantas como matéria prima. Plantas medicinais são todos e quaisquer vegetais que possuam substâncias que possam ser utilizadas para fins terapêuticos. Fitoterápicos, são medicamentos produzidos através dos vegetais, ou de suas partes, com finalidade para o tratamento de doenças. Por se tratar de matérias primas naturais, de fácil acesso e o custo-benefício, a utilização desses medicamentos tem se tornado cada vez maior (Silva *et al.*, 2017). A atividade anti-inflamatória de compostos naturais, vem despertando bastante interesse por, em alguns casos, ter vantagens em relação anti-inflamatória clássica, como a baixa incidência de efeitos colaterais (Gómez Estrada *et al.*, 2011).

A diferença entre planta medicinal e fitoterápico reside na elaboração da planta para uma formulação específica, o que caracteriza um fitoterápico. Segundo a Secretaria de Vigilância Sanitária, em sua portaria no 6 de 31 de janeiro de 1995,

fitoterápico é "todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos do seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. É o produto final acabado, embalado e rotulado. Na sua preparação podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos na legislação vigente. Não podem estar incluídas substâncias ativas de outras origens, não sendo considerado produto fitoterápico quaisquer substâncias ativas, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo suas misturas". Neste último caso encontra-se o fitofármaco, que por definição "é a substância ativa, isolada de matérias-primas vegetais ou mesmo, mistura de substâncias ativas de origem vegetal" (ANVISA, 2010).

Os fitoterápicos não são apenas baratos e acessíveis, mas também seguros. As presenças de vários constituintes de sustentação da vida, em plantas, estimularam os cientistas a examinar essas plantas com uma visão para determinar as propriedades potenciais de cicatrização de feridas. Uma série de relatórios sobre a atividade antibacteriana, antiinflamatória e cicatrizante de várias plantas apareceram na literatura, mas a grande maioria ainda a ser explorado. Vários relatórios farmacológicos estão disponíveis em plantas que empregam diferentes modelos de cicatrização de feridas e seus mecanismos moleculares subjacentes para a validação de suas reivindicações tradicionais e desenvolvimento seguro e eficaz e medicamentos fitoterápicos mundialmente aceitos para feridas (Thakur *et al.*, 2011).

A fitoterapia está sendo considerada por muitos pesquisadores um tratamento eficaz, de fácil acesso e baixo custo, no que diz respeito a diversas áreas e enfermidades que acometem os animais (Barbosa, 2011). Contudo, na Medicina Veterinária, oposto do que ocorre na Medicina Humana, os estudos envolvendo produtos fitoterápicos para o controle de doenças ainda são escassos. Muitas plantas são tradicionalmente conhecidas como detentoras de propriedades biológicas variadas tais como, atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica, imunoestimulante, antiparasitária e inseticida de atividades anti-helmíntica, cicatrizantes, antiinflamatórias, necessitando, porém, que sejam comprovadas cientificamente, suas eficácias (Corrêa e Salgado, 2011).

Na saúde animal, o emprego da fitoterapia ainda é pouco abordado e explorado. Apenas 1% do mercado de fitoterápicos, no País, é voltado ao segmento

veterinário, porém é o setor que mais cresce, cerca de 25% ao ano. Entre os profissionais se observa um mercado em crescimento para o uso dos fitoterápicos, pois os clientes vão cada vez mais e em maior número às clínicas solicitando protocolos de tratamentos mais suaves e sem tantos efeitos colaterais para seus animais, também porque já usam fitoterápicos para si ou para sua família. Por ser uma Medicina Alternativa, a fitoterapia pode ser uma opção do veterinário, ao escolher entre o remédio alopático, o produto fitoterápico, ou o uso concomitante dos dois (Ozaki e Duarte, 2006).

O importante é ressaltar que a medicina veterinária é uma profissão que na prática concilia diariamente diferentes técnicas e que um profissional de saúde deve ser, antes de tudo, um observador livre de preconceito. É essencial que o veterinário possa utilizar essas terapêuticas de forma sensata, responsável e científica, trazendo benefícios e resultados reais aos seus pacientes.

A comprovação científica das propriedades farmacológicas de plantas propicia o desenvolvimento de novos medicamentos de baixo custo, ambientalmente corretos, seguros e eficazes para tratar os animais, fatores que viabilizam a produção animal em locais, onde os recursos financeiros são escassos. Permite também idealizar planos, sugerindo novas práticas de manejo (Souza, 2015).

Diversas propriedades terapêuticas das plantas são mencionadas pela população e posteriormente confirmadas, em sua maioria, nos estudos científicos, confirmando a importância da pesquisa etnofarmacológica, o que proporcionou o desenvolvimento de vários medicamentos (Silveira *et al.*, 2008).

Muitos laboratórios fitofarmacêuticos agora estão se concentrando seus esforços para identificar os constituintes ativos e os modos de ação de várias plantas medicinais. O valor medicinal dessas plantas encontra-se em constituintes fitoquímicos bioativos que produzem ação fisiológica definida no corpo humano. Esses constituintes incluem várias famílias químicas como alcaloides, óleos essenciais, flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas e compostos fenólicos. A seleção de extratos de ervas tem sido de grande interesse aos cientistas pela descoberta de novos medicamentos eficazes (Thakur *et al.*, 2011).

Aumentar a opção terapêutica para os profissionais da saúde, é a principal ideia na indicação do uso de fitomedicamentos (FTM) na medicina humana, e não substituir medicamentos registrados e já comercializados. A oferta de FTM

registrados, com espectro de ação adequado e com indicações terapêuticas definidas, conta com a segurança de um medicamento padronizado e com eficácia garantida (Klein *et al.*, 2009).

Com base no exposto, as plantas medicinais tornam-se alternativas de grande relevância, com imenso potencial, para o processo de cicatrização de feridas. Esses agentes naturais induzem a cura e regeneração do tecido perdido por múltiplos mecanismos, mas deve ter seu uso validado por estudos que afirmem seu potencial cicatrizante, sugerindo novos estudos de comprovação clínica, custos e benefícios, e a constante atualização acerca das publicações realizadas (Thakur *et al.*, 2011; Piriz *et al.*, 2014).

As propriedades mitogênicas, antimicrobianas e antioxidantes dos fitoquímicos presentes em vegetais também são pesquisadas, uma vez que são essenciais na cicatrização, tendo potencial de favorecer positivamente uma ou mais fases do processo de regeneração tissular (Ghosh e Gaba, 2013).

O uso de formulações tópicas na cicatrização, principalmente bases dermatológicas com características similares a pele, diminui as decorrências dos medicamentos alopáticos e por ser de fácil preparo e aplicação oferece um valor acessível para a população (Gelinski, 2016). Por ser uma Medicina Alternativa, a fitoterapia pode ser uma opção do veterinário, ao escolher entre o remédio alopático, o produto fitoterápico, ou o uso simultâneo dos dois.

Segundo Martelli *et al.*, (2018), o reparo tecidual de ferimentos, como um evento sistêmico, envolve uma série fatores que necessitam interagir entre si para que o processo seja eficiente. Precisamos progredir muito quanto à utilização e validação do potencial cicatrizante dos fitoterápicos. Conduzir pesquisas de forma criteriosa quanto à caracterização do produto fitoterápico utilizado, bem como o seu mecanismo de ação, desperta um maior interesse de indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de produtos fitoterápicos com qualidade comprovada, incentivando a realização de mais estudos relacionados às plantas medicinais.

Cerca de 70 plantas no Brasil, relacionadas pelo Ministério da Saúde, apresentam potencialidades medicinais e são estudadas quanto às suas propriedades farmacológicas, dentre estas, em torno de 18 espécies são apontadas na medicina popular para o tratamento de feridas. Para o tratamento de feridas, têm-se intensificado a pesquisa de produtos naturais para auxiliar na cicatrização, como o

óleo de copaíba, papaína, colágeno, vitamina A. Assim, as propriedades farmacodinâmica, antiinflamatória e imuno-reguladora dos produtos naturais têm sido testadas em diversos tecidos, com o objetivo de buscar subsídios no processo de reparo tecidual (Vasconcelos, 2011).

A fitoterapia é uma ferramenta a mais, que concede ao profissional variabilidade de produtos a serem utilizados, oferecendo opções terapêuticas de medicamentos equivalentes, também registrados, talvez mais baratos e com ação mais adequada e, quem sabe, com indicações terapêuticas complementares às medicações existentes (Lapa *et al.*, 2004).

A prescrição de fitoterápicos vem sendo valorizada nos últimos tempos, relacionada ao maior número de estudos clínicos que comprovam sua ação terapêutica. E dessa forma, o conceito da Fitoterapia vem sofrendo transformações, à medida que os profissionais veterinários vêm prescrevendo produtos naturais que tem a suas propriedades já comprovadas pela literatura científica. Levando em consideração que ultimamente, em busca de melhoria na qualidade de vida, pessoas têm procurado recursos mais naturais e saudáveis em meio a tantos produtos industrializados, levando os fitoterápicos a conquistar espaço cada vez maior entre a população. Ainda pouco abordado na saúde animal, a fitoterapia já é uma terapia reconhecida pela OMS, transmitindo a partir disso bastante credibilidade (Bessa, 2019).

Conforme a necessidade, as plantas medicinais podem ser de uso interno, em diversas preparações para serem ingeridas, ou de uso externo em outras preparações para uso na pele ou nas mucosas das cavidades naturais. Podem ser *in natura*, secas, torradas, em pó, trituradas, amassadas, inteiras. Se as preparações são feitas à base de tinturas, essências, óleos, macerações, infusões (chás), decocções, cataplasma, manipulações. A fitoterapia está sendo considerada por muitos pesquisadores um tratamento eficaz, de fácil acesso e baixo custo, no que diz respeito a diversas áreas e enfermidades que acometem os animais (Barbosa, 2011).

3.4 Água de coco

Conhecida como a árvore da vida, o coqueiro (Figura 2) é uma das plantas arbóreas mais úteis do mundo (Aragão *et al.*, 2001). As teorias sobre origem dessa

planta são controvérsias e se baseiam em evidências indiretas ocasionando controvérsias. O sudeste asiático, compreendendo uma vasta área que se estende da Malásia à Nova Guiné e Melanésia, é considerado seu provável centro de origem. O coqueiro chegou ao Brasil aportando na Bahia em 1533, em embarcações portuguesas oriundas das ilhas de Cabo Verde (Vigliar *et al.*, 2006).

O gênero *Cocos* é constituído apenas pela espécie *Cocos nucifera* L. (coqueiro) que é composta de algumas variedades, dentre as quais as mais importantes são: *Typica* (Var. Gigante) e *Nana* (Var. Anã). Os híbridos de coqueiro mais utilizados são resultantes dos cruzamentos entre essas variedades. O coqueiro anão constitui-se na variedade de coqueiro mais utilizada comercialmente no Brasil, para produção de água de coco, com qualidade sensorial superior às demais cultivares (Fontes *et al.*, 2002).

O coqueiro dá o coco que é um fruto tropical que oferece muitas formas de aproveitamento. Praticamente todas as suas partes, como raiz, caule, folha, inflorescência e fruto são aproveitadas para fins artesanais, alimentícios, agroindustriais, medicinais, agrícolas, biotecnológicos etc. Atualmente tem a mesma importância que em tempos passados, desempenhando um papel relevante na vida das pessoas que habitam as regiões tropicais úmidas. Constitui-se na exploração mais importante das culturas perenes capaz de gerar um sistema autossustentável, como ocorre em vários países, principalmente no continente asiático (Aragão *et al.*, 2001).

O coco é um fruto formado pelo epicarpo duro, mesocarpo, endocarpo e a semente formada pelo endosperma (líquido e que se bebe ou é a parte comestível) e embrião a parte basal do endosperma (Figura 3); (Brasil, 2009).

A partir do endosperma de cocos se obtém a água de coco, um líquido claro e nutritivo que é bastante consumida em países tropicais. Atualmente o alto consumo da água de coco, devido às suas qualidades naturais de hidratação, sabor aprimorado, propriedades funcionais de saúde e benefícios nutricionais, representa uma das categorias de bebidas que mais crescem em todo o mundo (Prado *et al.*, 2015). A água de coco é uma bebida agradável consumida diretamente do fruto nas áreas de produção ao longo de toda a costa brasileira e também nos centros urbanos do interior e vem ganhando popularidade no mercado mundial por ser conhecida como um produto saudável e repositivo de sais (Penha *et al.*, 2005).

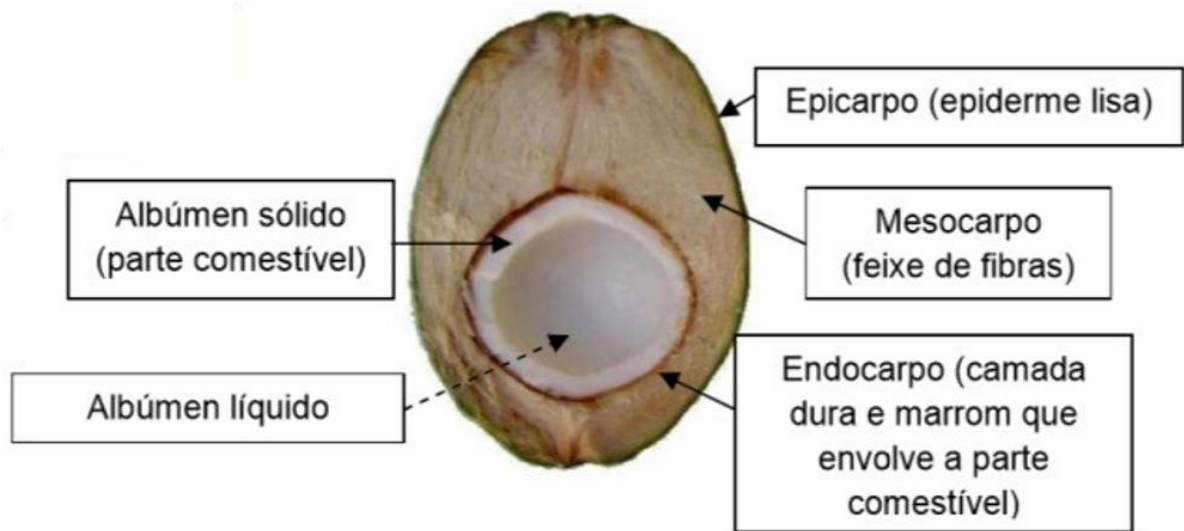


Figura 5: Corte longitudinal do coco verde e estruturas constituintes. Fonte: BENASSI, 2006.

Com grandes perspectivas internacionais, o aproveitamento da água de coco, é uma das principais utilidades da cultura do coqueiro no Brasil. Sendo empregada quase que exclusivamente para a alimentação humana, in natura (ou por meio de produtos industrializados (água-de-coco, leite, farinha e outros). Atualmente há uma grande demanda nacional quanto internacional para o consumo de água-de-coco. Países como EUA, na Comunidade Europeia e no Japão, no sentido de importar produtos naturais como água-de-coco, para competir no mercado das bebidas isotônicas. O que vem atraindo interesse na produção industrial, de água de coco de alguns empresários brasileiros a fim de atender melhor as demandas internas e externas (Aragão *et al.*, 2001).

Segundo Aragão *et al.* (2001), sua formação se inicia na cavidade central do fruto, em pequenas quantidades, a partir do segundo mês após a abertura natural da inflorescência e atinge o volume máximo em torno do sexto e sétimo mês (em média 250 ml a 500 ml ou mais, dependendo da cultivar). Sendo nesse período que a água é mais doce devido principalmente à maior quantidade de açúcares, como a frutose e a glicose. Mantendo-se constante esse volume durante um ou dois meses, devido à evaporação e à absorção pelo albúmen sólido, diminuindo posteriormente, até o final da maturação (frutos na idade de doze meses), quando atinge 100 ml a 150

ml. Para uso medicinal, a água menos adocicada (menor teor dos açúcares frutose e glicose), proveniente de frutos em torno de cinco meses de idade, pode ser utilizada.

A água apresenta, a partir da idade de oito meses, uma queda nos teores de frutose, glicose e simultaneamente, ocorre aumento no teor de gordura tanto no albúmen sólido quanto na própria água, tornando-a opaca. Consequentemente, a água-de-coco para consumo in natura deve ser procedente, preferencialmente, de frutos com seis e sete meses de idade (Aragão *et al.*, 2001; Magalhães *et al.*, 2005; Penha *et al.*, 2005).

A água de coco é uma solução natural e estéril, ligeiramente ácida, apresentando um valor de pH na faixa de 4.0 a 5.6. Variações significativas ocorrem no perfil nutricional da água de coco devido ao grau de maturação; a variedade da espécie cultivada; e a composição do solo. Consiste em um produto natural e praticamente livre de contaminações (Campos *et al.*, 1996; Khan *et al.*, 2003; Jackson *et al.*, 2004; Vigliar *et al.*, 2006). A água de coco-verde representa cerca de 25% do peso do fruto, sendo a quantidade de água por fruto de, aproximadamente, 400 mL. A característica sensorial que atrai bastante os consumidores é o seu sabor doce e levemente adstringente (Penha *et al.*, 2005).

O principal componente químico da água de coco é o açúcar na forma redutora (frutose e glicose) e não redutora (sacarose). Na água do coco maduro, a glicose e a frutose se combinam para formar a sacarose, que é menos doce quando comparada à frutose (Carvalho *et al.*, 2006a). Sua composição básica é de 95,5% de água, 4% de carboidratos, 0,1% de gordura, 0,02% de cálcio, 0,01% de fósforo, 0,5% de ferro, além de glicose, potássio, fibra, magnésio, zinco, lipídeos totais, aminoácidos, vitamina C, vitaminas do complexo B, proteínas, sais minerais, além de antioxidantes (Magalhães *et al.*, 2005; Vigliar *et al.*, 2006; Fonseca *et al.*, 2009).

3.5 Uso e benefícios da água de coco

No coco imaturo, a água é substância estéril, isenta de pirógenos. Estudos demonstram a semelhança de densidade, acidez, aminoácidos essenciais, vitaminas e eletrólitos da água-de-coco com o sangue, podendo ser substituto de plasma sanguíneo em casos emergenciais (Figura 4), não causando hemólise do sangue humano. Utilizada durante a Segunda Guerra Mundial, como infusão venosa, em soldados feridos, seu uso foi justificado pela sua composição eletrolítica rica em

glicose, frutose, aminoácidos essenciais, alta concentração de potássio, magnésio e cálcio, capaz de equilibrar os líquidos do organismo durante cirurgias de emergências (Aragão *et al.*, 2001; Campbell-Falck *et al.*, 2000).

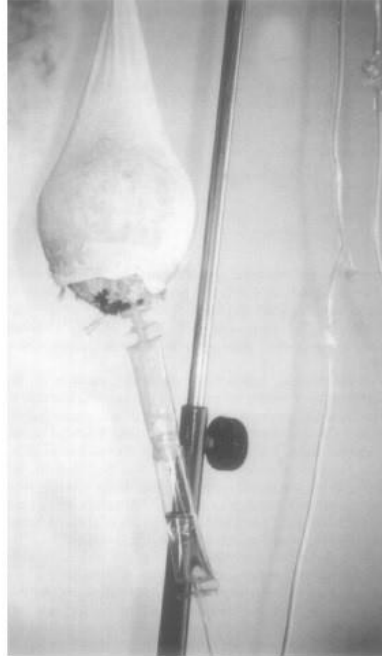


Figura 6: Infusão venosa de água de coco. Fonte: Campbell-Falck *et al.* (2000).

Como fonte de potássio, a água de coco pode ser utilizada na fase de convalescência da diarreia (Collares e Souza, 1985). Em alguns países, a água de coco é utilizada como solução de hidratação oral, no consumo diário, podendo ser utilizada para reposição eletrolítica nas mais diversas situações (Vigliar *et al.*, 2006). A água de coco demonstrou ser uma excelente forma de manutenção da hidratação corporal, entre atletas, promovendo um fator positivo no rendimento dos participantes (Bolzan *et al.*, 2013). Em alguns países, onde o déficit nutricional é alto, a água-de-coco é utilizada como substituta de produtos proteicos (Aragão *et al.*, 2001).

Dentre outros benefícios da água de coco para a saúde, podemos destacar atividade antioxidante, hepatoprotetora, ativador de fatores de promoção do crescimento celular; efeito cardioprotetor, efeito hipolipemiante, efeito anticolecistítico; efeito anticancerígeno; atividade antibacteriana, antifúngica, leishmanicida, tricomonocida; atividade anti cáries dentárias; antisséptico, efeito semelhante a hormônios. Em alguns hospitais foi incluída no protocolo de nutrição para pacientes após cirurgia bariátrica. A água de coco também se mostrou eficaz na

preservação dos implantes cutâneos. O bioproduto à base de água de coco e maltodextrina (ACP Surgery) demonstrou ser completamente seguro para uso em protocolos de jejum pré-operatório, para ser ingerido até duas horas antes de qualquer procedimento cirúrgico eletivo ou tipo de anestesia (Debmanda e Mandal, 2011; Magalhães, 2007; Carvalho *et al.*, 2006a; Moura, 2017; Cruz e Marimoto, 2004; Lim-Sylianco *et al.*, 1992; César *et al.*, 2015; Loki e Rajamohan, 2003; Santos, 2017).

A água de coco mantém a longevidade de córneas humanas para transplantes, podendo ser utilizada como meio de enriquecimento para bactérias, meio para fungos, implantes dentários e fibroblastos, e diluente para vacinas virais (Aragão *et al.*, 2001; Câmara *et al.*, 2011). Em coelhos, a ingestão de água de coco influenciou positivamente o processo de reparação tecidual (Carvalho, 2013).

Na esfera reprodutiva, suas peculiaridades nutricionais, como presença de todos os aminoácidos essenciais e não essenciais, bem como frutose, inulina, minerais, além de fatores de crescimento como o ácido 3-indol acético (IAA), garantem sua utilização como meio de conservação de sêmen de várias espécies de mamíferos, incluindo o homem. Excelentes resultados têm sido obtidos com o uso da água de coco em estudos de preservação seminal em animais domésticos como caprinos, ovinos, bovinos, bufalinos, suínos, caninos, equinos, coelhos, galos, felídeos, peixes de água doce como tambaqui, carpa, pirapitinga, além de animais silvestres como o macaco-prego. Também foi testada como meio de conservação e maturação de oócitos imaturos de ovários bovino e como meio de cultura para embriões de camundongos e bovinos. (Silva *et al.*, 2010; Câmara *et al.*, 2011; Salgueiro e Nunes, 2012; Salgueiro *et al.*, 2019).

Para o melhor aproveitamento da água de coco, é de grande importância o desenvolvimento de técnicas de industrialização, que mantenham as características nutricionais e o sabor da água-de-coco, garantindo mercado juntamente com outros produtos já estabelecidos como leite de coco, coco ralado e a copra. (Carvalho *et al.*, 2006a).

3.6 Água de coco em pó e sua utilização na cicatrização

Apesar de ser estéril, no interior do fruto, a possibilidade de contaminação e alterações bioquímicas durante a extração e envase levam a perda de qualidade do produto (Magalhães *et al.*, 2005). Mesmo experimentada com sucesso por muitos em

processos biotecnológicos, ao longo dos tempos, água de coco in natura encontrou dificuldades de expansão, baseado no fato da não reprodutibilidade dos resultados decorrentes, sobretudo, do uso incorreto desse insumo (Salgueiro *et al.*, 2019). Fez-se necessário então, a aplicação de tecnologias de processamento e conservação que possibilitem estender a vida-de-prateleira do produto e otimizar o aproveitamento da fruta (Magalhães *et al.*, 2005).

Diante da importância da água de coco agregada ao seu benefício clínico, iniciou-se no Ceará em 1997, um estudo que levou à padronização do fruto que seria o ideal para a utilização em processos biotecnológicos. Deste modo, buscou-se a estabilização da água de coco na forma de pó (ACP), fato alcançado no início de 2002, permitindo a conservação das suas características favoráveis e facilitando o seu uso em regiões onde não se disponham do fruto (Figura 7). As amostras são diretamente secas e transformadas em pó, as reações são inibidas pela mudança de fase mantendo inalterada todas as suas qualidades (Nunes; Salgueiro; Gondim, 2005). O histórico dos estudos que culminou com o processamento da água-de-coco em pó vem desde as décadas de 80 e 90. A primeira patente biológica brasileira foi registrada por um cearense, o cientista José Ferreira Nunes, professor de Veterinária na UECE, doutor em reprodução animal. Posteriormente, associaram-se os pesquisadores João Monteiro Gondim (médico) e Cristiane Clemente de Mello Salgueiro, veterinária (doutora em reprodução animal).



Figura 7. Figura ilustrativa da água de coco em pó. Fonte: Salgueiro *et al.* (2019).

A água de coco em pó (ACP) surge como um produto natural alternativo que preserva todas as características físico-químicas e nutricionais da água de coco in natura e pelo fato de ser padronizada e estabilizada na forma de pó ainda pode ser utilizada em centros que não dispõem da matéria prima (Câmara *et al.*, 2011). A desidratação da água de coco, que se caracteriza pela padronização e estabilização sem perdas de suas características bioquímicas, confere maior longevidade e estabilidade do produto em relação à água de coco in natura, facilitando seu armazenamento e uso (Nunes e Salgueiro, 2011). Além de simplificar sua utilização, representa uma alternativa para a difusão de várias biotecnologias (Salgueiro *et al.*, 2019).

O processo de produção de água de coco em pó se baseia numa sucessão de processos. Conforme a finalidade do produto, o fruto é selecionado em função de suas propriedades físico-químicas, como: volume, peso, diâmetro do albúmen, pH, osmolaridade, teor de carboidratos, teor de aminoácidos, teor de minerais, dentre outros. A obtenção do fruto se inicia por uma rigorosa seleção e higienização do mesmo, seguida de colheita do líquido endospermico do coco (água de coco), de forma asséptica, realizada amostragem após a filtração. O líquido filtrado é homogeneizado e bombeado para o sistema de secagem. Submetidas a um tratamento térmico, a mostra é seca e transformada em um pó, destituído de água livre, com alta solubilidade (Nunes; Salgueiro; Gondim, 2005).

A água de coco desidratada é um produto minimamente processado, obtido a partir de um processo adequado de desidratação, cujo teor de umidade seja igual ou inferior a três por cento. A uniformidade do produto, obtida mediante rigoroso controle de processamento, em condições específicas, leva à manutenção dos valores agregados do endosperma líquido do coco. É uma fonte natural com potencial gerador de bioprocessos e/ou bioprodutos que remonta longas décadas. Ao longo de décadas de estudos, e consolidaram-se experiências sobre as riquezas naturais e o potencial científico da água de coco. Com a introdução de pesquisas direcionadas para utilização da água de coco na reprodução animal, com resultados satisfatórios, ampliaram-se, bastante, as possibilidades e os avanços na área de bioprocessos e/ou bioprodutos (Salgueiro *et al.*, 2019).

Quadro 1 – Composição nutricional da água de coco em pó (ACP), em 100 g.

Carboidrato, por diferença (g)	76,00
Frutose (g)	7,80
Glicose (g)	6,20
Sacarose (g)	0,00
Proteína (g)	12,00
Umidade (g)	1,00
LIPÍDIOS	
Gorduras totais (g)	4,00
Gorduras saturadas (g)	2,46
8:0 ácido caprílico (g)	0,02
10:0 ácido cáprico (g)	0,02
12:0 ácido láurico (g)	1,41
14:0 ácido mirístico (g)	0,60
16:0 ácido palmítico (g)	0,42
<i>Gorduras monoinsaturadas (g)</i>	
18:1 ácido oleico (g)	0,12
<i>Gorduras poli saturadas (g)</i>	<i>0,47</i>
18:2 ácido linoleico (g)	0,54
Gorduras trans (g)	0,00
Colesterol (mg)	0,00
MINERAIS	
Sódio, Na (mg)	2.240,00
Cálcio, Ca (mg)	492,00
Ferro, Fe (mg)	8,00
Cobre, Cu (mg)	0,38
Fósforo, P (mg)	430,00
Magnésio, Mg (mg)	510,00
Manganês, Mn (mg)	2,60
Potássio, K (mg)	5.170,00
Selênio, Se (mg)	0,03
Zinco, Zn (mg)	3,30

VITAMINAS	
Vitamina B1 (mg), tiamina	4,55
Vitamina B2 (mg), riboflavina	0,07
Vitamina B3 (mg), niacina (ácido nicotínico e vitamina PP)	3,56
Vitamina B6 (mg), piridoxina	0,13
Vitamina C (mg), ácido ascórbico	16,51
AMINOÁCIDOS	
Ácido Aspártico (mg)	4,73
Ácido Glutâmico (mg)	12,41
Alanina (mg)	7,63
Arginina (mg)	1,88
Cistina (mg)	Traços
Fenilalanina (mg)	4,93
Glicina (mg)	3,98
Histidina (mg)	2,36
Isoleucina (mg)	2,65
Leucina (mg)	5,15
Lisina (mg)	2,61
Metionina (mg)	1,58
Prolina (mg)	5,34
Serina (mg)	2,54
Tirosina (mg)	0,82
Treonina (mg)	1,84
Triptofano (mg)	Traços
Valina (mg)	5,23
OUTROS	
Ômega 3 (g)	0,02
Ômega 6 (g)	0,02

Fonte: Santos (2014).

Em relação à reparação tecidual, possui substâncias com características de indução de crescimento celular e fito hormônios que podem auxiliam no processo de cicatrização, além de vitaminas do complexo B, ácido fólico, vitamina C e açúcares (Debmandal e Mandal 2011; Magalhães, 2007; Prades *et al.*, 2012). A água de coco em pó contém polímeros compostos por resíduos glicosídicos que mostram uma piezeletricidade comparada a do colágeno. Essa condição a torna própria em manter altos níveis de umidade no leito da ferida, melhorando o processo cicatricial tecidual (Nunes; Salgueiro, 2011).

Fundamentado em resultados obtidos com o uso da água de coco na sua forma natural, na conservação de células espermáticas durante os anos 80 e 90, foi desenvolvida uma composição com características cicatriciais baseada na água de coco em pó (Salgueiro *et al.*, 2019).

Em um estudo clínico, em fase pré-clínica, Magalhães (2007) avaliou os efeitos da água de coco em pó (ACP) em modelo cutâneo de cicatrização em ratos Wistar. O estudo foi conduzido no Laboratório de Cirurgia Experimental (LABCEX) da Universidade Federal do Ceará, e concluiu que o tratamento com ACP potencializou o processo de reparação tecidual, favorecendo o desenvolvimento de fibras colágenas.

Utilizada na produção de biofilmes, como um curativo bioativo, interferiu positivamente no processo de cicatrização em diversos tipos de feridas cirúrgicas. Santos *et al* (2015) avaliou o uso de biofilmes à base de água de coco em pó (ACP501) como coadjuvante no tratamento de afecções bucais em pacientes tratados para câncer de cabeça e pescoço. Os estudos foram desenvolvidos no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial (SCTBMF) do Setor de Odontologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), da Secretaria de Saúde do Ceará, da rede do Sistema Único de Saúde (SUS).

Fundamentado em estudos pré-clínicos e clínicos anteriores que consistiu em uma das etapas mais importantes para garantir a eficácia e segurança de um produto inovador, Moura em 2017, o propôs o desenvolvimento de uma bioemulsão à base de água de coco em pó (ACP-502), para uso no tratamento do pé diabético como protetor de feridas e indutor da cicatrização. Foram selecionados pacientes com úlceras neuropáticas ou isquêmicas sem infecção em qualquer fase de cicatrização, sendo acompanhados por 14 semanas consecutivas de tratamento ambulatorial e

observado o desfecho. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo controle (n = 34; gaze antimicrobiana e hidrogel), e grupo intervenção (n = 23; ACP-502). O estudo foi realizado no Setor de Pé Diabético do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão (CIDH), do Sistema Único de Saúde (SUS) em Fortaleza, Ceará, em 2017. Esse Centro é referência na prevenção e tratamento de pacientes com diabetes e hipertensão.

Tal estudo comprovou o potencial efetivo na cicatrização de úlceras de pé diabético, contribuindo para uma nova abordagem terapêutica mais acessível no tratamento de feridas em pacientes diabéticos. O tratamento interferiu nos escores clínicos dos pacientes afetados no que se refere ao tempo médio de cicatrização, ao risco de complicações e à instalação de sequelas permanentes, tornando viável uma opção terapêutica de fácil uso e menor custo (Moura, 2017).

Baseado nesses resultados, e na não identificação de trabalhos clínicos ou experimentais, que tenha avaliado a água de coco no processo de cicatrização de feridas em cães, a proposta deste trabalho será ousar com a realização de um estudo experimental com este fim. Para tal feito foi utilizado o creme de barreira ACP Derma cujo principal constituinte é a água de coco em pó.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade cicatrizante da formulação fitoterápica, creme de barreira ACP Derma, à base de água de coco em pó, em cães.

4.2 Objetivos específicos

- Mensurar o grau de reparação da lesão em cicatrização.
- Comparar a evolução do processo cicatricial, por meio de avaliações macroscópicas de feridas tratadas com a pomada CMR® e Vetaglós®, com feridas tratadas com pomada de água de coco.

5 METODOLOGIA

5.1 Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para o Uso de Animal (CEUA) da Universidade Estadual do Ceará (UECE), registrado sob o 11251322/2019 (Anexo I), em 21 fevereiro 2020, sendo realizado de acordo com Princípios Éticos de Experimentação Animal, adotados pela CEUA – UECE.

5.2 Delineamento experimental

5.2.1 Animais

Foram resgatados 05 cães errantes (*Canis lupus familiaris*) do perímetro urbano da cidade de Pentecoste, Ceará, todos do sexo feminino, sem raça definida, com peso variando de 4,5 kg a 12,400 kg e idades aproximadas de 05 meses a 01 ano e meio (Quadro 2). Esses animais foram abrigados, e alocados em canil, onde passaram por cuidados individuais, água e ração comercial super Premium, até o final do experimento. Foram vermifugados, administrado ectoparasiticida, realizada coleta de sangue para realização de hemograma e teste de leishmaniose (Figura 8). Os procedimentos foram realizados no Pet Shop e Clínica Veterinária Auqmia Veterinária e Serviços, no mesmo município, nos meses de outubro de 2020 a fevereiro de 2021.

Os animais que apresentaram alterações hematológicas, como anemia e hemoparasitoses, foram tratados e ao todo passaram por 15 dias de ambientação. Os animais foram cuidadosamente observados para verificar o seu estado geral, sobretudo nutricional e de limpeza, assim como quaisquer aspectos que pudessem interferir no pleno andamento do experimento.

Ao final do experimento todas os animais foram castrados, vacinados contra a Raiva e colocados para adoção responsável onde receberam um novo lar.

Quadro 2. Peso e idade aproximada dos animais (meses).

ANIMAL	1	2	3	4	5
PESO (kg)	7	4,6	4,5	7,7	12,4
IDADE	18	5	5	12	6



Figura 8. Teste qualitativo não reagente para leishmaniose dos animais do estudo.

5.2.2 Substâncias estudadas

Avaliou-se a eficácia da cicatrização de 03 pomadas comerciais;

- 1- CRM: Pomada homeopática cicatrizante para lesões de pele em geral, feridas cirúrgicas e ferimentos infectados.



Figura 9. CRM pomada.

FONTE: <https://www.realh.com.br>

Formulação:	<i>Bellis perennis</i> <i>Calendula officinalis</i> <i>Myristica sebifera</i>
Empresa fabricante:	Homeo Pet
Via de administração:	Tópica
Frequência de aplicação:	A cada 24 h
Condições de conservação:	Armazenar o produto em temperatura ambiente, ao abrigo do sol e calor (fogão). Manter sempre afastado de fontes de radiações eletromagnéticas (rádio, telefone, microondas, etc.) bem como de produtos químicos (alvejantes, desinfetantes, etc.).

2- VETAGLÓS: Pomada cicatrizante indicada para ferimentos superficiais de pele ou de difícil cicatrização; nos ferimentos infectados das regiões de articulações muito móveis; nas feridas e pisaduras infectadas; nas feridas ou escaras de decúbito infectadas, perdas epiteliais, lesões de escoriações, de coceiras do casco e da pele; nas úlceras infectadas e purulentas, furúnculos e abscessos; nas queimaduras e erupções vesiculosas e varioliformes; nas dermatites (inflamação da pele) e rachaduras da pele; na proteção das feridas cirúrgicas.



Figura 10. Vetaglós pomada.

FONTE: <https://www.vetnil.com.br/>

Formulação:	Sulfato de Gentamicina Sulfanilamida Sulfadiazina Ureia
Empresa fabricante:	Palmitato de Vitamina A Vetnil
Via de administração:	Tópica
Frequência de aplicação:	12-24 horas
Condições de conservação:	Armazenar o produto em temperatura ambiente, ao abrigo do sol e calor (fogão). Manter sempre afastado de fontes de radiações eletromagnéticas (rádio, telefone, microondas, etc.) bem como de produtos químicos (alvejantes, desinfetantes, etc.).

3- ACP DERMA CREME DE BARREIRA: O Creme ACP Derma forma uma barreira protetora e nutritiva para a pele. Além das propriedades do hidratante possui mais óleos essenciais, sendo mais indicado para pacientes acamados ou com mobilidade reduzida. Seu uso também é recomendado em áreas extremamente secas da pele. Suas substâncias com características de indução de crescimento celular e fito hormônios auxiliam o processo de reparação tecidual e cicatricial.



Figura 11. ACP Derma Creme de Barreira.

FONTE: <https://acpderma.com.br>

Formulação:	Água de coco em pó, água osmonizada, e maiores quantidades de óleos vegetais (óleo de coco, óleo de moringa, óleo de linhaça).
Empresa fabricante:	Biomátika, desenvolvido por ACP e UECE
Via de administração:	Tópica
Frequência de aplicação:	A cada 24 hs
Condições de conservação:	Conservar em local fresco, seco e ao abrigo da luz. Evitar estocar sob calor excessivo

5.3 Procedimento experimental

Para a realização do procedimento experimental todas as técnicas de antissepsia e assepsia foram observadas durante os procedimentos de confecção da ferida e durante os tratamentos.

Os animais foram submetidos à anestesia dissociativa injetável, utilizando a associação de dexmedetomidina 125 µg/m², metadona 0,2 mg/kg, midazolam 0,3 mg/kg IM, e após 15 minutos cetamina 2 mg/kg IV. Após o posicionamento dos animais em decúbito ventral, realizou-se tricotomia na região torácica dorsal de cada animal e posteriormente a antissepsia com iodo povidona a 0,2%.

As áreas das incisões foram demarcadas no dorso dos animais utilizando um pincel marcador, obedecendo a distância de 5 cm entre as lesões, em três locais na linha sagital mediana torácica dorsal, terço proximal, médio e distal. Após a demarcação, foram realizadas as incisões circulares nas áreas delimitadas com auxílio de um *punch keys* metálico de biópsia de 1 cm de diâmetro (Figura 12), contendo lâmina cortante na sua borda inferior, transpassando a pele e o subcutâneo com auxílio de bisturi, tesoura cirúrgica e pinça anatômica, realizando desta forma, a exérese do fragmento da pele e conseqüentemente expondo a fáscia dorsal muscular (Figura 13). O mesmo instrumento foi utilizado para induzir todos os ferimentos, sendo devidamente esterilizado para o uso no animal seguinte. Foi utilizada toda a profundidade do *punch* padronizando desta forma o tamanho da ferida, e atentando-

se ao fato de que todas as camadas fossem removidas, restando apenas a musculatura subjacente. A hemostasia por compressão digital com gazes foi eficiente evitando sangramento expressivo.



Figura 12. Detalhe do *punch* metálico utilizado para a marcação da ferida cutânea padronizada.

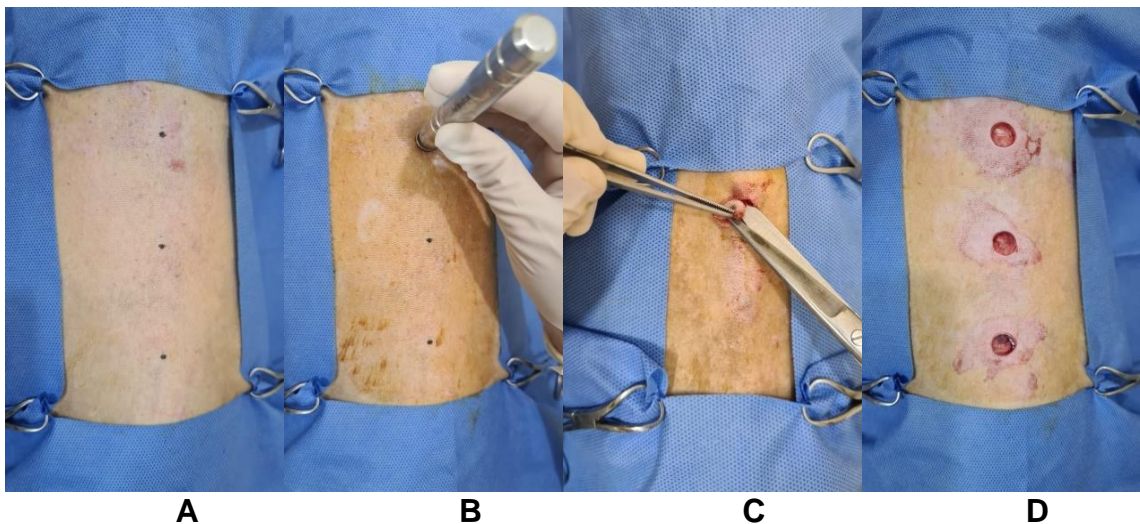


Figura 13. A. Demarcação; B. uso do *punch*; C. exérese do fragmento da pele; D. incisões circulares.

5.3.1 Tratamento das lesões

Os animais permaneceram em canil individual e foram submetidos ao tratamento, iniciando-se a aplicação das pomadas logo após a lesão (Figura 14) obedecendo a seguinte sequência:

- Lesão torácica terço proximal: CMR
- Lesão torácica terço médio: VETAGLÓS
- Lesão torácica terço distal: ACP



Figura 14. Aplicação da pomada após incisão cirúrgica.

Foi realizada analgesia pós-cirúrgica com Tramadol 2 mg/kg e Dipirona 25 mg/kg, ambos a cada 8 h VO, por 03 dias. Os animais fizeram uso de colar elisabetano para evitar lambedura no ferimento cirúrgico, durante os 14 dias de tratamento.

A aplicação tópica de uma camada das respectivas substâncias era feita de forma suficiente para cobrir as áreas das feridas por completo, sem necessidade de bandagem, uma vez ao dia, sempre no mesmo horário e pelo mesmo pesquisador.

5.3.2 Análise macroscópica

As feridas cirúrgicas foram observadas diariamente para avaliar os parâmetros qualitativos das principais características macroscópicas, quanto à presença e intensidade de exsudato, coloração do leito da ferida, presença e coloração de crostas (sim ou não). Foram consideradas cicatrizadas, quando recobertas por epitélio macroscopicamente distinguível.

Todos os animais tiveram suas lesões fotografadas smartphone com câmera digital de alta resolução (64 megapixels), posicionada a 30 cm de distância e paralelo a ferida. O marcador de calibração (código de resposta rápida [QR]) foi posicionado próximo da ferida, e uma fotografia tirada após o reconhecimento do QR code pelo aplicativo de mensuração de feridas Imito Wound (Figura 15). Esta abordagem evita a subestimação ou superestimação da estimativa da área da ferida.

A imagem foi posicionada e dimensionada na tela do smartphone para ocupar toda a superfície. A configuração da área no aplicativo Imito foi obtida traçando a circunferência com uma linha ponto a ponto. Com a imagem ampliada, a distância entre os pontos torna-se menor, o que melhora o contorno da borda da ferida.

O aplicativo calculou automaticamente largura, circunferência e área com planimetria digital, nos dias 4, 7, 10 e 14 dias do processo de cicatrização. O fechamento da ferida foi analisado através da mensuração da área de retração do ferimento nos dias mencionados.

A análise de redução de lesão, com paquímetro digital (Figura 16), foi feita pela medida linear transversal e horizontal da lesão e posterior cálculo da área, equivalente a uma elipse. Sendo a: medida transversal e b: medida horizontal redução da área foi acompanhada ao longo dos dias;

$$A = \frac{\pi \times a \times b}{4}$$

Experimento 1



Date of birth (age) -
Patient ID

Postoperative

Wound anamnesis

Type	Postoperative
Body region	
Wound known since	07/10/2020
Note	2 medicaçao

07/10/2020, 22:23

Wound assessment (1 of 1)

INFORMATION

Created by cinthia braga

STATUS

Area	1.0 cm ²
Circumference	3.6 cm
Length	1.2 cm
Width	1.1 cm
Depth	N/A

THERAPY



Figura 15. Mensuração da ferida através do aplicativo Imito Wound.



Figura 16. Mensuração da ferida com paquímetro digital.

Calculou-se ainda a taxa média de reparação da úlcera (TRm), que denota quantos mm² a área da úlcera diminuiu num dado intervalo de tempo (entre t1 e t2), sendo expressa em mm² /dia e definida pelo seguinte quociente:

$$TRm = \frac{- A (t2) - A (t1)}{t2 - t1}$$

Onde A(t1) e A(t2) são as áreas da úlcera nos tempos t1 e t2, respectivamente, sendo t2 > t1. As taxas de reparação média foram calculadas entre os dias TR4-7, TR4-14, TR7-10, TR7-14 e TR10-14.

5.4 Avaliação dos dados e análise estatística

Os dados foram submetidos aos testes de Shapiro-Wilk e Bartlett para investigar a distribuição normal dos resíduos e a homocedasticidade, respectivamente. Os dados da taxa de reparação entre os dias 4 e 7 (TR4-7), 4 e 10 (TR4-10), 4 e 14 (TR4-14), 7 e 10 (TR7-10), 7 e 14 (TR7-14) e, por fim, 10 e 14 (TR10-14) foram analisados em delineamento inteiramente casualizado com efeito dos tratamentos (ACP x CMT x VET) através da análise de variância (ANOVA). Área da ferida aplicativo (AFA), Área da ferida paquímetro (AFP) e Circunferência da ferida (CF) foram analisadas em delineamento em blocos (animais) ao acaso em esquema de parcela subdividida no tempo (4, 7, 10 e 14 dias). Quando observada diferença estatística, foi aplicado o teste de Student Newman Keuls test (SNK) para comparar as médias. Os dados foram expressos com média e erro padrão da média (EPM). O nível de significância considerado foi de 5% (P <0.05). Todas as análises foram realizadas pelo software R (Team, 2020).

6 RESULTADOS

6.1 Avaliação macroscópica da ferida

As lesões experimentais foram avaliadas do ponto de vista clínico ao longo dos quatorze dias de experimento. Uma análise descritiva das características macroscópicas das lesões, observadas nos diferentes momentos, é possível pontuar alterações importantes no processo de cicatrização das lesões dos cinco animais.

6.1.1 Edema

A presença de edema foi notificada em escores ausente, discreto, moderado e intenso. Durante o período inflamatório, a presença de edema foi observada até o 4º dia no animal 2 sendo intenso na ferida tratada com CMR e moderado na ferida tratada com Vetaglós; no animal 3, a ferida tratada com Vetaglós apresentou edema discreto. Ao 7º dia de tratamento o animal 2, apresentava edema discreto na ferida tratada com CMR. Nesses dois animais, as feridas tratadas com ACP não apresentaram edema, assim como também nos demais animais em nenhum dos ferimentos.

Das feridas tratadas com CMR 20% apresentaram edema até o 7º dia de tratamento, enquanto que das feridas tratadas com Vetaglós 40% apresentaram edema até o 4º dia. No 10º e no 14º dia de tratamento nenhuma ferida apresentava edema, assim como em nenhum dia do tratamento com ACP.

Tabela 01: Frequência relativa (%) referente à presença de edema nas feridas induzidas tratadas com as pomadas CMR, Vetaglós e ACP.

Tratamento	D4	D7	D10	D14
CMR	20%	20%	0%	0%
VETAGLÓS	40%	0%	0%	0%
ACP	0%	0%	0%	0%

6.1.2 Exsudado

As características exsudativas da fase inflamatória também foram acompanhadas durante o experimento. No 1º dia de pós-operatório, observou-se exsudato de característica serosanguinolento no animal 1 em todas as feridas sendo moderada na ferida CRM e Vetaglós e discreto na ACP. No animal 2, de forma mais intensa na ferida tratada com CMR, moderado na Vetaglós e ausente na ferida tratada com ACP. O animal 3 não apresentou exsudato em nenhuma das feridas. O animal 4 apresentou exsudato seroso moderado nas feridas tratadas com CMR e Vetaglós e discreto nas feridas tratadas com ACP.

Ao 4º dia de tratamento, apenas o animal 2 ainda apresentava exsudato serosanguinolento nas feridas tratadas com CMR e Vetaglós de forma moderada e discreta, respectivamente. A ferida tratada com ACP assim como as demais feridas dos outros animais não apresentavam exsudato.

Em nenhum dos animais, assim como nenhuma das feridas apresentaram infecção com presença de secreção purulenta.

Tabela 02: Frequência relativa (%) referente à intensidade de exsudato (serosanguinolento ou seroso), nas feridas induzidas tratadas com as pomadas CMR, Vetaglós e ACP, no primeiro e quarto dia de pós-operatório.

Tratamento 1º dia	Intensidade Exsudato (%)			
	Intenso	Moderado	Discreto	Ausente
CMR	20%	40%	0%	40%
VETAGLÓS	0%	60%	0%	40%
ACP	0%	0%	40%	60%
4º dia				
CMR	0%	20%	0%	80%
VETAGLÓS	0%	0%	20%	80%
ACP	0%	0%	0%	100%

6.1.3 Presença de crostas e coloração da ferida

Ao 4º dia de avaliação (Figura 17), o animal 1 apresentava feridas secas, de coloração avermelhada nas feridas tratadas com CMR e Vetaglós e na ferida tratada com ACP apresentou início de retração e intensa crosta amarelada. O animal 2, apresentou as feridas tratadas com CMR e Vetaglós úmidas, avermelhadas e a ferida tratada com ACP estava seca e com crosta levemente amareladas. O animal 3 apresentou feridas secas, avermelhadas com crostas em todas as feridas e retração parcial na ferida tratada com CMR. O animal 4 todas as feridas estavam secas, avermelhadas e com crostas mais evidentes na ferida tratada com ACP. O animal 5 apresentou feridas secas, avermelhadas e com crostas. Na sua totalidade 100% das feridas tratadas com ACP encontravam-se secas e com crostas, enquanto CMR e Vetaglós ainda apresentaram feridas úmidas e sem crostas.

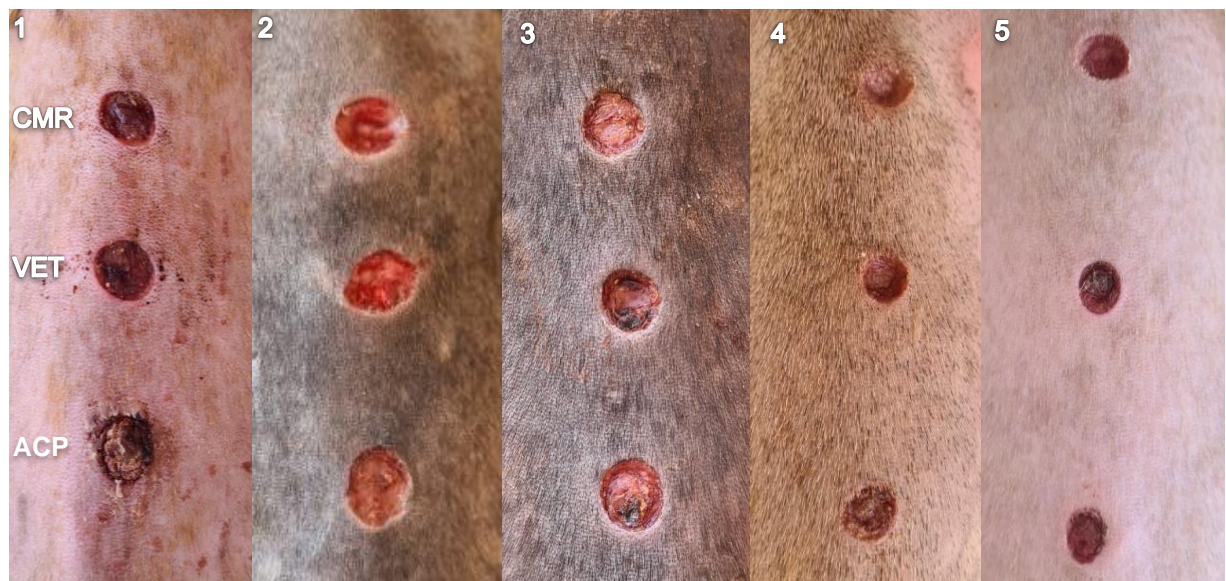


Figura 17. Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no quarto dia de tratamento.

Ao 7º dia (Figura 18) no animal 2, a ferida tratada com Vetaglós apresentava umidade e ainda não apresentava crostas, diferentemente dos demais animais em que todas as feridas já apresentavam.



//

Figura 18. Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no sétimo dia de tratamento.

Ao 10^o dia (Figura 19), todas as feridas apresentavam crostas. No animal 1, crostas mais espessas e coloração escura em todas as feridas e os demais animais, lesões mais avermelhadas. Todas as feridas apresentavam-se secas e sem secreção.



Figura 19. Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no décimo dia de tratamento.

Ao 14º dia (Figura 20), todos os ferimentos se encontravam cicatrizados em todos os animais. No animal 1 a ferida tratada com Vetaglós não apresentava mais crostas, assim como todas as feridas do animal 3



Figura 20. Aspectos macroscópicos do processo de cicatrização no décimo quarto dia de tratamento.

6.2 Evolução da área da ferida

As taxas de reparação estão descritas na tabela 3. Pode-se observar que ACP, CMR e VET não influenciaram significativamente TR4-7, TR4-14, TR7-10, TR7-14 e TR10-14. Entretanto, TR4-10 variou em função dos tratamentos ($P < 0.05$). ACP diferiu estatisticamente de CMR e foi semelhante a VET. VET e CMR não diferiram.

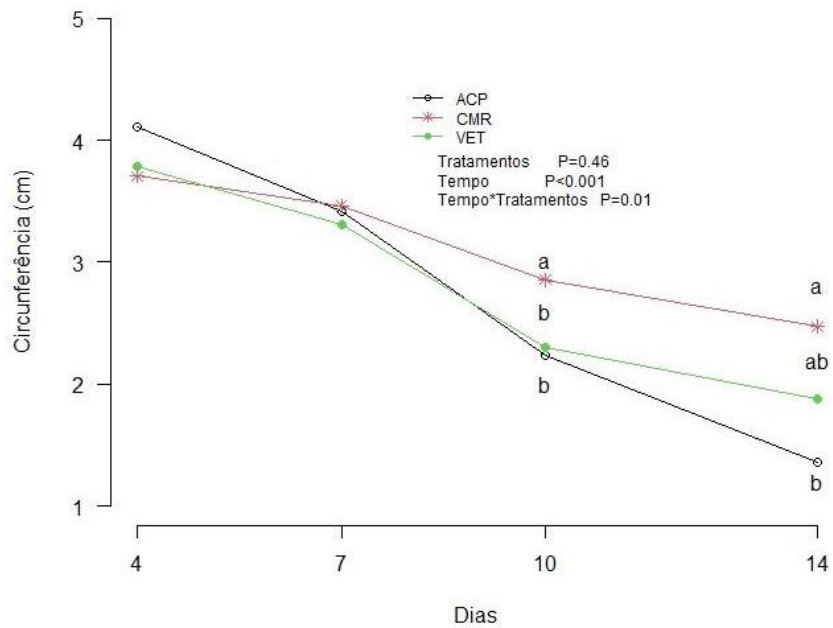
Tabela 03: Média, erro padrão da média e p-valor das taxas de reparação entre os dias 4, 7, 10 e 14 para ACP, CMR e VET, em percentual.

Tratamento	Taxa de reparação, %					
	Dias 4 - 7	Dias 4 - 10	Dias 4 - 14	Dias 7 - 10	Dias 7 - 14	Dias 10 - 14
ACP	0,13±0.02	0,15±0.02 ^a	0,12±0.02	0,16±0.02	0,12±0.01	0,08±0.02
CMR	0,03±0.04	0,06±0.02 ^b	0,06±0.01	0,09±0.01	0,09±0.01	0,08±0.02
VET	0,08±0.02	0,11±0.02 ^{ab}	0,09±0.01	0,14±0.05	0,08±0.01	0,08±0.01
Estatísticas						
<i>p</i> -valor [#]	0,11	0,02	0,06	0,26	0,30	0,98

*EPM: Erro padrão da média. #Níveis de significância do teste F da análise de variância.

Estão apresentados os valores médios referentes à AF e CF e os efeitos dos dias e tratamentos na tabela 4. Para AFA, houve interação entre tratamentos e dias. ACP e VET apresentaram diferenças entre o dia 4 e 7. Já CMR só começou a reduzir entre o dia 7 e 10. ACP diminuiu até o dia 14. Por sua vez, VET e CMR estabilizam no dia 10. No dia 4, ACP apresentou o maior valor. Nos outros dias, não houve diferença entre os tratamentos. Para CF, ACP apresentou redução significativa entre os dias 4 e 7. CMR e VET reduziram CF entre os dias 7 e 10, estabilizando em seguida. Por sua vez, ACP apresentou valores decrescentes até o dia 14. Os tratamentos não diferiram nos dias 4 e 7. No dia 10 e 14, CMR teve CF superior a ACP (gráfico 1).

Gráfico 1. Circunferência (cm) das feridas.



Os tratamentos não diferiram para AFP ($P = 0.30$). Já os dias influenciaram significativamente. Houve redução significativa nos dias 4 até o dia 14 (gráfico 2).

Gráfico 2. Área da circunferência do paquímetro (cm²).

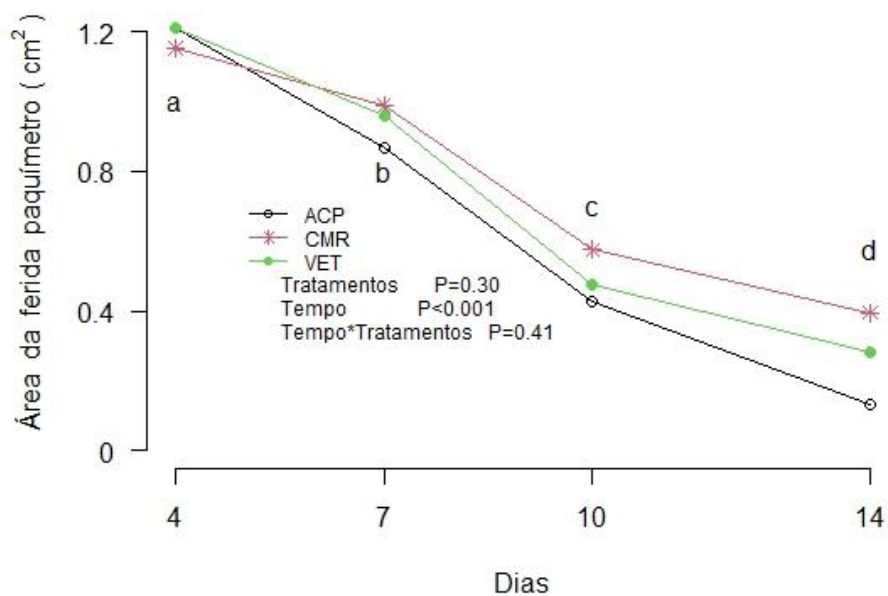


Tabela 04: Média, erro padrão da média e p-valor da área da ferida aplicativo (cm²), circunferência (cm) e área da ferida paquímetro (cm²) dos dias 4, 7, 10 e 14 para ACP, CMR e VET.

Área da ferida aplicativo, cm²		Dias			
Tratamento	4	7	10	14	
ACP	1,3±0.2 ^{Aa}	0,9±0.1 ^{Ab}	0,4±0.1 ^{Ac}	0,1±0.1 ^{Ad}	
CMR	1,0±0.1 ^{Ba}	0,9±0.1 ^{Aa}	0,6±0.1 ^{Ab}	0,4±0.1 ^{Ab}	
VET	1,1±0.1 ^{Ba}	0,9±0.1 ^{Ab}	0,4±0.1 ^{Ac}	0,3±0.1 ^{Ac}	
Fontes de Variação		Pomadas	Dias	P x D	
<i>p-valor</i> [#]		0.94	<0.001	0.02	

Circunferência, cm		Dias			
Tratamento	4	7	10	14	
ACP	4.1±0.3 ^{Aa}	3.4±0.2 ^{Ab}	2.2±0.4 ^{Bc}	1.3±0.2 ^{Bd}	
CMR	3.7±0.2 ^{Aa}	3.4±0.3 ^{Aa}	2.8±0.4 ^{Ab}	2.5±0.3 ^{Ab}	
VET	3.8±0.2 ^{Aa}	3.3±0.3 ^{Aa}	2.3±0.4 ^{Bb}	1.8±0.3 ^{ABb}	
Fontes de Variação		Pomadas	Dias	P x D	
<i>p-valor</i> [#]		0.46	<0.001	0.02	

a,b,c,d indicam diferença entre dias no mesmo tratamento. A,B indicam diferença entre tratamentos no mesmo dia.

DISCUSSÃO

A revisão de literatura não identificou trabalho clínico ou experimental, que tenha avaliado a ação cicatrizante da pomada à base de água de coco em pó em cães comparando a pomadas alopáticas (Vetaglós®) e homeopáticas (CMR®) utilizadas comercialmente no ramo veterinário como cicatrizante para cães e gatos. Não se identificou estudo experimental com esta finalidade na espécie estudada.

O animal escolhido foi o cão (*Canis lupus familiar*) por apresentarem muitas vezes, dificuldades de manejo, optando-se por buscar uma nova terapia que auxilie na otimização do processo de cicatrização. Quando se resolveu testar o a pomada de ACP (sem referência na literatura como cicatrizante em cães) neste experimento, teve-se como base em estudo anterior existente que comprovou a eficácia da água de coco em pó na aceleração cicatricial em pacientes diabéticos humanos.

O modelo de ferida aberta ocasionada e padronizada por *punch* de 1cm de diâmetro, com cicatrização por segunda intenção tornou-se viável, pois segundo Cohen e Mast (1990), estas feridas podem ser avaliadas quando se quer saber a influência de substâncias de ação tópica no reparo de feridas. Segundo Magalhães (2007), o monitoramento do processo de cicatrização *in vivo* requer medições sucessivas em uma mesma unidade experimental. Dessa forma, no estudo aqui realizado padronizou-se o procedimento de aquisição das imagens digitais, de maneira a permitir que, em diferentes momentos, a captura das imagens, a calibração do aplicativo e a mensuração das feridas, fossem realizadas dentro do mesmo enquadramento.

O fechamento da ferida que é mensurada por planimetria ou a partir de imagens calibradas tiradas em intervalos durante o estudo pode ser diferenciado em seus componentes, como por exemplo, a contração da ferida. Usando esses modelos podemos avaliar a capacidade dos agentes de modular (melhorar ou prejudicar) o processo de cicatrização de feridas e investigar o desempenho físico dos dispositivos de gerenciamento de feridas.

A avaliação macroscópica deste estudo foi realizada utilizando-se paquímetro digital e um aplicativo específico (Imito Wound), para mensuração do reparo tecidual da lesão das feridas. Este processo experimentalmente induzido em cães foi avaliado *in vivo* do ponto de vista da regressão da área ulcerada ao longo do tempo. Sendo assim, foram analisadas variáveis que mediram a área e circunferência da ferida, taxa média de reparação, ou seja, quantos mm² a região ulcerada regrediu nos dias

estudados. Para determinar estes parâmetros foi necessário calcular a área das feridas usando técnica planimétrica.

Neste estudo, optou-se pela planimetria digital, por se tratar de um método objetivo, rápido e acurado, cujo uso tem se tornado corriqueiro (Magalhães, 2007). As feridas foram mensuradas com paquímetro digital e fotografias usando aplicativo de mensuração de feridas. Segundo Carvalho *et al.* (2006b), a medida bidimensional é a mensuração mais simples e mais usada na prática clínica. Essa medida abrange mensurações lineares, traçados e fotografias das feridas. As medidas lineares medem o tamanho ou a extensão das feridas (comprimento e largura), fornecendo a tendência do processo de cicatrização. O uso da planimetria por meio da fotografia é um recurso de menor risco para o paciente, visto que não se faz necessário tocar na lesão. Além disso, as imagens digitais constituem um arquivo definitivo do processo cicatricial que podem ser utilizados em estudos complementares ou em revisões posteriores. Os dados gerados por meio das técnicas de mensuração constituíram um método planimétrico acurado, que propiciou o monitoramento espacial e temporal da reparação tecidual *in vivo*. Esta abordagem deve ser estimulada, pois requer um número menor de unidades experimentais para a realização dos experimentos.

Na literatura foram encontrados estudos experimentais, para avaliar o período de cicatrização de feridas que variaram de 3 a 36 dias. Diante dessa variedade de períodos, considerou-se que não existe um protocolo oficial de avaliação de cicatrização de feridas. Desta forma, resolveu-se adotar neste estudo os dias 4, 7, 10 e 14 para análise dos parâmetros macroscópicos e a taxa de reparação da ferida.

O creme de barreira ACP Derma é constituído de água de coco em pó e óleos vegetais (óleo de coco, óleo de moringa, óleo de linhaça). De acordo com Lin *et al.* (2018) quando aplicados topicamente os constituintes dos óleos vegetais (triglicerídeos, fosfolipídeos e antioxidantes), podem atuar sinergicamente por vários mecanismos: produção da homeostase da barreira cutânea, atividades antioxidativas, propriedades antiinflamatórias, atividades antimicrobianas direta ou indireta (regulação positiva de peptídeos antimicrobianos), promoção de cicatrização de feridas. Ainda segundo o autor estudos futuros podem adicionar as descobertas atuais com um melhor entendimento desses óleos, com potencial para o desenvolvimento de tratamentos dermatológicos e produtos para a pele.

Sinais da inflamação como edema, hiperemia e presença de exsudato constituem achados esperados após a realização de uma lesão e podem ser minimizados por agentes que favoreçam a cicatrização (De Oliveira *et al.*, 2020).

Nas feridas tratadas com o creme de barreira ACP Derma, houve um papel preponderante importante na fase inflamatória (até o 4º dia), com marcante ação, diminuindo o edema e apresentando ausência de exsudato, promovendo uma entrada mais precoce na fase proliferativa. No início da fase de proliferação (4-7 dias), houve formação de crosta e início de retração mais marcante quando comparada os demais tratamentos.

Até o quarto dia do pós-operatório foi observado nas lesões cutâneas das feridas tratadas com CRM que 20% apresentaram edema, nas feridas tratadas com Vetaglós 40% enquanto nenhuma das feridas tratadas com ACP apresentou edema. A ausência de edema pode estar associada à presença dos ácidos oleico e linoleico presente no creme de barreira ACP, que de acordo com Cardoso *et al.* (2004), mostrou em seu trabalho que feridas tratadas com n-9 e n-6 apresentaram menos edema nas primeiras 48 horas quando comparados ao grupo controle.

Ao 7º dia 20% das feridas tratadas com CMR ainda apresentavam edema. Os resultados diferiram do estudo realizado por Martins *et al.* (2003), comparando fitoterápicos de uso tópico na cicatrização da pele em equinos, em que se observou que na fase inflamatória do processo de cicatrização, as feridas tratadas com calêndula apresentaram bordos menos edemaciados e crostas serosas, lisas e delgadas, comparado aos demais grupos do tratamento. Entretanto os resultados estão de acordo com a literatura que afirma que o edema ocorrido na região das lesões pode durar até sete dias, e é consequência do aumento da permeabilidade vascular que se desenvolve na fase inflamatória da ferida, como uma resposta tecidual protetora (Hosgood, 2013).

De acordo com Garros *et al.* (2006) na fase inicial da cicatrização, a fase inflamatória, é vital para o processo de reparação. Sem inflamação não há reparação. Ocorre aumento da permeabilidade capilar e consequente migração de células (leucócitos, linfócitos, eritrócitos) para a ferida, que com o acúmulo de plasma, constituem o exsudato inflamatório. Fato que foi observado nesse trabalho onde exsudato esteve presente no primeiro dia de tratamento com intensidade variada em todos os tratamentos. No 4º dia apenas o tratamento com ACP apresentou ausência

de exsudato. Resultado semelhante apresentado no trabalho de Magalhães (2007), onde não se visualizou sinais de exsudato na observação macroscópica realizada nos três grupos de tratamentos em ratos (água de coco liofilizada Amorfa e Cristalina-aquosa, Amorfa e Cristalina-gel e Triglicerídeo).

Segundo Magalhães (2007), a observação da formação de crosta em uma ferida cutânea favorece o processo de reparo. O ressecamento da crosta superficial, também auxilia no processo de contração da ferida, que durante a desidratação diminui de tamanho e leva o tecido a ela aderido. Neste estudo, no 4º dia de tratamento todas as feridas tratadas com ACP apresentaram crostas enquanto houve a presença de feridas úmidas e sem crostas nos demais tratamentos.

A progressão temporal do ponto de vista macroscópico, sob avaliação da área da lesão, observou-se que, no 4º dia houve uma expansão da área ulcerada, quando comparada área inicial produzida e padronizada pelo *punch*, das feridas tratadas com ACP, concordando com os resultados de Magalhães (2007) onde o grupo tratado com água de coco Amorfa e Cristalina-aquosa e com água de coco liofilizada Amorfa e Cristalina-gel também mostraram expansão.

Neste estudo a taxa de reparação média das feridas tratadas com ACP teve maior percentual em todos os dias comparados, exceto nos dias 10-14, onde tiveram resultados semelhantes as demais. Porém os tratamentos não influenciaram significativamente na taxa de reparação. Já a TRM 4-10, variou em função dos tratamentos ($P=0.02$), onde as feridas tratadas com ACP ($TRM=0,15$) diferiram estatisticamente das tratadas com CMR ($TRM= 0,06$) e foi semelhante à Vetaglós ($TRM=0,11$). A evolução do reparo cicatricial, no início da fase proliferativa (4-10 dias), foi mais marcante nas feridas tratadas com ACP, possivelmente devido a presença dos biopolímeros compostos por resíduos glicosídeos que mostram uma piezeletricidade comparada ao colágeno, mantendo o alto nível de umidade no leito da ferida. A concentração de água no leito da ferida determina a migração de queratinócitos de outras células porque o processo de neovascularização induz a um aumento da entrada de oxigênio. Com a capacidade de sintetizar não somente o colágeno, mas também conectinas e aminoglicanos, os fibroblastos juntos com outras moléculas dão suporte para a arquitetura da matriz (Nunes e Salgueiro, 2011). Estudos mostram que a água de coco liofilizada aumenta significativamente a deposição de colágeno na cicatrização (Magalhães, 2007).

Embora que no 14º dia, a média da área das feridas tratadas com ACP tenha se apresentado menor (0,1) quando comparado a CMR (0,4) e Vetaglós (0,3), este estudo não encontrou dados estatisticamente significantes, em relação às diferenças no tamanho da área das lesões tratadas. Entretanto a área das feridas tratadas com ACP diminuíram até o dia 14, enquanto os demais tratamentos estabilizaram no dia 10. Porém no 14º dia, a circunferência das lesões no tratadas com ACP (1.3) mostrou-se estatisticamente diferente ($P=0.02$), das lesões tratadas com CMR (2.5) e Vetaglós (1.8), em que ambas se mostraram semelhantes. A circunferência das feridas tratadas com ACP apresentou valores sempre decrescentes do dia 4 ao dia 14, quando comparado às demais pomadas que estabilizaram nos valores de circunferência nos dias 7 e 10. O modelo aqui apresentado houve maior reparo do ponto de vista clínico macroscópico, contribuindo para que a área cicatrizada da ACP fosse menor no 14º dia de tratamento, embora não diferindo estatisticamente das outras. Com reduções significativas, a ACP, teve desempenho superior no dia 14, quanto ao tamanho da circunferência, sendo estatisticamente diferente e menor que as demais.

Aqui se faz necessário ressaltar que na composição da água de coco encontramos a presença de alguns ácidos graxos como linoleico, oleico e linolenico, da vitamina C, entre outros elementos que já demonstraram, em estudos, influência na cicatrização de feridas. Além disso a água de coco é rica em fitormônios (ácido indol-acético), que são citocinas de crescimento vegetal ativos na promoção da divisão celular. Elas também estão envolvidas no crescimento celular e diferenciação em outros processos fisiológicos (Kobayashi *et al.*, 1995). A água de coco contém ainda outros compostos que mostram atividades semelhantes à da citocina e que são derivados das purinas (difenilureia), possuindo atividades biológicas consideradas excelentes para as células (Metivier, 1979).

Marques *et al.* (2004) avaliaram a cicatrização de feridas cutâneas em carneiros, após aplicação tópica do óleo de semente de girassol, e mostraram que o ácido linoleico constituía um poderoso mediador pró-inflamatório, sendo essencial para regulação de eventos bioquímicos que precede a fibroplasia além de estimular fatores de crescimento e neovascularização.

É provável que a presença dos ácidos graxos polinsaturados presentes nos óleos constituintes do creme de barreira ACP Derma, juntamente com os ácidos graxos da água de coco, mesmo que em quantidades menores, ajudem na diminuição

da ferida durante o tratamento. Cardoso *et al.* (2004), em seu trabalho apresentou evidências de que os ácidos graxos essenciais (ácidos linolênico n-3; e linoleico n-6) e não essencial (ácido oleico n-9), podem modular o fechamento de feridas cutâneas induzidas cirurgicamente. Em seu estudo o n-9 inibiu fortemente a produção de óxido nítrico no local da ferida e mostrou uma tendência de diminuição das áreas tratadas nos primeiros dez primeiros dias de tratamento. Evidenciando ao seu final que ácidos graxos polinsaturados podem ter um papel relevante na cicatrização de feridas podendo ser incluídos na formulação de compostos para cicatrização. Também estudando os ácidos oleico e linoleico em ratos Pereira *et al.* (2008), concluiu que os efeitos antiinflamatórios destes ácidos podem acelerar o processo de cicatrização de feridas.

Trabalho realizado por Cardoso *et al.* (2011) com camundongos, relata que apesar das ações antiinflamatórias benéficas no ômega-3 em doenças humanas, o ômega-9, tem um papel mais incisivo no reparo de feridas, apresentando áreas menores nas lesões tratadas quando comparadas ao grupo controle. Concluindo que os ácidos graxos insaturados especificamente o n-9, modulam a inflamação na ferida e aumentam a resposta reparativa *in vivo*, podendo ser uma ferramenta útil no tratamento de feridas cutâneas.

Segundo De Nardi *et al.* (2004), além dos ácidos graxos essenciais, as vitaminas A também contribuem para o processo de reparação tecidual. Em seu estudo, o autor relata que a vitamina A atuou na estimulação dos fibroblastos, na deposição de colágeno e formação de tecido conjuntivo. Exerce papel relevante na fase de proliferação, sendo importante na formação de tecido de granulação. A vitamina A e seus derivados, chamados de retinoides, regulam a proliferação e diferenciação celulares, desempenhando importante papel no tratamento dermatológico. De acordo com Ávila *et al.* (2004), o ácido ascórbico (vitamina C), quando aplicado topicamente promove nos processos iniciais da fase do processo de reparação um bom reparo tecidual tanto qualitativo quanto quantitativo.

Outro agente importante no processo de cicatrização é a uréia, por apresentar efeito hidratante e capacidade de retenção de água na barreira epidérmica (Addor *et al.*, 2009). É um agente hidratante muito utilizado devido à sua capacidade de retenção de pele e pode ter auxiliado na manutenção da umidade da ferida, impedindo que ela se tornasse ressecada. A presença das vitaminas A e da uréia na pomada Vetglós e

da vitamina C na ACP, podem ter contribuído para a boa resposta de cicatrização das feridas tratadas.

Santos et al. (2020), avaliando o efeito cicatrizante da pomada CMR em ratos Wistar observou que a pomada teve grande potencial angiogênico, com menor tempo de cicatrização, quando comparado ao extrato de *Bidens pilosa* L., o mel e uma pomada alopatóica. Fernandes et al. (2014) observaram, em seus estudos, que ratos tratados com a pomada homeopática (*Bellis perennis* + *Calendula officinalis* + *Myristica sebifera*) apresentaram uma cicatrização mais rápida que os animais do grupo controle tratados com solução fisiológica, com pouca formação de crostas, o que promoveu melhor aparência cicatricial. Parente et al. (2011) evidenciaram, em seu experimento, o efeito angiogênico de *Calendula officinalis*, que ocorre devido à presença de triterpenos e esteroides em sua composição e não pela inflamação, conforme ocorre em outros produtos cicatrizantes. Histologicamente, no experimento realizado por Karaka et al. (2011), foi observado que os animais tratados com o extrato de *Bellis perennis* apresentaram fibras de colágeno mais agrupadas e entrelaçadas, quando comparados aos animais do grupo controle, o que garantiu melhor aparência estética no local da lesão. Nesse estudo a pomada homeopática CMR, apesar de não apresentar uma boa aderência à superfície da lesão, também apresentou efeito cicatrizante satisfatório. As pomadas Vetaglós e ACP apresentaram uma excelente aderência à superfície das feridas, quando comparadas a CMR, sendo a ACP considerada de melhor consistência, facilitando o manuseio e conseqüentemente o tratamento.

Apesar de não haver compostos repelentes na formulação das pomadas e o creme de barreira ser rico em açúcares, devido a água de coco em pó, não foi observado atração de insetos para os ferimentos, mesmo sendo realizado em um período chuvoso, o que predispõe à maior proliferação destes. Também pode-se considerar que nenhum dos tratamentos, desse experimento, induziram a hipersensibilidade.

O estudo aqui apresentado não utilizou nenhuma substância para infectar as feridas. Contrariamente, os tratamentos foram realizados de forma a manter o leito das feridas sem qualquer contaminação. Em nenhum dos tratamentos foi observado secreção purulenta ou infecção.

Como um dos componentes da ACP e do óleo de coco, o ácido láurico, e seu derivado a monolaurina tem apresentado atividade antimicrobiana ao desintegrar a membrana de bactérias revestidas de lipídeos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (PREUSS *et al.*, 2005). Rodrigues *et al.* (2004) estudaram as propriedades antimicrobianas e cicatrizantes do óleo de semente de girassol (contém o ácido linoléico) em ratos, comparando com grupo tratado com clostebol+neomicina, tratando por via tópica as feridas com essas substâncias, em ratos inoculados com 0,1mL de *Staphylococcus aureus*. Os resultados gerais indicaram uma atividade antimicrobiana significativa, propriedades anti-inflamatórias e de cicatrização de feridas. O ácido láurico e o ácido linoleico na pomada de ACP, provavelmente também exerceu influência antimicrobiana durante a realização dos tratamentos, mostrando resultados satisfatórios quando comparada a pomada Vetaglós que apresenta substâncias antimicrobianas (Sulfato de Gentamicina, Sulfanilamida, Sulfadiazina) na composição. Já na pomada CMR apesar de não apresentar antibióticos na sua composição, foi relatado no estudo *in vitro* de Shakthidharan (2011), uma ação considerável da *Myristica sebifera* em cepas de bactérias isoladas de lesões supuradas.

Neste estudo houve reduções significativas da área das feridas até o 14º dia, resultando em uma cicatrização satisfatória das pomadas utilizadas para o tratamento, culminando no desenvolvimento de tecido de granulação concordando com a literatura (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

8 CONCLUSÃO

De acordo com o modelo experimental proposto no presente estudo, todos os tratamentos demonstraram potencial cicatrizante. Diante dos resultados, torna-se evidente que o creme de barreira ACP Derma, à base de água de coco em pó, apresentou potencial efetivo na cicatrização de feridas em cães, sendo equivalente ao tratamento com pomadas comercial alopática (Vetaglós) e homeopática (CMR), já consagradas.

A consistência da ACP Derma mostrou-se superior na aderência à superfície da lesão. O uso do creme de barreira ACP Derma para tratamento de feridas em cães implicou em melhor custo-benefício, uma vez que ofereceu uma opção terapêutica que trouxe benefício com relação à facilidade, à viabilidade de aplicação e o preço de mercado.

REFERÊNCIAS

ACP Derma Creme de Barreira. **ACP Derma**. Disponível em: <https://acpderma.com.br>; acesso em: 03, março de 2021.

ADDOR, F. A. S, *et al.* Correlação entre o efeito hidratante da ureia em diferentes concentrações de aplicação: estudo clínico e corneométrico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 1, p. 5-9, 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, RDC nº 14, de 31 de março de 2010. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 10 out. 2020.

ARAGÃO, W. M., *et al.* Água-de-coco. **Embrapa Tabuleiros Costeiros**-Documentos (INFOTECA-E), 2001.

ÁVILA, V.J.B., *et al.* Aplicação tópica de ácido ascórbico em úlcera provocada na língua de cobaias (*Cavia porcellus*) estudo histológico. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 9, n. 2, 2004.

BARBOSA, J. M. M; **Uma abordagem da Fitoterapia na Medicina Veterinária**. CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA, 2011. Disponível em: https://www.cstr.ufcg.edu.br/grad_med_vet/mono2011_1/jonia_maria_martins_marques_barbosa.pdf. Acesso em 20 nov. 2020.

BARRETO, M. P. V. **Efeito da associação de laserterapia e própolis na cicatrização de feridas em ratos diabéticos**. 2017. Dissertação de Mestrado, UFRN, Brasil.

BASTOS, R. A. A.; LOPES, A. M. C. A Fitoterapia na Rede Básica de Saúde: o Olhar da Enfermagem. **Rev Bras Ciênc Saúde**. 2010;14(2):21-8.

BATISTA, F. T. *et al.* O uso de plantas medicinais na medicina veterinária–riscos e benefícios. **Revista Científica do Curso de Medicina Veterinária**, v. 4, n. 2, p. 62-74, 2017.

BENASSI, A.C. **Caracterizações biométricas, química e sensorial de frutos de coqueiro variedade anã verde**. 2006. 49f. Tese (Doutorado em Produção Vegetal) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal.

BESSA, V., P. **Aplicação de fitoterápico na Medicina Veterinária**. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Roraima. 2019.

BIAGIONI, R. B., *et al.* Smartphone application for wound area measurement in clinical practice. **Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques**, v. 7, n. 2, p. 258-261, 2021.

BOHJANEN, K. Estrutura e funções da pele. **Dermatologia Clínica. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento**, 2017.

BOHLING, M. W. *et al.* Cutaneous wound healing in the cat: a macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog. **Veterinary Surgery**, v.33, n.6, p.579-587, 2004.

BOHLING, M. W., HENDEERSON, R. A. Differences in cutaneous wound healing between dogs and cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, 36 (Wound management), p. 687-692, 2006.

BOLZAN, S.S. *et al.* Efeitos da reposição hídrica com água de coco sobre o rendimento de praticantes de Spinning. **Mundo Saúde**, v. 7, n. 3, p. 336-42. 2013.

BORGES, E. L. Evolução da cicatrização. In: Borges EL, Saar SRC, Lima VLAN, Gomes FSLG, Magalhães MBB. Feridas: como tratar. Belo Horizonte (MG): **Coopmed**; 2001.p.17-29.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Glossário ilustrado de morfologia / **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**. Secretaria de Defesa Agropecuária. Brasília: Mapa/ACS, 2009.

BROUGHTON, G, *et al.*, The basic science of wound healing. **Plast Reconstr Surg** 2006; 117 (7 suppl): 12S–34S.

CABRAL, M. S. **Avaliação da atividade cicatrizante de formulações fitoterápicas a base de *Curatella americana* e *Costus spicatus* in vivo**. Dissertação (mestrado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amapá, Macapá-AP, 2015.

CÂMARA, S. R. *et al.* Análise microbiológica e proteica da água de coco em pó (ACP) esterilizada por membrana para uso em processos biotecnológicos Microbiological and proteic analysis of powder coconut water (PCW) sterilized by membrane for use in biotechnological processes. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 110 (577-580), p. 99-103, 2011.

CAMPBELL-FALCK, D. T., *et al.* The intravenous use of coconut water. **Amer. J. Emerg. Med.**, v. 18, n. 1, p. 108-111, 2000.

CAMPOS, A. C. L., *et al.*, Cicatrização de feridas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 20, n. 1, p. 51-8, 2007.

CAMPOS, C. F. *et al.* Chemical composition, enzyme activity and effect of enzyme inactivation on flavor quality of green coconut water. **The Philippine Journal of Coconut Studies**, v. 20, p. 487-500, 1996.

CARDINAL, M., *et al.* Wound shape geometry measurements correlate to eventual wound healing. **Wound repair and regeneration**, v. 17, n. 2, p. 173-178, 2009.

CARDOSO, C. R. *et al.* Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. **Wound repair and regeneration**, v. 12, n. 2, p. 235-243, 2004.

CARDOSO, C. R. *et al.* Oleic acid modulation of the immune response in wound healing: a new approach for skin repair. **Immunobiology**, v. 216, n. 3, p. 409-415, 2011.

CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. **Brasília Médica**, v.48, n.2, p.219-237, 2010.

CARVALHO, G.D. **Efeito da ingestão de água-de-coco e água magnetizada na reparação de feridas experimentais em coelho**. 91f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa 2013.

CARVALHO, J. M., *et al.* Água-de-coco: Propriedades nutricionais, funcionais e processamento. **Semina ciênc. agrar**, p. 437-452, 2006.

CARVALHO, P. T. C. **Análise da cicatrização de lesões cutâneas através da espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2002.

CARVALHO, Vilma *et al.* Planimetria como método para mensuração de feridas. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 10, n. 4, p. 425-428, 2006.

CAVALCANTE, L.C. *et al.*, 2012. Efeito da pedra umes no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. **Braz J Periodontol**. 22(1):69-73.

CÉSAR, J. M. S *et al.* Estudo preliminar da água de coco para preservação de enxertos teciduais em transplante. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, n. 1, p. 43-48, 2015.

CHILDS, D.R, MURTHY, A.S. Overview of Wound Healing and Management. **Surg Clin North Am.**, v. 97, n. 1, p. 189-207, 2017.

CHOUHAN, D. et al. Emerging and innovative approaches for wound healing and skin regeneration: Current status and advances, **Biomaterials**, v. 216, 119267, 2019.

CMR pomada. **Real H nutrição e saúde animal**. Disponível em: <https://www.realh.com.br>; acesso em: 03, março de 2021.

COHEN, K; MAST, B. A. Models of wound healing. **J. Trau.** v. 30, n. 12, p. 149-155, 1990.

COLLARES, E.F, SOUZA, N. M. Soluções alternativas para hidratação oral em pediatria: Composição de refrigerantes, de infusões e de água de coco. **Rev Paul Pediatr.** 1985; 3:46-9.

COOPER DM. Assessment, measurement, and evaluation: their pivotal roles in wound healing. In: Bryant RA. **Acute and chronic wounds: nursing management**. 2a ed. St. Louis: Mosby; 2000. cap. 4, p.51-83

CORRÊA, J. C. R.; SALGADO, H. R. N. Atividade inseticida das plantas e aplicações: revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.13, p.500-506, 2011.

CORRÊA NETO, M. P., et al. Efeito da suplementação dietética de arginina na cicatrização das anastomoses colônicas em ratos. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 22, p. 7-14, 2009.

CRUZ, M. R. R.; MORIMOTO, I. M. I. Nutritional intervention in the surgical treatment for morbid obesity: results of a differentiated protocol. **Ver. Nutr.**, Campinas, v. 17, n. 2, p. 263-272, abr./jun. 2004.

DE NARDI, A.B., *et al.* Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratadas com ácidos graxos essenciais, vitaminas A e E, lecitina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. **Archives of Veterinary Science** 9:1- 16. 2004

DE OLIVEIRA, J. E., et al. Avaliação macroscópica da cicatrização de feridas de pele tratadas com extrato da folha de pequi (Caryocar brasiliense). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 17649-17659, 2020.

DEBMANDAL, M.; MANDAL, S. Coconut (Cocos nucifera L.: Arecaceae): in health promotion and disease prevention. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 4, n. 3, p. 241-247, 2011.

FALCÃO, S. C., et al. Processo modificado de reprodução e amplificação de imagem para mensuração de área por planimetria: Aplicação em feridas planas produzidas em cães, tratadas por curativos oclusivos de pele de rã. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, p. 165-169, 2001.

FENTA, L.A.A. **O mercado de medicamento fitoterápico brasileiro**. Monografia. Rio de Janeiro: Universidade Candidus Mendes, 2012.52p

FERNANDES, E. S. et al. Comparative Analysis of the Use of CMR Pomade (*Bellisperenis*+ *Calendula officinalis*+ *Myristicasebifera*) and Physiological Solution in Tissue Scarring of Rats (*Rathusnorvegicus*). **Scientific Electronic Archives**, v. 7, n. 2, p. 103-107, 2014.

FLORICULTURA E AGROINDÚSTRIA - FRUTAL 2005, 12., 2005, Fortaleza.

FOLTYNSKI, Piotr; CIECHANOWSKA, Anna; LADZYNSKI, Piotr. Wound surface area measurement methods. **Biocybernetics and Biomedical Engineering**, 2021.

FONSECA, A. M. et al. Coconut water (Cocos nucifera L.) —A new biocatalyst system for organic synthesis. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 57, n. 1-4, p. 78-82, 2009.

FONTES, H. R. et al. Sistema de produção para a cultura do coqueiro. Aracaju SE: **Embrapa Tabuleiros Costeiros**, 2002.

GARBUIO, D. C., *et al.* Instrumentos para avaliação da cicatrização de lesões de pele: revisão integrativa. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 20, 2018.

GARROS, I. C., *et al.* Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 55-65, 2006.

GELINSKI, T. C.; **Estudo da atividade anti-inflamatória e cicatrizante tópica ade bases dermatológicas em feridas cutâneas abertas em ratos**. 2016. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação Mestrado Acadêmico em Ciência e Biotecnologia, da Universidade do Oeste de Santa Catarina, Videria, 2016.

GETHIN, G *et al.* Heterogeneity of wound outcome measures in RCTs of treatments for VLU: a systematic review. **Journal of wound care**, v. 24, n. 5, p. 211-226, 2015.

GHOSH, P. K.; GABA, A. Phyto-extracts in wound healing. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 5, p. 760-820, 2013.

GOMEZ ESTRADA, H.A; *et al.* Anti-inflammatory activity of natural products. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y aromáticas**, v. 10, n. 3, p. 182-217, 2011.

GOUVEIA, J. **Medição de Feridas: Porque é Importante Medir**. Disponível em: www.gaif.net. (2009). Acesso em: 01, julho de 2021.

GRAVITZ, LAUREN. Skin. **Nature**, v. 563, n. 7732, p. S83-S83, 2018.

HERAS, K. L; *et al.*, Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. **Journal of Controlled Release**. Volume 328, 10 December 2020, Pages 532-550

HOSDOOD, G. Biologia da Cicatrização de Feridas. In: WILLIAMS, J.; MOORES, A. **Bsava Manual de Feridas Em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. cap. 1, p. 1-14.

HOSGOOD, G. Stages of wound healing and their clinical relevance. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, 36(Wound management), pp. 667-685, 2006.

HOSGOOD, G. The biology of wound healing. In: **BSAVA Manual of Canine and Feline Wound Management and Reconstruction**. BSAVA Library, 2009. p. 1-14.

INNGIERDINGER, K, *et al.* An ethnopharmacological survey of plants used for wound healing in Dongoland, Mali, West Africa **J. Ethnopharmacol.** v 92, p. 233-244, 2004.

JACKSON, J.C., GORDON, A. WIZZARD, G., MCCOK, K., ROLLE, R. Changes in chemical composition of coconut (*Cocos nucifera*) water during maturation of the fruit. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 9, 1049-1052. 2004

JACOBSON, T.K.B., *et al.* Influência de fatores edáficos na produção de fenóis totais e taninos de duas espécies de barbatimão. **Pesqui Agropecu Trop.** 2005; 35(3):163-9.

JUNQUEIRA, I.L.C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica. 12^a ed., Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2013.

KARAKAS, F.P., *et al.* The evaluation of topical administration of *Bellis perennis* fraction on circular excision wound healing in Wistar albino rats. **Pharma. Biol.**, v.50, p.1031-1037, 2011

KHAN, M.N; *et al.* A study of chemical composition of *Cocos nucifera* L. (coconut) water and its usefulness as rehydration fluid. **Pakistan Journal of Botany**, 35, 925-930. 2003.

KHOO, R.; JANSEN, S. The evolving field of wound measurement techniques: a literature review. **Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice**. 2016 Jun;28(6):175-181.

KLEIN, T. *et al.* Fitoterápicos: um mercado promissor. **Rev Cienc Farm Basica Apl**. 2009;30(3):241-8.

KOBAYASHI, H., *et al.* Structural Identification of a Major Cytokinin in Coconut Milk as 14-O-{3-O-[β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinofuranosyl]-4-O-(α -L-arabinofuranosyl)- β -D-galactopyranosyl} trans-zeatin Riboside. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 45, n. 2, p. 260-264, 1997.

KUMAR, V. *et al.* Patologia: bases patológicas das doenças. 7a ed. **Elsevier**, Rio de Janeiro. 2005.

LANGEMO, D., *et al.* Comparison of standardized clinical evaluation of wounds using ruler length by width and Scout length by width measure and Scout perimeter trace. **Advances in skin & wound care**, v. 28, n. 3, p. 116, 2015.

LAPA, A. J. *et al.* **Farmacologia e toxicologia de produtos naturais**. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. Porto Alegre: UFSC; Florianópolis: UFRGS, 2004. p. 247-262.

LAGAN, K.M., *et al.* Wound measurement: the comparative reliability of direct versus photographic tracings analyzed by planimetry versus digitizing techniques. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Chicago, v.81, n.8, p.1110-1116, 2000.

PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFSC; Florianópolis: UFRGS, 2004. p. 247-262.

LAUREANO, A; RODRIGUES, A. M. Cicatrização de feridas. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 69, n. 3, p. 355-355, 2011.

LIMA, C. R. O. **Reparação de feridas cutâneas incisionais em coelhos após tratamento com barbatimão e quitosana**. Dissertação Mestrado UFG, 2010.

LIM-SYLIANCO, C. Y. *et al.*, Antigenotoxic effects of coconut meat, coconut milk, and coconut water. **Philippine Journal of Science**, Manila, v. 121, n. 3, p. 231- 253, 1992.

LIN, Tzu-Kai; *et al.* Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 70, 2018.

LOKI, A. L.; RAJAMOHAN, T. Hepatoprotective and antioxidant effect of tender coconut water on carbon tetrachloride induced liver injury in rats. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, New Delhi, v.40, n.5, p.354- 357, 2003.

LOPES, M.A.I. **Abordagem e manejo médico—Cirúrgico de feridas abertas em cães e gatos: Caracterização etiológica e estudo de padrões traumáticos**. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 110f. 2016.

MAGALHÃES, M. P, *et al.*, Conservação da água de coco verde por filtração de membrana. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 25, n. 1, p. 72-77, 2005.

MAGALHÃES, M. S. F. 178 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

MANDELBAUM, S. H.; *et al.*, Cicatrização: 268 conceitos atuais e recursos auxiliares- Parte II. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v 78, 269 p.525-542, 2003.

MARCEU, R. H. **CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA POR SEGUNDA INTENÇÃO EM PEQUENOS ANIMAIS**. Botucatu – SP. 2010. 20 f. Trabalho de conclusão de curso. (Médico Veterinário) - Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.

MARQUES, I.C.D.S. **Pomada a base de óleo de semente de maracujá no tratamento de lesões cutâneas em coelhos** [dissertação]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2012.

MARQUES, S. R. *et al.* The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 19, n. 3, p. 196-209, 2004.

MARTELLI, A. *et al.* Perspectivas na utilização de fitoterápicos na cicatrização tecidual: revisão sistemática. **Archives of Health Investigation.**, v. 7, n. 8, 2018.

MARTINS, N. L. P., *et al.* Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 66-75, 2006.

MARTINS, P. S. *et al.* Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em eqüinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n. 2, 2003.

METIVIER, J. R. Fisiologia vegetal citocinina. São Paulo: Sn - 1979

MOURA, A. V. L. R. **Avaliação da cicatrização de feridas em pé diabético tratadas com bioemulsão à base de água de coco: Estudo clínico fase II.** 2017. 81 f. Dissertação (Mestrado Profissional) - Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2017.

NAZARET, T. L. **Estudo para avaliação da ação e eficácia da formulação de tartarato de ketanserina (0,345%) e asiaticosídeo (0, 20%), aplicada via tópica, no processo de cicatrização de lesões cutâneas em cães.** Dissertação Mestrado, UNESP, Jaboticabal, 2018.

NUNES, J. F.; SALGUEIRO, C. C. M.; GONDIM, J. M. Novos produtos com base na água de coco em pó. In: SEMANA INTERNACIONAL DA FRUTICULTURA, **Anais...** Fortaleza: Instituto FRUTAL, 2005.

NUNES, J.F., SALGUEIRO C.C.M. Strategies to improve the reproductive efficiency of goats in Brazil. **Small Rumin Res.** 2011; 98:176-184.

OLIVEIRA I. V. P. M.; DIAS R. V. C. Cicatrização de Feridas: Fases e Fatores de Influência. **Acta Veterinaria Brasilica.** V.6, n.4, p.267-271, 2012.

OLIVEIRA, E SANTOS, D. Sistemas Transdérmicos. In: Souto, E. B. e Lopes, C.M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos.* Porto, **Edições Universidade Fernando Pessoa**, pp. 152-153, 2011.

OLIVEIRA, M.L.M.; **Efeitos do óleo essencial de *Lippiasidoides Cham.* e do óleo fixo de *Caryocarcoriaceum Wittm.* sobre a inflamação tópica e a cicatrização de feridas cutâneas.** Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará. 113p. 2009.

OZAKI, A. T.; DUARTE, P. C. Fitoterápicos utilizados na Medicina Veterinária, em Cães e Gatos. **Revista Infarma**, v.18, n11/12, 2006.

PANOBIANCO, M.S., *et al.* 2012. Comparação da cicatrização pós-mastectomia entre mulheres portadoras e não portadoras de diabetes mellitus. **Rev. Rene.** 11:15-22.

PARENTE, L.M. *et al.* Angiogenic activity of *Calendula officinalis L.* flowers in rats. **Acta Cir. Bras.**, v.26, p.19-24, 2011.

PASTAR, IRENA, *et al.* Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. **Advances in wound care**, v. 3, n. 7, p. 445-464, 2014.

PAVLETIC, M. M. Axial partner skin flaps. *Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery.* 3. ed. Iowa: **Wiley – Blackwell**, 2010. cap. 13, p. 357-378.

PENHA, E. M.; *et al.* Água de coco. In: VENTURNI FILHO, W. G. (Coord.). *Tecnologia de bebidas: matéria-prima, processamento, BPF/APPCC e legislação.* São Paulo: **Edgar Blucher**, 2005. p. 103-118.

PEREIRA, Leonardo M. *et al.* Effect of oleic and linoleic acids on the inflammatory phase of wound healing in rats. **Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease**, v. 26, n. 2, p. 197-204, 2008.

PIRIZ, M. A., *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Rev. Bras. Pl. Med**, v. 16, n. 3, p. 628-636, 2014.

PRADES, Alexia *et al.* Coconut water uses, composition and properties: a review. **Fruits**, v. 67, n. 2, p. 87-107, 2012.

PRADO, F. C., *et al.* Development and evaluation of a fermented coconut water beverage with potential health benefits. **Journal of functional foods**, v. 12, p. 489-497, 2015.

PREUSS, H. G., *et al.* Minimum inhibitory concentrations of herbal essential oils and monolaurin for gram-positive and gram-negative bacteria. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 272, n. 1, p. 29-34, 2005.

PROKSCH, E., *et al.* The skin: an indispensable barrier. **Experimental dermatology**, v. 17, n. 12, p. 1063-1072, 2008.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **European surgical research**, v. 49, n. 1, p. 35-43, 2012.

RODRIGUES, Kamila Leite *et al.* Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. **Inflammopharmacology**, v. 12, n. 3, p. 261-270, 2004.

SALGUEIRO, C. C. M.; NUNES, J. F.; Água de coco em pó em biotécnicas da reprodução de caprinos. **Ciência Animal**, 22(1): 20-32, 2012 – Edição Especial

SALGUEIRO, C. C. M.; NUNES, J. F.; REGADAS, R. P.; Biotecnologia como ferramenta de desenvolvimento para o nordeste do Brasil [recurso eletrônico] Fortaleza: **Ed. UECE**, 2019. Livro eletrônico. ISBN: 978-85-7826-757-5 (E-book)

SANTOS, C. E. C. et al. Efeito do extrato de *Bidens pilosa L.*, Mel e pomadas homeopática e alopática na cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 4, p. 1286-1294, 2020.

SANTOS, C. E. C. et al. Efeito do extrato de *Bidens pilosa L.*, Mel e pomadas homeopática e alopática na cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 4, p. 1286-1294, 2020.

SANTOS, E. M., **Avaliação de alimento a base de água de coco e maltodextrina quanto a segurança de administração e reposta metabólica ao trauma cirúrgico em protocolo de jejum pré-operatório de curta duração**. Dissertação Mestrado. UECE, 2017.

SANTOS, E. S. *et al.* Uso de biofilmes à base de produtos naturais no tratamento da osteorradionecrose de cabeça e pescoço. In: ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DA UNIFOR, ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DA UNIFOR, 15., 2015, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: UNIFOR, 2015.

SCHIRATO, V. G. **Avaliação da atividade cicatrizante das lectinas de sementes de *Canavalia brasiliensis* e *Dioclea violacea* em camundongos**. 2006. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

SHAKTHIDHARAN, Vivek. **Anti-Microbial Action Of *Myristica Sebifera* Against Isolates From Suppurative Infections An In-Vitro Study**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade Rajiv Gandhi de Ciências da Saúde, Karnataka, Bangalor.

SILVA, A. E, *et al.* The influence of powdered coconut water (ACP-318®) in *in vitro* maturation of canine oocytes. **Reprod Domest Anim.** 2010;45(6):1042-6.

SILVA, D.M.; MOCELIN, K.R. O cuidado de enfermagem ao cliente portador de feridas sob a ótica do cuidado transcultural. **Nursing (São Paulo)**, v. 9, n. 105, p. 8188, 2007.

SILVA, N. C. S. *et al.* A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

SILVEIRA, P. F, *et al.* Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18 n.4, p. 618-626, 2008.

SINGH, S., *et al.* The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, v. 35, n. 9, p. 473-477, 2017.

SOUZA, T. F. G. **Efeito cicatrizante da fração metanólica das folhas de Sideroxylon obtusifolium: Estudo In vitro e em queimaduras superficiais em camundongos.** Tese Doutorado. UFC, 2019.

SOUZA, T. L. **Levantamento etnoveterinário aplicado à caprinocultura em assentamentos rurais de Mossoró-Rio Grande do Norte.** Dissertação Mestrado. Universidade Federal Rural do Semi Árido (UFERSA). 2015.

SU, L. *et al.* Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Volume 117,2019,109191.

TAKEO, M; LEE, W; ITO, M. Wound healing and skin regeneration. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v. 5, n. 1, p. a023267, 2015.

TARÔCO, B. R. P. **Avaliação da atividade cicatrizante do extrato de Achyrocline Alata (Kunth) DC.**2016. 119 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, 2016.

TEAM, R. Core. **R: the R project for statistical computing.** 2019. URL: <https://www.r-project.org/> [accessed 2020-03-30], 2020.

THAKUR, R.; *et al.* Practices in wound healing studies of plants. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p.1-17, 2011.

TSAI, H., *et al.* Teleconsultation by using the mobile camera phone for remote management of the extremity wound: a pilot study. **Annals of plastic surgery**, v. 53, n. 6, p. 584-587, 2004.

VASCONCELOS, M. S. **Atividades antioxidante, anti-inflamatória e cicatrizante do caju (*Anacardium occidentale L.*)**. Dissertação Mestrado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

VETAGLÓS pomada. **Vetnil receita de campeões**. Disponível em: <https://www.vetnil.com.br>; acesso em: 03, março de 2021.

VIGLIAR, R, *et al.* Biochemical profile of coconut water from coconut palms planted in an inland region. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 4, p. 308-312, 2006.



WANG, Sheila C. et al. Point-of-care wound visioning technology: reproducibility and accuracy of a wound measurement app. **PloS one**, v. 12, n. 8, p. e0183139, 2017.

WENDLAND, D. M.; TAYLOR, D. WM. Wound measurement tools and techniques: A review. **Journal of Acute Care Physical Therapy**, v. 8, n. 2, p. 42-57, 2017.

WOOD, F. M.; Skin regeneration: The complexities of translation into clinical practise, **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Volume 56,2014, Pages 133-140, ISSN 1357-2725.

ANEXOS

ANEXO A – CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA USO ANIMAL UECE

 <p>UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ</p>	<p>Comissão de Ética para o Uso de Animais Av. Silas Munguba, 1700 - Itaperi CEP 60740-903 - fone 3101-9890 ceua.uece@uece.br - www.uece.br/ceua</p>	 <p>GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Educação Superior</p>
---	---	---

CERTIFICADO

Certificamos que o **Projeto de Pesquisa** intitulado “**Efetividade da emulsão à base de água de coco em pó (ACP) e extrato da semente de *Moringa oleífera* no processo de cicatrização induzida em cães**” registrado sob o **11251322/2019**, tendo como pesquisador principal **Lucia Daniel Machado da Silva**, está de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (CEUA – UECE)**. Este certificado expira-se em 31 de dezembro de 2020.

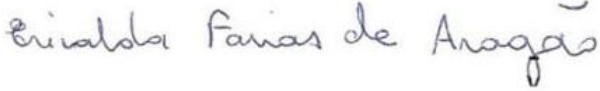
CERTIFICATE

We hereby certify that the Project entitled “**Efetividade da emulsão à base de água de coco em pó (ACP) e extrato da semente de *Moringa oleifera* no processo de cicatrização induzida em cães**” registered with the protocol **11251322/2019** under the supervision of **Lucia Daniel Machado da Silva** is in agreement with Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation of Ceará State University (CEUA – UECE). This certificate will expire on December 31th, 2020.

RESUMO

Vigência do projeto	01/03/2020 a 31/05/2020
Espécie/linhagem	Cães (<i>Canis lupus familiaris</i>)
Número de animais	05
Peso/idade	Varável/1 a 5 anos
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Ambiente urbano

Fortaleza, 21 de fevereiro de 2020.


 Maria Erivalda Farias de Aragão
 Presidente CEUA-UECE

ANEXO B – Submission to Research in Veterinary Science 23/09/2021
Manuscript Number: RVSC-D-21-01126

**EVALUATION OF ACP DERMA BARRIER CREAM IN THE HEALING PROCESS
OF INDUCED WOUNDS IN DOGS**

Cinthia de Sousa Braga ¹, Lúcia Daniel Machado da Silva ²

Abstract

The treatment of skin lesions in the veterinary clinic, in most cases, comes up against the difficulty of the treatment due to the animal's temperament, causing stress and reluctance to administer medication. Also, it can lead the tutor to decide to stop the treatment, due to the long time needed because of the consistency of the common use ointments and other adversities on the way. Knowing that coconut water has therapeutic properties that provide benefits for tissue regeneration, the aim of this study was to evaluate the healing activity of ACP Derma barrier cream, a powdered coconut water-based product, in dogs, to measure the degree of repair of the wound and to compare the evolution of the healing process, through macroscopic evaluations of wounds treated with the CMR® and Vetaglós® ointment, already used in the veterinary routine. With the aid of a metallic biopsy punch keys of 1 cm in diameter, 3 circular incisions were made on the back of 5 dogs of mixed breed. Wounds were treated with the 3 ointments and evaluated from a macroscopic point of view in the periods of 4, 7, 10 and 14 days of treatment. There were significant reductions in the wound area up to the 14th day, resulting in a satisfactory healing of the ointments used. ACP Derma proved to be superior in terms of

¹ Veterinarian. Graduated from the State University of Ceará. E-mail address: cinthiabragavet@yahoo.com.br

² Laboratory of Carnivore Reproduction, School of Veterinary Medicine, State University of Ceara, 1700, Doutor Silas Munguba Avenue, CEP 60714-903 Fortaleza, CE, Brazil

adherence to the surface of the lesion and showed effective potential for wound healing in dogs, being equivalent to treatment with commercial ointments of common use, becoming a therapeutic option with a better cost-effectiveness.

Keywords: ACP Derma 1. Healing 2. Coconut Water 3.

Introduction

The study of healing and treatment of skin lesions is extremely important in the veterinarian medicine field due to the high numbers of animals with lesions of different types and origins constantly admitted for veterinary care (Nazaret, 2018). The combination of the knowledge of this process with the particularities of each patient helps to create a healing therapy, which results in the tissue repair and in the reestablishment of the animal's homeostasis (Oliveira e Dias, 2012). Any failure during the repair process can result in chronic injuries or scarring, which increases the financial expense of the tutors due to constant treatments and considerable medical costs, affecting quality of life of patients. Great efforts have been made to develop new therapies for wound repair (Su *et al.*, 2019).

Countless researches and several methods are being developed and applied to accelerate the healing process. The interest in the use of herbal medicines is increasing (Martelli *et al.*, 2018). Among them, coconut water powder (ACP) has already been used in clinical studies by Magalhães (2007), who evaluate the effects of skin healing in Wistar rats. The author concluded that the ACP treatment enhanced the tissue repair process, promoting the development of collagen fibers. Santos (2015) evaluated the use of ACP-based biofilms (ACP-501) as a support in the treatment of oral affections in patients with head and neck cancer.

Based on previous pre-clinical and clinical studies which consisted in one of the most important steps to ensure the efficacy and safety of a new product, Moura, in 2017, proposed the development of a coconut water powder-based bioemulsion (ACP-502) to use in treatment

of diabetic foot as a wound protector and healing inducer. Such work proved the effective potential in the healing of diabetic foot ulcers, contributing to a new, more accessible therapeutic approach in treatment of wounds in diabetic patients. The treatment interfered in the clinical score of the affected patients regarding the mean healing time, the risks of complications and permanent sequelae. Therefore, the approach was considered a viable, easy-to-use and lower-cost option (Moura, 2017).

The search for a way to advance and improve the healing process of skin wounds in dogs comes up through observation of the long-time period of clinic admission of these animals, to treat extensive skin wounds. A product which can reduce the healing time improves the treatment, since most long-term protocols can cause stress, difficulties to administer medications to the animal. Also, it can lead the tutor to decide to stop the treatment, due to the long time needed and other adversities on the way.

The difficulty of treatment can increase due to the animal's temperament, along with the consistency of ointments of common use. All of it delays the healing time. Few experimental studies to evaluate skin healing using dogs are found in the literature, most likely due to the difficulties in handling these species in an experimental environment. The research for new therapies to enhance this process is fundamental.

Based on previous results and on the non-identification of clinical or experimental studies which have evaluated the coconut water in the healing process in dog's wounds, the aim of this work was to evaluate the healing activity of the herbal formulation ACP Derma cream barrier (coconut water powder-based) compared to the traditionally used ointments: CMR® e Vetaglós®.

Methodology

Ethical Aspects

The project was submitted and approved by the Committee on Ethics in the Use of Animals (CEUA) of the State University of Ceará under process nº 11251322/2019, on February 21st, 2020. The study was carried out according to the Ethical Principles of Animal Experimentation embraced by CEUA-UECE.

Animals

Five stray dogs (*Canis lupus familiaris*) were rescued from the urban perimeter of the city of Pentecoste, Ceará. All animals were females, mixed breed, weighing from 4.5 kg to 12.4 kg, and ages ranging from 5 months to 1 year and a half (Table 2). These animals were placed in a kennel, where they had been through individual care, access to water and super premium commercial dog food until the end of the experiment.

The dogs were dewormed and an ectoparasiticide was administrated. Blood was collected to perform leishmaniasis test and blood count (all were negative for leishmania). The procedures were carried out at Auqmia Vetetária e Serviços, in the same city the dogs were rescued, from October 2020 to February 2021.

The animals that presented hematological alteration, such as anemia and hemoparasitosis, were treated and underwent 15 days of adaptation process. The animals were carefully observed to check their general health, especially the condition of nutrition and cleanliness, as well as any aspects that could interfere with the full course of the experiment. At the end of the process, all animals were spayed, vaccinated against rabies and adopted by responsible tutors.

Induced Wounds

The animals were submitted to injectable dissociative anesthesia, using the association of 125 µg/m² dexmedetomidine, 0.2 mg/kg methadone, 0.3 mg/kg IM midazolam, and after 15

minutes, ketamine 2 mg/kg IV. After arranging the animals in the prone position, a trichotomy was performed on the thoracic spine region of each animal, followed by antiseptics with 0.2% povidone iodine.

The incision areas were marked on the back of the animals using a marker brush, keeping 5 cm between the lesions, in three locations in the thoracic sagittal midline, proximal, middle and distal third. After demarcation, circular incisions were made in the delimited areas with the aid of a metal biopsy Punch Keyes of 1 cm in diameter (Figure 1), with a cutting blade on its lower edge, piercing the skin and the subcutaneous tissue with the aid of a scalpel, surgical scissors and anatomic forceps. Thus, it was possible to perform the removal of the skin fragment and consequently exposing the thoracolumbar fascia (Figure 2). The same instrument was used to induce all wounds, being properly sterilized for use in the next animal. The full depth of the punch was used, standardizing the size of the wound, and paying attention to the fact that all layers were removed, leaving only the underlying muscle.

Treatment

The animals remained in individual kennel. They were submitted to the treatment, initiating the ointment application soon after the wound induction, following the sequence: Thoracic lesion of the proximal third: CMR; Thoracic lesion of the middle third: VETAGLÓS; Thoracic lesion of the distal third: ACP.

Post-surgical analgesia was carried out using Tramadol 2 mg/kg and Dipyrone 25 mg/kg, both every 8 h PO, for 3 days. The animals used an Elizabethan collar to avoid licking the surgical wound throughout the treatment.

The topical application of a layer of the respective substances was enough to completely cover the wound areas, without the need for bandaging. The application was done once a day, always at the same time, for 14 days and by the same researcher.

Wound evaluation

Surgical wounds were daily observed to evaluate the qualitative parameters of the main macroscopic characteristics, regarding the presence and intensity of exudate, wound bed color, presence and color of scabs (yes or no). They were considered healed when covered by macroscopically distinguishable epithelium cells were.

The presence of edema was reported in absent, mild, moderate and severe scores.

All animals had their wounds photographed using a smartphone with a high-resolution digital camera (64 megapixels), positioned 30 cm away and parallel to the wound. The calibration marker (quick response code [QR]) was positioned close to the wound, and a photograph was taken only after QR the code recognition by the wound measurement app Imito Wound (Figure 3). This approach avoids underestimating or overestimating of the wound area estimate.

The image was positioned and scaled on the smartphone screen to occupy the entire surface. The configuration of the area in Imito app was obtained by tracing the circumference with a point-to-point line. With the amplified image, the distance between the points becomes smaller, which improves the contour of the wound edge. The application automatically calculated width, circumference and area with digital planimetry, on days 4, 7, 10 and 14 of the healing process. Wound closure was evaluated by measuring the area of the wound retraction on the days previously mentioned.

The wound reduction analysis was performed with a digital caliper (Figure 4) to evaluate the linear transversal and horizontal measurement of the lesion and subsequent area calculation, equivalent to an ellipse. Where a: transversal measure and b: horizontal measure. The area reduction was followed through the days; $A = \pi \times a \times b / 4$.

The mean ulcer repair rate (RR_m) was also calculated, which denotes how many mm² the ulcer area decreased in a given time interval (between t₁ and t₂), being expressed in mm² per day and defined by the following quotient: $RR_m = - A(t_2) - A(t_1) / t_2 - t_1$; where A(t₁) and A(t₂) are the ulcer areas at times t₁ and t₂, respectively, where t₂ > t₁. Mean repair rates were calculated among days RR4-7, RR4-14, RR7-10, RR7-14 and RR10-14.

Statistical Analysis

Data were submitted to Shapiro-Wilk and Bartlett tests to investigate the normal distribution of residuals and homoscedasticity, respectively. Repair rate data between days 4 and 7 (RR4-7), 4 and 10 (RR4-10), 4 and 14 (RR4-14), 7 and 10 (RR7-10), 7 and 14 (RR7-14) and, finally, 10 and 14 (RR10-14) were analyzed in a completely randomized design with treatment effect (ACP x CMR x VET) through analysis of variance (ANOVA). Application wound area (AWA), caliper wound area (CWA) and wound circumference (WC) were analyzed in a randomized block design (animals) in a split-plot scheme (4, 7, 10 and 14 days). When a statistical difference was observed, the Student-Newman-Keuls test (SNK) was applied to compare the means. Data were expressed as mean and standard error of the mean (SEM). The significance level considered was 5% (P < 0.05). All experiments were performed using the R software (Team, 2020).

Results

During the inflammatory period, the presence of edema was observed until the 4th day in animal 2, being intense in the wound treated with CMR and moderate in the wound treated with Vetaglós. In animal 3, the wound treated with Vetaglós presented mild edema. On the 7th day of treatment, animal 2 presented mild edema in the wound treated with CMR. In both

animals, the wounds treated with ACP did not show edema, as well as in the other animals in any of the wounds.

Twenty percent of the wounds treated with CMR presented edema until the 7th day of treatment, while 40% of the wounds treated with Vetaglós presented edema until the 4th day. On the 10th and 14th day of treatment, none of the wounds presented edema in any of the treatments.

The exudate characteristics of the inflammatory phase were also monitored during the experiment. On the first postoperative day, serosanguineous exudate was observed in animal 1 in all wounds, moderate in the ones treated with CRM and Vetaglós wound and mild in ACP. In animal 2, the serosanguineous exudate was more intense in the wound treated with CMR, moderate in Vetaglós and absent in the wound treated with ACP. Animal 3 did not present exudate in any of the wounds. Animal 4 presented moderate serous exudate in wounds treated with CMR and Vetaglós and mild in wounds treated with ACP.

On the 4th day of treatment, only animal 2 still had serosanguineous exudate in wounds treated with CMR and Vetaglós in a moderate and mild intensity, respectively. The wound treated with ACP, as well as the other wounds in the other animals, did not present exudate.

In all animals the wounds did not present infection with the presence of purulent drainage.

Regarding the presence of scabs and wound coloration, on the 4th day of evaluation (Figure 5), animal 1 had dry, reddish-colored wounds that were treated with CMR and Vetaglós and in the one treated with ACP it showed onset of retraction and intense yellowish scab. Animal 2 presented moist and reddish wounds, treated with CMR and Vetaglós. The lesion treated with ACP was dry and with a slightly yellowish scab. Animal 3 had all wounds dry, reddish and crusted. Only the lesion treated with CMR showed partial retraction. In animal 4, all wounds were dry, reddish and crusted, but the scab was more evident in the wound treated

with ACP. Animal 5 had dry, reddish and crusted wounds. 100% of wounds treated with ACP were dry and crusted, while CMR and Vetaglós still had moist and no scabs.

On the 7th day (Figure 6), the wound treated with Vetaglós in animal 2 had moisture and still did not have scabs, unlike the other animals.

On the 10th day (Figure 7), all wounds had scabs. In animal 1, the crusts were thicker and presented dark coloration in all wounds. In the other animals, the lesions were more reddish. All wounds were dry and had no purulent drainage.

On the 14th day (Figure 8), all wounds were healed in all animals. In animal 1, the wound treated with Vetaglós no longer had scabs, as all the wounds in animal 3.

Repair rates are shown in table 3. ACP, CMR and VET did not significantly influence RR4-7, RR4-14, RR7-10, RR7-14 and RR10-14. However, RR4-10 varied in function of treatments ($P < 0.05$). ACP differed statistically from CMR and was similar to VET. VET and CMR did not differ.

The mean values for AWA and WC and the effects of days and treatments are shown in table 4. For AWA, there was an interaction among treatments and days. ACP and VET showed differences between day 4 and 7. CMR only started to reduce between day 7 and 10. ACP decreased until day 14. On the other hand, VET and CMR stabilized on day 10. On day 4, ACP showed the highest value. On the other days, there was no difference among treatments. For WC, ACP showed a significant reduction between days 4 and 7. CMR and VET reduced WC between days 7 and 10, stabilizing thereafter. On the other hand, ACP showed decreasing values until day 14. Treatments did not differ on days 4 and 7. On days 10 and 14, CMR had WC higher than ACP (Graph 1).

Treatments did not differ for CWA ($C = 0.30$). Differently, the days influenced significantly. There was a significant reduction from days 4 to 14 (Graph 2).

Discussion

During the literature review, no studies were found with the aim to evaluate the healing action of powdered coconut water ointment in dogs comparing to allopathic (Vetaglós®) and homeopathic (CMR®) ointments commercially used in the veterinary field as a wound healing for dogs and cats. No experimental study with this purpose was identified in the studied species.

ACP Derma Barrier Cream is composed by powdered coconut water and vegetable oils (coconut oil, moringa oil, linseed oil). When topically applied, the substances of vegetable oils (triglycerides, phospholipids and antioxidants) can act synergistically through several mechanisms: production of skin barrier homeostasis, antioxidative activities, anti-inflammatory properties, direct or indirect antimicrobial activities (upregulation of antimicrobial peptides), wound healing (Lin *et al.*, 2018).

Signs of inflammation, such as edema, hyperemia and the presence of exudate are expected findings after a wound is made and can be minimized by agents that favor healing (De Oliveira *et al.*, 2020).

In wounds treated with the ACP Derma barrier cream, there was an important role in the inflammatory phase (until the 4th day), reducing edema and presenting an absence of exudate, promoting an earlier entry into the proliferative phase. At the beginning of the proliferation phase (4-7 days), it was observed scab formation and the beginning of retraction was more evident when compared to the other treatments.

Up to the fourth day after the operation, 20% of the wounds treated with CRM and 40% of the wounds treated with Vetaglós presented edema, while none was present in the lesions treated with ACP. The absence of edema may be associated with the presence of oleic and linoleic acids present in the ACP barrier cream. Cardoso *et al.* (2004) showed that the wounds

treated with n-9 and n-6 presented less edema in the first 48 hours when compared to the control group.

On day 7, 20% of wounds treated with CMR still had edema. The results differed from the study carried out by Martins *et al.* (2003), comparing herbal medicines of topical use in the skin healing process in horses. It was observed that in the inflammatory phase of the healing process, wounds treated with calendula had less swollen edges and serous, smooth and thin scabs, compared to the other groups of the treatment. Nonetheless, the results are in accordance with the literature, which states that the occurring edema in the region of the wounds can last up to seven days, and it is a consequence of the increase of the vascular permeability that develops in the inflammatory phase of the wound, as a protective tissue response (Hosgood, 2013).

According to Garros *et al.* (2006), the initial phase of healing, the inflammatory phase, is fundamental for the repair process. Without inflammation there is no repair. There is an increase in capillary permeability and consequent migration of cells (leukocytes, lymphocytes, erythrocytes) to the wound, which, with the accumulation of plasma, constitute the inflammatory exudate. This process was observed in this work where exudate was present on the first day of treatment with varying intensity in all of them. On the 4th day, only the ACP treatment showed absence of exudate. Similar result was presented in the work of Magalhães (2007), where no exudates were seen in the macroscopic observation carried out in the three groups of treatments in rats (amorphous and crystalline-aqueous, amorphous and crystalline-gel and triglyceride freeze-dried coconut water).

According to Magalhães (2007), the observation of scab formation on a skin wound favors the repair process. The dryness of the superficial scab also helps in the wound contraction process. During dehydration the lesion decreases in size and takes tissue adhered to it. In this

study, on the 4th day of treatment, all wounds treated with ACP had scabs, while in the other treatments there was moist and no scabs.

Using the temporal progression from a macroscopic point of view, under evaluation of the wound area treated with ACP, it could be observed that, on the 4th day, there was an expansion of the ulcerated area when compared to the initial area produced and standardized by the punch, in agreement with the results from Magalhães (2007) where the group treated with Amorphous and Crystalline-aqueous coconut water and amorphous and crystalline-gel freeze-dried coconut water also showed expansion.

In this study, the mean repair rate of wounds treated with ACP had a higher percentage on all days compared, except on days 10-14, where results were similar to the others. Notwithstanding, treatments did not significantly influence the repair rate. The RRM 4-10, on the other hand, varied according to the treatments ($P=0.02$), where wounds treated with ACP (RRM=0.15) differed statistically from those treated with CMR (RRM=0.06) but they were similar to Vetaglós (RRM=0.11). The evolution of scar repair at the beginning of the proliferative phase (4-10 days) was more evident in wounds treated with ACP, possibly due to the presence of biopolymers composed of glycoside residues that show piezoelectricity compared to collagen, maintaining the high level of moisture in the wound bed. The concentration of water in the wound bed determines the migration of keratinocytes from other cells because the neovascularization process induces an increase of oxygen intake. The fibroblasts, along with other molecules, support the matrix architecture with the ability to synthesize not only collagen, but also aminoglycans (Nunes and Salgueiro, 2011). Studies show that freeze-dried coconut water significantly increases the deposition of collagen in healing process (Magalhães, 2007).

Despite that on the 14th day the mean area of wounds treated with ACP was lower (0.1) when compared to CMR (0.4) and Vetaglós (0.3), this study did not find statistically significant

data, regarding the differences in the size of the area of treated wounds. Nonetheless, the area of wounds treated with ACP decreased until day 14, while the other treatments stabilized on day 10. However, on day 14, the circumference of lesions not treated with ACP (1.3) was statistically different ($P=0.02$) from the lesions treated with CMR (2.5) and Vetaglós (1.8). The last two were similar. The circumference of wounds treated with ACP showed values always decreasing from day 4 to 14, when compared to the other ointments that stabilized the circumference values on days 7 and 10. The model presented in this work showed greater repair from a macroscopic clinical point of view, contributing in a way so that the healed area of the ACP was smaller on the 14th day of treatment, however not statistically different from the others. With significant reductions, the ACP treatment had a superior performance on the 14th day, regarding the size of the circumference, being statistically different and smaller than the others.

It is necessary to emphasize that in the composition of coconut water is possible to find the presence of some fatty acids such as linoleic, oleic and linolenic. Also, vitamin C, among other elements that have already shown, in studies, an influence on wound healing. Furthermore, coconut water is rich in phytohormones (indole-acetic acid), which are cytokines of plant growth active in promoting cell division. They are also involved in cell growth and differentiation in other physiological processes (Kobayashi *et al.*, 1995). Coconut water also contains other compounds that show cytokine-like activities which are purine derivatives (diphenylurea), having biological activities considered excellent for cells (Metivier, 1979).

According to De Nardi *et al.* (2004), in addition to essential fatty acids, vitamins A also contribute to the tissue repair process. In his study, the author describes that vitamin A acted in the stimulation of fibroblasts, collagen deposition and formation of connective tissue. It is fundamental to the proliferation phase, important in the formation of granulation tissue. Vitamin A and its derivatives, called retinoids, regulate cell proliferation and differentiation,

playing an important role in dermatological treatment. According to Ávila *et al.* (2004), ascorbic acid (vitamin C), when applied topically, promotes good tissue repair in the initial phases of the healing process, both qualitatively and quantitatively.

Another important agent in the healing process is urea. It has a moisturizing effect and water retention capacity in the epidermal barrier (Addor *et al.*, 2009). It is a widely used moisturizing agent due to its ability to retain the skin and may have helped to maintain the moisture in the wound, preventing it from becoming dry. The presence of vitamins A and urea in Vetglós ointment and vitamin C in ACP may have contributed to the satisfactory healing response of the treated wounds.

Santos *et al.* (2020), evaluating the healing effect of CMR ointment in Wistar rats, observed that the ointment had great angiogenic potential, with a shorter healing time when compared to the extract of *Bidens pilosa* L., honey and an allopathic ointment. Fernandes *et al.* (2014) observed, in their studies, that rats treated with the homeopathic ointment (*Bellis perennis* + *Calendula officinalis* + *Myristica sebifera*) had a faster healing than animals in the control group treated with saline solution, with little scab formation, which promoted better scar appearance. Parente *et al.* (2011) showed, in their experiment, the angiogenic effect of *Calendula officinalis*, which occurs due to the presence of triterpenes and steroids in its composition, not due to inflammation, as occurs in other healing products. Histologically, in the experiment carried out by Karaka *et al.* (2011), it was observed that animals treated with *Bellis perennis* extract presented more grouped and intertwined collagen fibers when compared to animals in the control group, which ensured a better aesthetic appearance at the location of the wound. In this study, despite not showing good adhesion to the lesion surface, the homeopathic CMR ointment also had a satisfactory healing effect. Vetaglós and ACP ointments showed excellent adhesion to the wound surface when compared to CMR. ACP had better consistency, facilitating handling and, consequently, treatment.

Although there are no repellent compounds in the formulation of the ointments and the barrier cream is rich in sugars, due to the powdered coconut water, no attraction of insects to the wounds was observed, even in the rainy period, which predisposes to greater proliferation of these. It can also be considered that none of the treatments in this experiment induced hypersensitivity.

The study presented here did not use any substance to infect the wounds. On the other hand, treatments were carried out in order to keep the wound bed free from contamination. In none of the treatments was observed purulent drainage or infection.

As one of the components of ACP and coconut oil, lauric acid and its derivative monolaurin has shown antimicrobial activity by disintegrating the membrane of lipid-coated bacteria, including *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* (PREUSS *et al.*, 2005). Rodrigues *et al.* (2004) studied the antimicrobial and healing properties of sunflower seed oil (containing linoleic acid) in rats, comparing it to a group treated with clostebol+neomycin, treating wounds topically with these substances, in rats inoculated with 0.1mL of *Staphylococcus aureus*. Overall results indicated significant antimicrobial activity, anti-inflammatory and wound healing properties. Lauric acid and linoleic acid in ACP ointment probably also built up an antimicrobial influence during the treatments, showing satisfactory results when compared to Vetaglós ointment, which has antimicrobial substances (Gentamicin Sulfate, Sulfanilamide, Sulfadiazine) in its composition. As for the CMR ointment, despite not having antibiotics in its composition, Shakthidharan (2011) reported in his *in vitro* study a considerable action of *Myristica sebifera* on bacterial strains isolated from suppurative lesions.

In this study, there were significant reductions in the wound area until the 14th day, resulting in a satisfactory healing by the ointments used for the treatment, resulting in the development of granulation tissue, conforming to the literature (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

Conclusions

According to the experimental model proposed in this study, all treatments presented healing potential. In view of the results, it is evident that the ACP Derma barrier cream, based on powdered coconut water, showed effective potential for wound healing in dogs, being equivalent to the treatment with commercial allopathic (Vetaglós) and homeopathic (CMR) ointments, products of common use.

The consistency of ACP Derma proved to be superior regarding the adherence to the surface of the lesion. The use of ACP Derma barrier cream to treat wounds in dogs resulted in a better cost-effectiveness. Also, it offered a therapeutic option that brought benefits regarding the feasibility of application and the market price.

Referências

Addor, F. A. S. A., Schalka, S., Pereira, V. M. C., & Folino, B. B. 2009. Correlação entre o efeito hidratante da ureia em diferentes concentrações de aplicação: estudo clínico e corneométrico. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 1(1), 5-9.

Àvila, V. J. B., Duarte, G. P., & Machado, I. G. 2004. Aplicação tópica de ácido ascórbico em úlcera provocada na língua de cobaias (*Cavia porcellus*) estudo histológico. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*, 9(2).

De Nardi, A. B., Rodaski, S., Sousa, R. S., Baudi, D. L. K., & Castro, J. H. T. 2004. Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratadas com ácidos graxos essenciais, vitaminas A e E, lecitina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. *Archives of Veterinary Science*, 9(1).

de Oliveira, J. E., Martins, D. L., Dias, M. P. R., Treichel, T. L. E., & do Prado, T. D. 2020. Avaliação macroscópica da cicatrização de feridas de pele tratadas com extrato da folha de pequi (Caryocar brasiliense). *Brazilian Journal of Development*, 6(4), 17649-17659.

Garros, I. D. C., Campos, A. C. L., Tâmbara, E. M., Tenório, S. B., Torres, O. J. M., Agulham, M. Â., ... & Arruda, E. C. D. M. 2006. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, 55-65.

Hoosgood, G. *Biologia da Cicatrização de Feridas*. In: Williams, J.; Moores, A. *Bsava Manual de Feridas Em Cães e Gatos*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. cap. 1, p. 1-14.

Karakaş, F. P., Karakaş, A., Boran, Ç., Türker, A. U., Yalçın, F. N., & Bilensoy, E. 2012. The evaluation of topical administration of *Bellis perennis* fraction on circular excision wound healing in Wistar albino rats. *Pharmaceutical biology*, 50(8), 1031-1037.

Lin, T. K., Zhong, L., & Santiago, J. L. 2018. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 70.

Magalhães, M. S. F. 2007. Avaliação do efeito do Dersani® e da água de coco liofilizada no modelo cutâneo de cicatrização por segunda intenção em ratos wistar. Tese de Doutorado.

Mandelbaum, S. H., Di Santis, É. P., & Mandelbaum, M. H. S. A. 2003. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte I. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 78, 393-408.

Martelli, A., Andrade, T. A. M. D., & Santos, G. M. T. D. 2018. Perspectivas na utilização de fitoterápicos na cicatrização tecidual: revisão sistemática. *Archives Of Health Investigation*, 7(8), 344-350.

Martins, P. S., Alves, A. L. G., Hussni, C. A., Sequeira, J. L., Nicoletti, J. L. M., & Thomassian, A. 2003. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em eqüinos. *Archives of Veterinary Science*, 8(2).

Metivier, J. R. 1979. *Fisiologia vegetal citocinina*, São Paulo.

Moura, A. V. L. R. Avaliação da cicatrização de feridas em pé diabético tratadas com bioemulsão à base de água de coco: Estudo clínico fase II. 2017. *Dissertação Mestrado*.

Nazaret, T. L. 2018. Estudo para avaliação da ação e eficácia da formulação de tartarato de ketanserina (0,345) e asiaticosídeo (0, 20), aplicada via tópica, no processo de cicatrização de lesões cutâneas em cães. *Dissertação de Mestrado*.

Nunes, J. F., Salgueiro, C. C. M. 2011. Strategies to improve the reproductive efficiency of goats in Brazil. *Small Ruminant Research*, 98(1-3), 176-184.

Oliveira, I. V. P. M.; Dias, R. V. C. 2012. Cicatrização de Feridas: Fases e Fatores de Influência. *Acta Veterinaria Brasilica*. V.6, n.4, p.267-271.

Parente, L. M. L., Andrade, M. A., Brito, L. A. B., Moura, V. M. B. D. D., Miguel, M. P., Lino-Júnior, R. D. S., ... & Paulo, N. M. 2011. Angiogenic activity of *Calendula officinalis* flowers L. in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 26, 19-24.

Preuss, H. G., Echard, B., Enig, M., Brook, I., & Elliott, T. B. 2005. Minimum inhibitory concentrations of herbal essential oils and monolaurin for gram-positive and gram-negative bacteria. *Molecular and cellular biochemistry*, 272(1), 29-34.

Ribeiro Barros Cardoso, C., Aparecida Souza, M., Amália Vieira Ferro, E., Favoreto Jr, S., & Deolina Oliveira Pena, J. 2004. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. *Wound repair and regeneration*, 12(2), 235-243.

Rodrigues, K. L., Cardoso, C. C., Caputo, L. R., Carvalho, J. C. T., Fiorini, J. E., & Schneedorf, J. M. 2004. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. *Inflammopharmacology*, 12(3), 261-270.

Santos, C. E. C., Carvalho, M. G. S., Costa, B. E., Ferreira, W. G., Lima, C. C., Corsetti, P. P., & Garcia, J. A. D. 2020. Efeito do extrato de *Bidens pilosa* L., Mel e pomadas homeopática e alopática na cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 72, 1286-1294.

Santos, E. S. Uso de biofilmes à base de produtos naturais no tratamento da osteorradiocrose de cabeça e pescoço. 2015 In: Encontro de Pós-Graduação e pesquisa da UNIFOR, Fortaleza. Anais.

Shakthidharan, V. 2011. Anti-Microbial Action Of Myristica Sebifera Against Isolates From Suppurative Infections An In-Vitro Study (Doctoral dissertation).

Su, L., Zheng, J., Wang, Y., Zhang, W., & Hu, D. 2019. Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, 109191.

Table 1: Relative frequency (%) regarding the presence of edema in induced wounds treated with CMR, Vetaglós and ACP ointments.

Treatment	D4	D7	D10	D14
CMR	20%	20%	0%	0%
VETAGLÓS	40%	0%	0%	0%
ACP	0%	0%	0%	0%

Table 2: Relative frequency (%) referring to the intensity of exudate (serosanguineous or serous) in induced wounds treated with CMR, Vetaglós and ACP ointments, on the 1st and 4th postoperative day.

Treatment	Exudate intensity (%)			
	Intense	Moderate	Discreet	Absent
1° day				
CMR	20%	40%	0%	40%
VETAGLÓS	0%	60%	0%	40%
ACP	0%	0%	40%	60%
4° day				
CMR	0%	20%	0%	80%
VETAGLÓS	0%	0%	20%	80%
ACP	0%	0%	0%	100%

Table 3: Mean, standard error of the mean and p-value of repair rates between days 4, 7, 10 and 14 for ACP, CMR and VET.

Tratamento	Taxa de reparação, %					
	Dias 4 - 7	Dias 4 - 10	Dias 4 - 14	Dias7 - 10	Dias 7 - 14	Dias 10 - 14
ACP	0,13±0.02	0,15±0.02 ^a	0,12±0.02	0,16±0.02	0,12±0.01	0,08±0.02
CMR	0,03±0.04	0,06±0.02 ^b	0,06±0.01	0,09±0.01	0,09±0.01	0,08±0.02
VET	0,08±0.02	0,11±0.02 ^{ab}	0,09±0.01	0,14±0.05	0,08±0.01	0,08±0.01
Statistics						
<i>p-value</i> [#]	0,11	0,02	0,06	0,26	0,30	0,98

*SEM: Standard error of the mean. [#] Significance levels of the F-test of the analysis of variance.

Table 4: Mean, standard error of the mean and p-value of the application wound area (cm²), circumference (cm) and caliper wound area (cm²) for days 4, 7, 10 and 14 for ACP, CMR and VET.

Application wound area, cm²	Days			
Treatment	4	7	10	14
ACP	1,3±0.2 ^{Aa}	0,9±0.1 ^{Ab}	0,4±0.1 ^{Ac}	0,1±0.1 ^{Ad}
CMR	1,0±0.1 ^{Ba}	0,9±0.1 ^{Aa}	0,6±0.1 ^{Ab}	0,4±0.1 ^{Ab}
VET	1,1±0.1 ^{Ba}	0,9±0.1 ^{Ab}	0,4±0.1 ^{Ac}	0,3±0.1 ^{Ac}
Sources of variation	Ointment	Day	P x D	
<i>p-value</i> [#]	0.94	<0.001	0.02	

Circumference, cm	Days			
Treatment	4	7	10	14
ACP	4.1±0.3 ^{Aa}	3.4±0.2 ^{Ab}	2.2±0.4 ^{Bc}	1.3±0.2 ^{Bd}
CMR	3.7±0.2 ^{Aa}	3.4±0.3 ^{Aa}	2.8±0.4 ^{Ab}	2.5±0.3 ^{Ab}
VET	3.8±0.2 ^{Aa}	3.3±0.3 ^{Aa}	2.3±0.4 ^{Bb}	1.8±0.3 ^{ABb}
Sources of variation	Ointment	Day	P x D	
<i>p-value</i>	0.46	<0.001	0.02	

a,b,c,d indicate difference between days in the same treatment. A, B indicate difference between treatments on the same day.

Figure captions

Figure 1. Detail of the metallic punch used to mark the standardized skin wound.



Figure 2. A. Demarcation; B. Punch use; C. excision of the skin fragment; D. circular incisions.

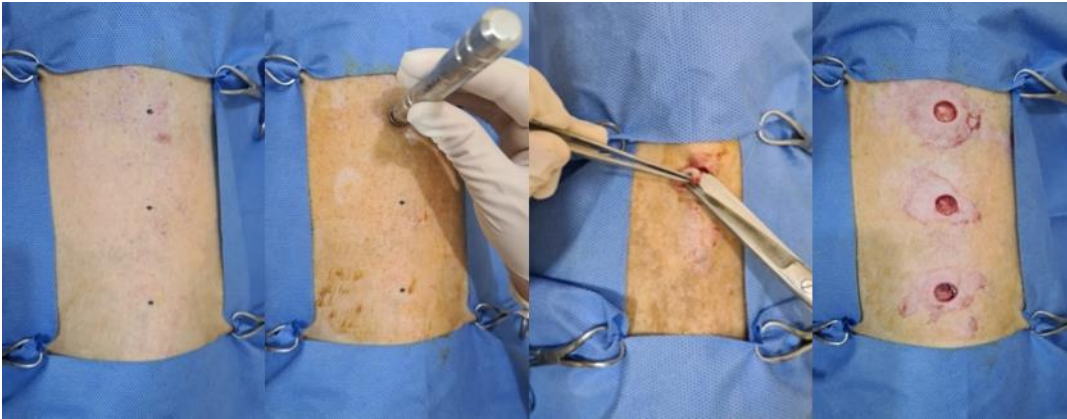




Figure 3. Wound measurement using the Imito Wound app.

Experimento 1 



Date of birth (age) _____
Patient ID _____

Postoperative Wound anamnesis

Type Postoperative

Body region _____

Wound known since 07/10/2020

Notes 2 medicao

07/10/2020, 22:23 Wound assessment (1 of 1)

INFORMATION

Created by cinthia braga

STATUS

Area 1.0 cm²

Circumference 3.8 cm

Length 1.2 cm

Width 1.1 cm

Depth N/A

THERAPY




Figure 4. Wound measurement using digital caliper.



Figure 5. Macroscopic aspects of the healing process on the fourth day of treatment.

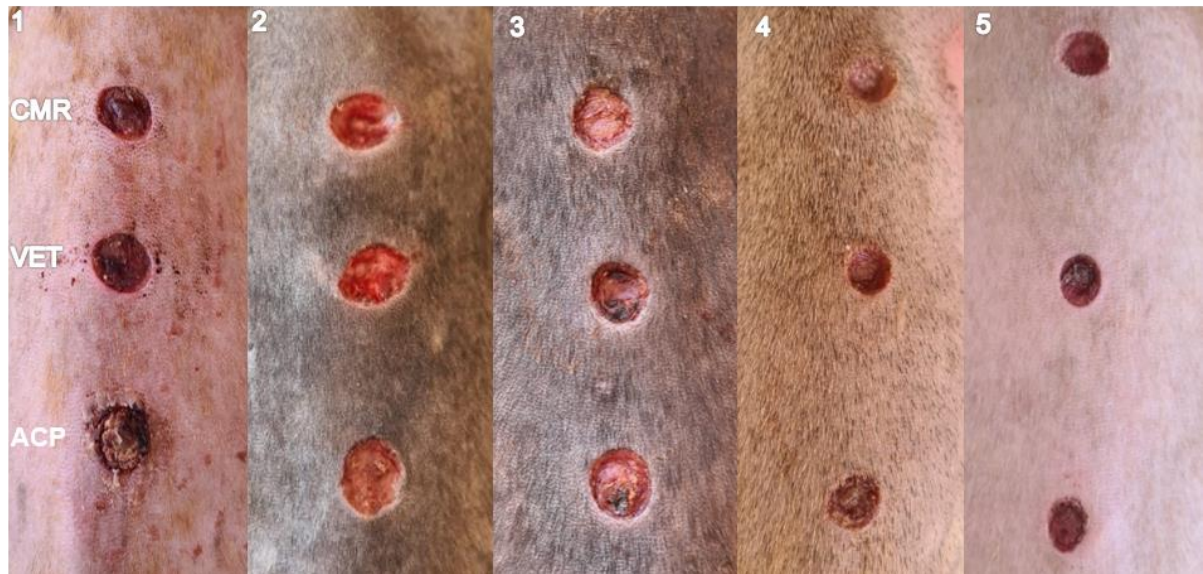


Figure 6. Macroscopic aspects of the healing process on the seventh day of treatment.

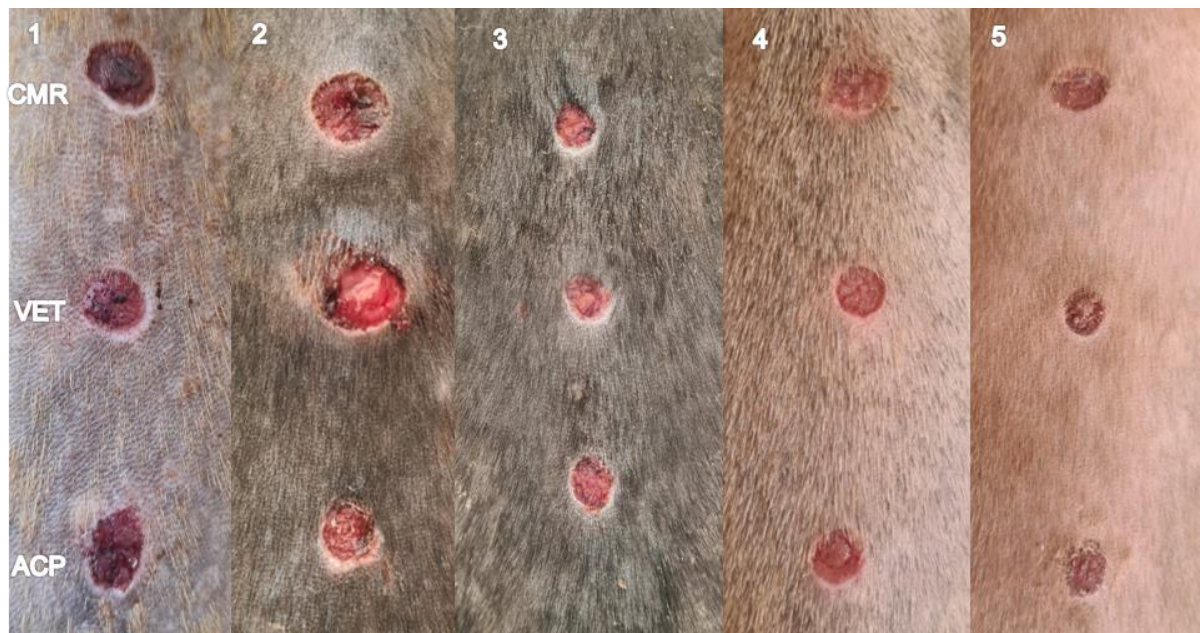


Figure 7. Macroscopic aspects of the healing process on the tenth day of treatment.

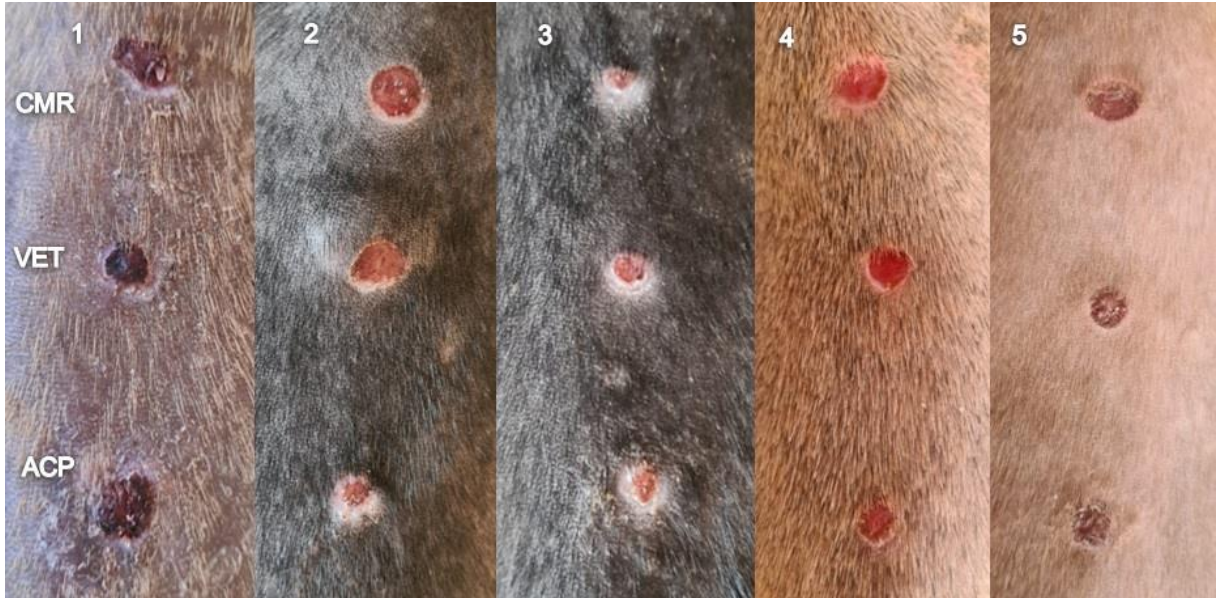


Figure 8. Macroscopic aspects of the healing process on the fourteenth day of treatment.



Figure 9. Circumference (cm) of the wounds.

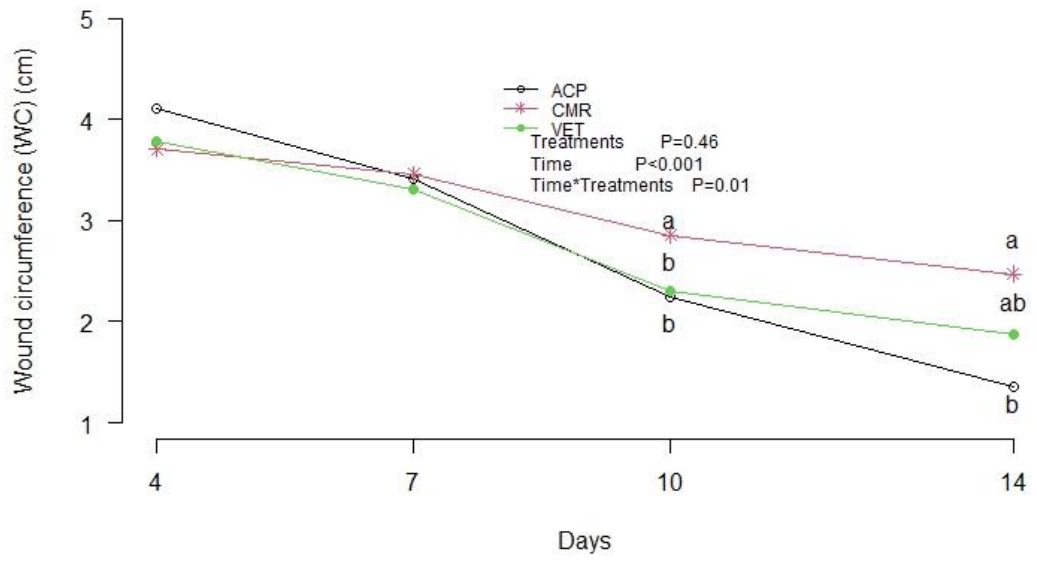


Figure 10. Caliper circumference area (cm²).

